(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118317979 A
(43)申请公布日 2024.07.09

(21)申请号 202280078695.8

(22)申请日 2022.09.28

(30)优先权数据
63/249,722 2021.09.29 US
63/249,794 2021.09.29 US
63/249,833 2021.09.29 US
63/249,919 2021.09.29 US
63/291,305 2021.12.17 US
63/292,382 2021.12.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/077201 2022.09.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/056313 EN 2023.04.06

(71)申请人 摩德斯医疗股份有限公司
地址 美国

(72)发明人 M·格雷奇 H·陈 L·吴 R·R·魏 L·徐 Z-Y·杨 E·孙 G·J·纳贝尔

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 陈晓娜

(51)Int.Cl.
C07K 16/46(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
C07K 14/705(2006.01)
C07K 16/24(2006.01)
C12N 5/078(2006.01)

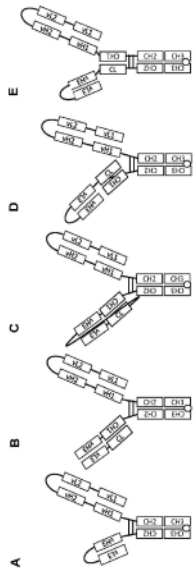
权利要求书46页 说明书362页
序列表（电子公布） 附图69页

(54)发明名称

抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物及其使用方法

(57)摘要

本发明公开了具有某些结构特征的抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物(例如抗体及其抗原结合片段)。还公开了编码此类多肽和多肽复合物的多核苷酸和载体;含有此类多肽和多肽复合物的嵌合抗原受体(CAR)、细胞、药物组合物和试剂盒;以及使用此类多肽和多肽复合物的方法。



CN 118317979 A

1.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;
其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:
VL1-VL2-VH2-VH1;
VH1-VH2-VL2-VL1;
VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;或
VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;
其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:
VL3-VH3;
VH3-VL3;
VL3-L4-VH3;或
VH3-L4-VL3;
其中:
VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;
VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;
VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;
VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;
VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;
VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;并且
L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。
2.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;
其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:
VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;
VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;
VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;
VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;
VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或
VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;
其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:
VL3-VH3-Fc;
VH3-VL3-Fc;
VL3-L5-VH3-Fc;或
VH3-L5-VL3-Fc;
其中:
VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;
VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;
VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;
VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;
VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;
VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。

3.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-VH3-CH1;

VH3-VL3-CH1;

VL3-VH3-CL;

VH3-VL3-CL;

VL3-VH3-CH1-CL;

VH3-VL3-CH1-CL;

VL3-VH3-CL-CH1;

VH3-VL3-CL-CH1;

VL3-CL-VH3-CH1;

VL3-CH1-VH3-CL;

VH3-CH1-VL3-CL;

VH3-CL-VL3-CH1;

VL3-L6-VH3-L7-CH1;

VH3-L6-VL3-L7-CH1;

VL3-L6-VH3-L7-CL;

VH3-L6-VL3-L7-CL;

VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL;VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL;VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1;VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1;VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1;VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL;VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL;VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1;VL3-VH3-L6-CH1-CL;

VH3-VL3-L6-CH1-CL;

VL3-VH3-L6-CL-CH1;

VH3-VL3-L6-CL-CH1;

VL3-CL-L6-VH3-CH1;

VL3-CH1-L6-VH3-CL;

VH3-CH1-L6-VL3-CL;或

VH3-CL-L6-VL3-CH1;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。

4.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-VH3-CH1-Fc;

VH3-VL3-CH1-Fc;

VL3-VH3-CL-Fc;

VH3-VL3-CL-Fc;

VL3-VH3-CH1-CL-Fc;

VH3-VL3-CH1-CL-Fc;

VL3-VH3-CL-CH1-Fc;

VH3-VL3-CL-CH1-Fc;

VL3-CL-VH3-CH1-Fc;

VL3-CH1-VH3-CL-Fc;

VH3-CH1-VL3-CL-Fc;

VH3-CL-VL3-CH1-Fc;

VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc;

VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc;

VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc;

VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc;

VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc;VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc;VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc;VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc;VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc;VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc;VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc;VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc;

VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc;

VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc;

VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc;

VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc;

VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc;

VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc;

VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc;或

VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。

5.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-VH3;

VH3-VL3;

VL3-L4-VH3;

VH3-L4-VL3;

VL3-VH3-Fc;

VH3-VL3-Fc;

VL3-L4-VH3-Fc;

VH3-L4-VL3-Fc;

VL3-VH3-CH1;

VH3-VL3-CH1;

VL3-VH3-CL;

VH3-VL3-CL;

VL3-VH3-CH1-CL;

VH3-VL3-CH1-CL;

VL3-VH3-CL-CH1;

VH3-VL3-CL-CH1;

VL3-CL-VH3-CH1;

VL3-CH1-VH3-CL;

VH3-CH1-VL3-CL;

VH3-CL-VL3-CH1;

VL3-L6-VH3-L7-CH1;

VH3-L6-VL3-L7-CH1;

VL3-L6-VH3-L7-CL;

VH3-L6-VL3-L7-CL;

VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL;VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL;VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1;VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1;VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1;VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL;VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL;VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1;VL3-VH3-L6-CH1-CL;

VH3-VL3-L6-CH1-CL;

VL3-VH3-L6-CL-CH1;

VH3-VL3-L6-CL-CH1;

VL3-CL-L6-VH3-CH1;

VL3-CH1-L6-VH3-CL;

VH3-CH1-L6-VL3-CL;

VH3-CL-L6-VL3-CH1;

VL3-VH3-CH1-Fc;

VH3-VL3-CH1-Fc;

VL3-VH3-CL-Fc;

VH3-VL3-CL-Fc;

VL3-VH3-CH1-CL-Fc;

VH3-VL3-CH1-CL-Fc;

VL3-VH3-CL-CH1-Fc;

VH3-VL3-CL-CH1-Fc;VL3-CL-VH3-CH1-Fc;

VL3-CH1-VH3-CL-Fc;

VH3-CH1-VL3-CL-Fc;

VH3-CL-VL3-CH1-Fc;

VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc;

VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc;

VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc;

VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc;

VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc;VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc;VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc;VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc;VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc;VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc;VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc;VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc;VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc;

VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc;

VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc;

VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc;

VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc;

VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc;

VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc;或

VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。

6.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

VH3;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;并且

L1、L2和L3是氨基酸接头。

7.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:VL3;或

VL3-L1;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:VH3-Fc;或

VH3-L1-Fc;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。

8.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构：

VL3-Fc;或

VL3-L1-Fc;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构：

VH3;或

VH3-L1;

其中：

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。

9.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构：

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构：

VL3-CH1;

VL3-CL;

VL3-L1-CH1;或

VL3-L1-CL;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构：

VH3-CH1;

VH3-CL;

VH3-L1-CH1;或

VH3-L1-CL;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。

10.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:VL3;

VL3-Fc;

VL3-CH1;

VL3-CL;

VL3-CH1-CL;

VL3-CL-CH1;

VL3-CH1-Fc;

VL3-CL-Fc;

VL3-CH1-CL-Fc;

VL3-CL-CH1-Fc;

VL3-L1-Fc;

VL3-L1-CH1;

VL3-L1-CL;

VL3-L1-CH1-L2-CL;

VL3-L1-CL-L2-CH1;

VL3-L1-CH1-L2-Fc;

VL3-L1-CL-L2-Fc;

VL3-L1-CH1-L2-CL-Fc;或VL3-L1-CL-L2-CH1-Fc;其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:VH3;

VH3-Fc;

VH3-CH1;

VH3-CL;

VH3-CH1-CL;

VH3-CL-CH1;

VH3-CH1-Fc;

VH3-CL-Fc;

VH3-CH1-CL-Fc;

VH3-CL-CH1-Fc;

VH3-L1-Fc;

VH3-L1-CH1;

VH3-L1-CL;

VH3-L1-CH1-L2-CL;

VH3-L1-CL-L2-CH1;

VH3-L1-CH1-L2-Fc;

VH3-L1-CL-L2-Fc;

VH3-L1-CH1-L2-CL-Fc;或

VH3-L1-CL-L2-CH1-Fc;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。

11.如权利要求1-10中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、

ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、

BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;并且

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、

IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A。

12.如权利要求1-11中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或它们的组合。

13.如权利要求1-12中任一项所述的抗原结合多肽,其中接头L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和/或L8具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度。

14.如权利要求1-12中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的接头L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和/或L8具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度。

15.如权利要求1-14中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中接头L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和/或L8包含氨基酸序列g、a、gss、asg、ggssg、gsssgs、gtvaa、asggs、astgg、asggsg、ggsggsssgss、sggsgssggs、ggsggsgsgggsasgsg、ggsggsgsgggsasgsg、gggssgggsgggsgsggsgs、ggggsggsgsgggsasgsg、gggssggsgsgggsgsggsgs、sggssggsgsggsgsggsgssg、gsgssgggsggsgsgggsgssg、ggggsgsggsgggssggggsggggsggggsggggsgggs、ggggsggggsggggsggggsggggsgggsgg ggsgggs、ggggsgsggsggsgggsggggsggggsggggsggggsgggsssss、ggggsgsggs gggssgggsgggsgggsgggsgggsgggssssgs、ggsgg、gsggsagsgsgggsasgsg、ggggs或gsggsggsgsgggsasgsg(SEQ ID NO:1-19和665-672)或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列。

16.如权利要求1-15中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述氨基酸接头无免疫原性。

17.如权利要求1-16中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述氨基酸接头不含共同的T细胞表位。

18.如权利要求1-17中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述Fc区包含至少一个杵入臼修饰。

19.如权利要求18所述的抗原结合多肽复合物,其中所述抗原结合多肽复合物是IgG1或IgG4抗体并且所述杵入臼修饰包含:

(i)S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代;

(ii)L234A、L235A和P239A的臼取代;

(iii)L234A和L235A的臼取代;

(iv)M428L和N433S的臼取代;

(v)M252Y、S254T和T256E的臼取代;或

(vi)它们的组合;

所述修饰是基于EU编号方案。

20.如权利要求1-19中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物还包含用于纯化、分离和/或检测的标签。

21.如权利要求20所述的抗原结合多肽,其中所述标签是聚组氨酸标签、聚精氨酸标签、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、麦芽糖结合蛋白(MBP)、甲壳素结合蛋白(CBP)、链霉抗生物素蛋白标签、硫氧还原蛋白(TRX)、聚(NANP)、FLAG标签、ALFA标签、V5标签、Myc标签、血球凝集素(HA)标签、Spot标签、T7标签、NE标签或绿色荧光蛋白(GFP),或它们的组合。

22.如权利要求21所述的抗原结合多肽,其中所述聚组氨酸标签由约4至约10个组氨酸残基组成。

23.如权利要求22所述的抗原结合多肽,其中所述聚组氨酸标签由约8个组氨酸残基组成。

24.如权利要求20至23中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述标签位于所述抗原结合多肽的N端。

25.如权利要求20至23中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述标签位于所述抗原结合多肽的C端。

26.如权利要求1-25中任一项所述的抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物以约10μM至约1pM的平衡解离常数(K_D)结合至抗原。

27.一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含权利要求1-26中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。

28.如权利要求27所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是IgG、IgM、IgE、IgA或IgD。

29.如权利要求28所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述IgG是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

30.如权利要求27所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段是Fab、scFab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或scFv。

31.如权利要求27所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是人类或人源化抗体。

32.一种多肽,所述多肽与SEQ ID NO:78-92中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性。

33.一种多肽,所述多肽由与SEQ ID NO:93-107中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的多核苷酸编码。

34.一种多核苷酸,所述多核苷酸编码权利要求1-26中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。

35.一种多核苷酸,所述多核苷酸与SEQ ID NO:93-107中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性。

36.一种多核苷酸,所述多核苷酸编码与SEQ ID NO:78-92中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的多肽。

37.一种载体,所述载体包含权利要求34-36中任一项所述的多核苷酸。

38.一种宿主细胞,所述宿主细胞包含权利要求34-36中任一项所述的多核苷酸或权利要求37所述的载体。

39.一种嵌合抗原受体(CAR),所述嵌合抗原受体包含权利要求1-26中任一项所述的抗

原结合多肽或抗原结合多肽复合物。

40.一种免疫细胞,所述免疫细胞包含权利要求39所述的CAR。

41.一种药物组合物,所述药物组合物包含(i)权利要求1-26中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、权利要求37-31中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求32或33所述的多肽、权利要求34-36中任一项所述的多核苷酸、权利要求37所述的载体、权利要求38所述的宿主细胞、权利要求39所述的CAR、权利要求40所述的免疫细胞或它们的组合;以及(ii)药学上可接受的载体。

42.一种试剂盒,所述试剂盒包含权利要求1-26中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、权利要求37-31中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求32或33所述的多肽、权利要求34-36中任一项所述的多核苷酸、权利要求37所述的载体、权利要求38所述的宿主细胞、权利要求39所述的CAR、权利要求40所述的免疫细胞或它们的组合。

43.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-VH3;

VH3-VL3;

VL3-L4-VH3;或

VH3-L4-VL3;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙

粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A；

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区，所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位：A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A；

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区，所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位：A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、

TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

L1、L2、L3和L4是氨基酸接头;并且

其中所述抗原结合多肽复合物还包含以下(i)-(xxi)中的至少一者:

(i)具有任选的免疫球蛋白铰链的Fc区,其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或它们的组合;

(ii)选自由L1、L2、L3和L4组成的组的接头,所述L1、L2、L3和L4具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度;

(iii)选自由L1、L2、L3和L4组成的组的接头,所述L1、L2、L3和L4选自由以下组成的组:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:665、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:667、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:669、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:671和SEQ ID NO:672,或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;

(iv)选自由无免疫原性的L1、L2、L3和L4组成的组的接头;

(v)选自由L1、L2、L3和L4组成的组的接头,其中所述接头不含共同的T细胞表位;

(vi)包含至少一个杵入臼修饰的Fc区;

(vii)可检测标记;

(viii)选自由以下组成的组的可检测标记:放射性标记、化学发光标记、荧光标记、酶或肽标签,或它们的组合;

(ix)肽标签;

(x)选自由约4至约10个组氨酸残基组成的聚组氨酸标签的肽标签;

(xi)具有约8个组氨酸残基的肽标签;

(xii)所述多肽与剂缀合以形成抗体-剂缀合物;

(xiii)抗体-剂缀合物,其中所述剂选自由以下组成的组:细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂、治疗蛋白或它们的组合;

(xiv)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当结合至靶抗原上的表位时或当与另一种抗原结合多肽复合以形成具有至少两种抗原结合多肽的抗原结合多肽复合物时,具有约10μM至约1pM的平衡解离常数(KD);

(xv)抗体或其抗原结合片段;

(xvi)选自由IgG、IgM、IgE、IgA或IgD组成的组的抗体或其抗原结合片段;

(xvii)选自IgG抗体的抗体或其抗原结合片段,所述IgG抗体选自由IgG1、IgG2、IgG3或IgG4组成的组;

(xviii)选自由Fab、scFab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或scFv组成的组的抗体或抗原结合片段;

(xix)具有效应功能突变的抗原结合多肽;

(xx)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当形成抗原结合多肽复合物时是IgG1或IgG4抗体,并且所述杵入臼修饰包含:

(i)S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代;

(ii)L234A、L235A和P239A的臼取代;

(iii)L234A和L235A的臼取代;

(iv)M428L和N433S的臼取代;

(v)M252Y、S254T和T256E的臼取代;或

(vi)它们的组合,所述修饰是基于EU编号方案;以及

(xxi)作为嵌合受体抗原的一部分的抗原结合多肽。

44.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

VH3;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、

CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A；

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区，所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位：A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A；

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区，所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位：A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、

NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;

L1、L2和L3是氨基酸接头;

其中所述抗原结合多肽复合物还包含以下(i)-(xxi)中的至少一者:

(i)具有任选的免疫球蛋白铰链的Fc区,其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰

链区、下铰链区或它们的组合;

(ii)选自由L1、L2或L3组成的组的接头,所述L1、L2或L3具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度;

(iii)选自由L1、L2或L3组成的组的接头,所述L1、L2或L3选自由以下组成的组:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:665、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:667、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:669、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:671和SEQ ID NO:672,或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;

(iv)选自无免疫原性的L1、L2或L3的接头;

(v)选自L1、L2或L3的接头,其中所述接头不含共同的T细胞表位;

(vi)包含至少一个杵入臼修饰的Fc区;

(vii)可检测标记;

(viii)选自由以下组成的组的可检测标记:放射性标记、化学发光标记、荧光标记、酶或肽标签,或它们的组合;

(ix)肽标签;

(x)选自由约4至约10个组氨酸残基组成的聚组氨酸标签的肽标签;

(xi)具有约8个组氨酸残基的肽标签;

(xii)所述多肽与剂缀合以形成抗体-剂缀合物;

(xiii)抗体-剂缀合物,其中所述剂选自由以下组成的组:细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂、治疗蛋白或它们的组合;

(xiv)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当结合至靶抗原上的表位时或当与另一种抗原结合多肽复合以形成具有至少两种抗原结合多肽的抗原结合多肽复合物时,具有约10μM至约1pM的平衡解离常数(KD);

(xv)抗体或其抗原结合片段;

(xvi)选自由IgG、IgM、IgE、IgA或IgD组成的组的抗体或其抗原结合片段;

(xvii)选自IgG抗体的抗体或其抗原结合片段,所述IgG抗体选自由IgG1、IgG2、IgG3或IgG4组成的组;

(xviii)选自由Fab、scFab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或scFv组成的组的抗体或抗原结合片段;

(xix)具有效应功能突变的抗原结合多肽;

(xx)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当形成抗原结合多肽复合物时是IgG1或IgG4抗体,并且所述杵入臼修饰包含:

(i)S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代;

(ii)L234A、L235A和P239A的臼取代;

(iii)L234A和L235A的臼取代;

(iv)M428L和N433S的臼取代;

(v)M252Y、S254T和T256E的臼取代;或

(vi)它们的组合,所述修饰是基于EU编号方案;以及

(xxi)作为嵌合受体抗原的一部分的抗原结合多肽。

45.一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含权利要求43所述的抗原结合多肽或权利要求44所述的抗原结合多肽复合物。

46.如权利要求45所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段是Fab、scFab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或scFv。

47.如权利要求45或46所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是人类或人源化抗体。

48.一种多肽,所述多肽编码权利要求43所述的抗原结合多肽或权利要求44所述的抗原结合多肽复合物。

49.一种多核苷酸,所述多核苷酸编码权利要求43所述的抗原结合多肽或权利要求44所述的抗原结合多肽复合物。

50.一种载体,所述载体包含权利要求49所述的多核苷酸。

51.一种宿主细胞,所述宿主细胞包含权利要求49所述的多核苷酸或权利要求50所述的载体。

52.一种嵌合抗原受体(CAR),所述嵌合抗原受体包含权利要求43所述的抗原结合多肽或权利要求44所述的抗原结合多肽复合物。

53.一种免疫细胞,所述免疫细胞包含权利要求52所述的CAR。

54.一种药物组合物,所述药物组合物包含(i)权利要求43或44所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、权利要求45-47中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求48所述的多肽、权利要求49所述的多核苷酸、权利要求50所述的载体、权利要求51所述的宿主细胞、权利要求52所述的CAR、权利要求53所述的免疫细胞或它们的组合,以及(ii)药学上可接受的载体。

55.一种试剂盒,所述试剂盒包含权利要求43或44所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、权利要求45-47中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求48所述的多肽、权利要求49所述的多核苷酸、权利要求50所述的载体、权利要求51所述的宿主细胞、权利要求52所述的CAR、权利要求53所述的免疫细胞或它们的组合。

56.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-VH3;

VH3-VL3;

VL3-L4-VH3;或

VH3-L4-VL3;

其中:

VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;并且

L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。

57.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-VH3-Fc;

VH3-VL3-Fc;

VL3-L5-VH3-Fc;

VH3-L5-VL3-Fc;

VL3-L5-VH3-L6-Fc;或

VH3-L5-VL3-L6-Fc;

其中:

VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

L1、L2、L3、L4、L5和L6是氨基酸接头。

58.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-VH3-CH1;

VH3-VL3-CH1;

VL3-VH3-CL;

VH3-VL3-CL;

VL3-VH3-CH1-CL;

VH3-VL3-CH1-CL;

VL3-VH3-CL-CH1;

VH3-VL3-CL-CH1;

VL3-CL-VH3-CH1;

VL3-CH1-VH3-CL;

VH3-CH1-VL3-CL;

VH3-CL-VL3-CH1;

VL3-L6-VH3-L7-CH1;

VH3-L6-VL3-L7-CH1;

VL3-L6-VH3-L7-CL;

VH3-L6-VL3-L7-CL;

VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL;VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL;VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1;VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1;VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1;VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL;VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL;

VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1;

VL3-VH3-L6-CH1-CL;

VH3-VL3-L6-CH1-CL;

VL3-VH3-L6-CL-CH1;

VH3-VL3-L6-CL-CH1;

VL3-CL-L6-VH3-CH1;

VL3-CH1-L6-VH3-CL;

VH3-CH1-L6-VL3-CL;或

VH3-CL-L6-VL3-CH1;

其中:

VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋

白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。

59.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-VH3-CH1-Fc;

VH3-VL3-CH1-Fc;

VL3-VH3-CL-Fc;

VH3-VL3-CL-Fc;

VL3-VH3-CH1-CL-Fc;

VH3-VL3-CH1-CL-Fc;

VL3-VH3-CL-CH1-Fc;

VH3-VL3-CL-CH1-Fc;

VL3-CL-VH3-CH1-Fc;

VL3-CH1-VH3-CL-Fc;

VH3-CH1-VL3-CL-Fc;

VH3-CL-VL3-CH1-Fc;

VL3-L7-VH3-L8-CH1-Fc;

VH3-L7-VL3-L8-CH1-Fc;

VL3-L7-VH3-L8-CL-Fc;

VH3-L7-VL3-L8-CL-Fc;

VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-Fc;

VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-Fc;

VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-Fc;

VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-Fc;

VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-Fc;

VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-Fc;

VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-Fc;

VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-Fc;

VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc;VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc;VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc;VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc;VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-L10-Fc;

VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-L10-Fc;

VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-L10-Fc;

VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-L10-Fc;

VL3-VH3-L7-CH1-CL-Fc;

VH3-VL3-L7-CH1-CL-Fc;

VL3-VH3-L7-CL-CH1-Fc;

VH3-VL3-L7-CL-CH1-Fc;

VL3-CL-L7-VH3-CH1-Fc;

VL3-CH1-L7-VH3-CL-Fc;

VH3-CH1-L7-VL3-CL-Fc;或

VH3-CL-L7-VL3-CH1-Fc;

其中:

VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9和L10是氨基酸接头。

60.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-VH3;

VH3-VL3;

VL3-L4-VH3;

VH3-L4-VL3;

VL3-VH3-Fc;

VH3-VL3-Fc;

VL3-L4-VH3-Fc;

VH3-L4-VL3-Fc;

VL3-VH3-CH1;

VH3-VL3-CH1;

VL3-VH3-CL;

VH3-VL3-CL;

VL3-VH3-CH1-CL;

VH3-VL3-CH1-CL;

VL3-VH3-CL-CH1;

VH3-VL3-CL-CH1;

VL3-CL-VH3-CH1;

VL3-CH1-VH3-CL;

VH3-CH1-VL3-CL;

VH3-CL-VL3-CH1;

VL3-L7-VH3-L8-CH1;

VH3-L7-VL3-L8-CH1;

VL3-L7-VH3-L8-CL;

VH3-L7-VL3-L8-CL;

VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL;VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL;VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1;VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1;VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1;VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL;VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL;VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1;VL3-VH3-L7-CH1-CL;

VH3-VL3-L7-CH1-CL;

VL3-VH3-L7-CL-CH1;

VH3-VL3-L7-CL-CH1;VL3-CL-L7-VH3-CH1;VL3-CH1-L7-VH3-CL;VH3-CH1-L7-VL3-CL;VH3-CL-L7-VL3-CH1;VL3-VH3-CH1-Fc;

VH3-VL3-CH1-Fc;

VL3-VH3-CL-Fc;

VH3-VL3-CL-Fc;

VL3-VH3-CH1-CL-Fc;VH3-VL3-CH1-CL-Fc;VL3-VH3-CL-CH1-Fc;VH3-VL3-CL-CH1-Fc;VL3-CL-VH3-CH1-Fc;VL3-CH1-VH3-CL-Fc;VH3-CH1-VL3-CL-Fc;VH3-CL-VL3-CH1-Fc;VL3-L7-VH3-L8-CH1-Fc;VH3-L7-VL3-L8-CH1-Fc;VL3-L7-VH3-L8-CL-Fc;VH3-L7-VL3-L8-CL-Fc;

VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-Fc;

VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-Fc;

VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-Fc;

VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-Fc;

VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-Fc;

VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-Fc;

VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-Fc;

VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-Fc;

VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-Fc;

VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-Fc;

VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-Fc;

VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-Fc;

VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc;VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc;VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc;VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc;VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-L10-Fc;VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-L10-Fc;

VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-L10-Fc;

VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-L10-Fc;

VL3-VH3-L7-CH1-CL-Fc;

VH3-VL3-L7-CH1-CL-Fc;

VL3-VH3-L7-CL-CH1-Fc;

VH3-VL3-L7-CL-CH1-Fc;

VL3-CL-L7-VH3-CH1-Fc;

VL3-CH1-L7-VH3-CL-Fc;

VH3-CH1-L7-VL3-CL-Fc;或

VH3-CL-L7-VL3-CH1-Fc;

其中:

VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9和L10是氨基酸接头。

61.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

VH3;

其中:

VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;并且

L1、L2和L3是氨基酸接头。

62.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3;或

VL3-L5;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构：

VH3-Fc;或

VH3-L6-Fc;

其中：

VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

L1、L2、L3、L4、L5和L6是氨基酸接头。

63.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构：

VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构：

VL3-Fc;或

VL3-L5-Fc;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构：

VH3;或

VH3-L6;

其中：

VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

L1、L2、L3、L4、L5和L6是氨基酸接头。

64.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第

三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-CH1;

VL3-CL;

VL3-L6-CH1;或

VL3-L6-CL;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

VH3-CH1;

VH3-CL;

VH3-L7-CH1;或

VH3-L7-CL;

其中:

VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;

CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

L1、L2、L3、L4、L5、L6和L7是氨基酸接头。

65.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc;

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3;

VL3-Fc;

VL3-CH1;

VL3-CL;

VL3-CH1-CL;

VL3-CL-CH1;

VL3-CH1-Fc;

VL3-CL-Fc;

VL3-CH1-CL-Fc;

VL3-CL-CH1-Fc;

VL3-L7-Fc;

VL3-L7-CH1;

VL3-L7-CL;

VL3-L7-CH1-L8-CL;

VL3-L7-CL-L8-CH1;

VL3-L7-CH1-L8-Fc;

VL3-L7-CL-L8-Fc;

VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc;

VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc;

VL3-L7-CH1-L8-CL-L9-Fc;或VL3-L7-CL-L8-CH1-L9-Fc;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:VH3;

VH3-Fc;

VH3-CH1;

VH3-CL;

VH3-CH1-CL;

VH3-CL-CH1;

VH3-CH1-Fc;

VH3-CL-Fc;

VH3-CH1-CL-Fc;

VH3-CL-CH1-Fc;

VH3-L10-Fc;

VH3-L10-CH1;

VH3-L10-CL;

VH3-L10-CH1-L11-CL;

VH3-L10-CL-L11-CH1;

VH3-L10-CH1-L11-Fc;

VH3-L10-CL-L11-Fc;

VH3-L10-CH1-L11-CL-Fc;

VH3-L10-CL-L11-CH1-Fc;

VH3-L10-CH1-L11-CL-L12-Fc;或VH3-L10-CL-L11-CH1-L12-Fc;

其中:

VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;

VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;

VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;

VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;

VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;

VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;

Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11和L12是氨基酸接头。

66.如权利要求56-65中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中VH1、VH2和VH3特异性结合至不同HIV蛋白,或结合至相同HIV蛋白上的不同表位。

67.如权利要求56-66中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中VL1、VL2和VL3特异性结合至不同HIV蛋白,或结合至相同HIV蛋白上的不同表位。

68.如权利要求56-67中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述HIV蛋白是HIV包膜蛋白、HIV结构蛋白、HIV功能蛋白或HIV辅助蛋白。

69.如权利要求68所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述HIV包膜蛋白是HIV包膜糖蛋白(Env)、HIV包膜糖蛋白gp160、HIV包膜表面糖蛋白gp120或HIV跨膜包膜蛋白gp41。

70.如权利要求68所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述HIV结构蛋白是p17、p24、p7或p55。

71.如权利要求68所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述HIV功能蛋白是p66、HIV-1蛋白酶(PR)或p31。

72.如权利要求68所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述HIV辅助蛋白是Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr或Vpu。

73.如权利要求56-72中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成

的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;并且VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。

74.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3-VH3;

VH3-VL3;

VL3-L4-VH3;或

VH3-L4-VL3;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

L1、L2、L3和L4是氨基酸接头；

其中所述抗原结合多肽复合物还包含以下(i)-(xxi)中的至少一者：

(i)具有任选的免疫球蛋白铰链的Fc区，其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或它们的组合；

(ii)选自由L1、L2、L3和L4组成的组的接头，所述L1、L2、L3和L4具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度；

(iii)选自由L1、L2、L3和L4组成的组的接头，所述L1、L2、L3和L4选自由以下组成的组：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:665、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:667、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:669、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:671和SEQ ID NO:672，或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列；

(iv)选自由无免疫原性的L1、L2、L3和L4组成的组的接头；

(v)选自由L1、L2、L3和L4组成的组的接头，其中所述接头不含共同的T细胞表位；

(vi)包含至少一个杵入臼修饰的Fc区；

(vii)可检测标记；

(viii)选自由以下组成的组的可检测标记：放射性标记、化学发光标记、荧光标记、酶或肽标签，或它们的组合；

(ix)肽标签；

(x)选自由约4至约10个组氨酸残基组成的聚组氨酸标签的肽标签；

(xi)具有约8个组氨酸残基的肽标签；

(xii)所述多肽与剂缀合以形成抗体-剂缀合物；

(xiii)抗体-剂缀合物，其中所述剂选自由以下组成的组：细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂、治疗蛋白或它们的组合；

(xiv)抗原结合多肽，所述抗原结合多肽当结合至靶抗原上的表位时或当与另一种抗原结合多肽复合以形成具有至少两种抗原结合多肽的抗原结合多肽复合物时，具有约10μM至约1pM的平衡解离常数(KD)；

(xv)抗体或其抗原结合片段；

(xvi)选自由IgG、IgM、IgE、IgA或IgD组成的组的抗体或其抗原结合片段；

(xvii)选自IgG抗体的抗体或其抗原结合片段，所述IgG抗体选自由IgG1、IgG2、IgG3或IgG4组成的组；

(xviii)选自由Fab、scFab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或scFv组成的组的抗体或抗原结合片段；

(xix)具有效应功能突变的抗原结合多肽；

(xx)抗原结合多肽，所述抗原结合多肽当形成抗原结合多肽复合物时是IgG1或IgG4抗体，并且所述杵入臼修饰包含：

(i)S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代；

(ii)L234A、L235A和P239A的臼取代；

(iii)L234A和L235A的臼取代；

(iv)M428L和N433S的曰取代;

(v)M252Y、S254T和T256E的曰取代;或

(vi)它们的组合,所述修饰是基于EU编号方案;以及

(xxi)作为嵌合受体抗原的一部分的抗原结合多肽。

75.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

VL1-VL2-VH2-VH1;

VH1-VH2-VL2-VL1;

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;或

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

VL3;

其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

VH3;

其中:

VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

L1、L2和L3是氨基酸接头;

其中所述抗原结合多肽复合物还包含以下(i)-(xxi)中的至少一者:

(i)具有任选的免疫球蛋白铰链的Fc区,其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或它们的组合;

(ii)选自由L1、L2和L3组成的组的接头,其具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度;

(iii)选自由L1、L2和L3组成的组的接头,所述L1、L2或L3选自由以下组成的组:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:665、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:667、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:669、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:671和SEQ ID NO:672,或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;

(iv)选自由L1、L2和L3组成的组的接头,其无免疫原性;

(v)选自由L1、L2和L3组成的组的接头,其中所述接头不含共同的T细胞表位;

(vi)包含至少一个杵入臼修饰的Fc区;

(vii)可检测标记;

(viii)选自由以下组成的组的可检测标记:放射性标记、化学发光标记、荧光标记、酶或肽标签,或它们的组合;

(ix)肽标签;

(x)选自由约4至约10个组氨酸残基组成的聚组氨酸标签的肽标签;

(xi)具有约8个组氨酸残基的肽标签;

(xii)所述多肽与剂缀合以形成抗体-剂缀合物;

(xiii)抗体-剂缀合物,其中所述剂选自由以下组成的组:细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂、治疗蛋白或它们的组合;

(xiv)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当结合至靶抗原上的表位时或当与另一种抗原结合多肽复合以形成具有至少两种抗原结合多肽的抗原结合多肽复合物时,具有约10μM至约1pM的平衡解离常数(KD);

(xv)抗体或其抗原结合片段;

(xvi)选自由IgG、IgM、IgE、IgA或IgD组成的组的抗体或其抗原结合片段;

(xvii)选自IgG抗体的抗体或其抗原结合片段,所述IgG抗体选自由IgG1、IgG2、IgG3或IgG4组成的组;

(xviii)选自由Fab、scFab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或scFv组成的组的抗体或抗原结合片段;

(xix)具有效应功能突变的抗原结合多肽;

(xx)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当形成抗原结合多肽复合物时是IgG1或IgG4抗体,并且所述杵入臼修饰包含:

(i)S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代;

(ii)L234A、L235A和P239A的臼取代;

(iii)L234A和L235A的臼取代;

(iv)M428L和N433S的臼取代;

(v)M252Y、S254T和T256E的臼取代;或

(vi)它们的组合,所述修饰是基于EU编号方案;以及

(xxi)作为嵌合受体抗原的一部分的抗原结合多肽。

76.如权利要求56-77中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中VH1、VH2和VH3中的一者或多者包含与SEQ ID NO:327-330中的任一者具有至少90%同一性、至

少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。

77.如权利要求56-76中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中VL1、VL2和VL3中的一者或多者包含与SEQ ID NO:331-334中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。

78.如权利要求56-77中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或它们的组合。

79.如权利要求56-78中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中接头L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11和/或L12具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度。

80.如权利要求56-79中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中接头L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11和/或L12包含氨基酸序列g、a、gss、asg、ggssg、gsssgs、gtvaa、asggs、astgg、asggsg、ggsgggsssgss、sggsgsssggs、ggsgggsgsgggsasgsg、ggsggsgsgggggsasgsg、gggssgggggsggsgsggsgs、ggggsggsgsgggggsasgsg、gggssggsgsggsgsggsgs、sggssggsgsggsgsggsgssg、gsgssgggggsggsgsggs gssg、ggggsgsggsggggssggggsggggsggggsggggsgggs、ggggsggggsgggs ggggsggggsgggsgggsgggsgggs、ggggsgsggsgggssggggsggggsgggsgggs ggggssss、ggggsgsggsgggssgggsgggsgggsgggsggggsgg ggsggggsssssgs、ggsgg、gsggsagsgsggggsasgsg、ggggs或gsggsggsgsgggsasgsg(SEQ ID NO:1-19和665-672)或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列。

81.如权利要求56-80中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述氨基酸接头无免疫原性。

82.如权利要求56-81中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述氨基酸接头不含共同的T细胞表位。

83.如权利要求56-82中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述Fc区包含至少一个杵入臼修饰。

84.如权利要求83的抗原结合多肽复合物,其中所述抗原结合多肽复合物是IgG1或IgG4抗体并且所述杵入臼修饰包含:

(i)S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代;

(ii)L234A、L235A和P239A的臼取代;

(iii)L234A和L235A的臼取代;

(iv)M428L和N433S的臼取代;

(v)M252Y、S254T和T256E的臼取代;或

(vi)它们的组合;

所述修饰是基于EU编号方案。

85.如权利要求56-84中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含可检测标记。

86.如权利要求85所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述可检测标记是放射性标记、化学发光标记、荧光标记、酶或肽标签,或它们的组合。

87.如权利要求86所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述肽标签是由

约4至约10个组氨酸残基组成的聚组氨酸标签。

88.如权利要求87所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述聚组氨酸标签由约8个组氨酸残基组成。

89.如权利要求56-88中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物与剂缀合为抗体-药物缀合物(ADC)。

90.如权利要求89所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述剂是细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂或治疗蛋白,或它们的组合。

91.如权利要求56-90中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物以约10μM至约1pM的平衡解离常数(K_D)结合至HIV蛋白。

92.一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含权利要求56-91中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。

93.如权利要求92所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是IgG、IgM、IgE、IgA或IgD。

94.如权利要求93所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述IgG是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

95.如权利要求92所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段是Fab、scFab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或scFv。

96.如权利要求92所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是人类或人源化抗体。

97.一种药物组合物,所述药物组合物包含(i)权利要求56-91中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、权利要求92-96中任一项所述的抗体或其抗原结合片段或它们的组合,以及(ii)药学上可接受的载体。

98.一种试剂盒,所述试剂盒包含权利要求56-91中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、权利要求92-96中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求97所述的药物组合物或它们的组合。

99.一种治疗或预防人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的权利要求56-91中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、权利要求92-96中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求97所述的药物组合物或它们的组合。

100.如权利要求99所述的方法,其中所述HIV是HIV-1。

101.一种治疗或预防获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的权利要求56-91中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、权利要求92-96中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求97所述的药物组合物或它们的组合。

102.一种治疗或预防AIDS相关复合征(ARC)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的权利要求56-91中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、权利要求92-96中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求97所述的药物组合物或它们的组合。

103.一种治疗或预防HIV相关机会性感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的权利要求56-91中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、权

利要求92-96中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求97所述的药物组合物或它们的组合。

104.如权利要求1-91中任一项所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述抗原结合多肽或抗原多肽复合物特异性结合至病毒肽、蛋白质、多肽或其片段。

105.如权利要求104所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,其中所述病毒肽是流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物;马流感病毒或马疱疹病毒抗原,包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D;牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E、或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2。

106.一种治疗或预防病毒感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的权利要求104或105所述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。

107.如权利要求106所述的方法,其中所述病毒是流感病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、衣原体、腺病毒科、哺乳动物腺病毒、禽腺病毒、疱疹病毒科、单纯疱疹病毒1、单纯疱疹病毒2、单纯疱疹病毒5、单纯疱疹病毒6、光滑病毒科、光滑病毒、MS2期肠道菌、异光滑病毒、痘病毒科、脊椎动物痘病毒亚科、副痘病毒、禽痘病毒、羊痘病毒、兔痘病毒、猪痘病毒、软疣痘病毒、昆虫痘病毒亚科、乳多空病毒科、多瘤病毒、乳头瘤病毒、副粘液病毒科、副粘液病毒、副流感病毒1、移动病毒、麻疹病毒、鲁比拉病毒、腮腺炎病毒、肺病毒科、肺病毒、偏肺病毒、禽肺病毒、人类间质肺炎病毒、微小核糖核酸病毒科、肠病毒、鼻病毒、肝病毒、人类甲型肝炎病毒、心病毒、口蹄疫病毒、呼肠孤病毒科、正呼肠孤病毒、环状病毒、轮状病毒、质型多角体病毒、斐济病毒、植物呼肠孤病毒、水稻病毒、逆转录病毒科、哺乳动物B型逆转录病毒、哺乳动物C型逆转录病毒、禽类C型逆转录病毒、D型逆转录病毒组、BLV-HTLV逆转录病毒、慢病毒、人类免疫缺陷病毒1、人类免疫缺陷病毒2、HTLV-I和HTLV-II病毒、SARS冠状病毒、单纯疱疹E病毒、埃-巴二氏病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒(HCV、HAV、HBV、HDV、HEV)、刚地弓形虫病毒、梅毒密螺旋体病毒、人类嗜T淋巴细胞病毒、脑炎病毒、西尼罗河病毒、登革热病毒、水痘

带状疱疹病毒、麻疹、腮腺炎、德国麻疹、泡沫病毒、黄病毒科、丙型肝炎病毒、肝脱氧核糖核酸病毒科、乙型肝炎病毒、披膜病毒科、α病毒辛德毕斯病毒、风疹病毒、德国麻疹病毒、弹状病毒科、水疱病毒、狂犬病毒、短暂热病毒、质型弹状病毒、核型弹状病毒、沙粒病毒科、沙粒病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒、伊派病毒、拉沙病毒、冠状病毒科、冠状病毒或环曲病毒。

抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交互引用

[0002] 本申请要求2021年9月29日提交的美国临时申请号63/249,722、2021年9月29日提交的美国临时申请号63/249,794、2021年9月29日提交的美国临时申请号63/249,833、2021年9月29日提交的美国临时申请号63/249,919、2021年12月17日提交的美国临时申请号63/291,305和2021年12月21日提交的美国临时申请号63/292,382的优先权益,所述临时申请全部通过引用整体并入本文。

[0003] 以电子方式提交的序列表的引用

[0004] 以电子方式提交的序列表(名称:4850_004PC01_Seqlisting_ST26;大小:1,190,740字节;和创建日期:2022年9月26日)的内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0005] 本公开涉及具有某些结构特征的抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物(例如抗体及其抗原结合片段)。本公开还涉及编码此类多肽和多肽复合物的多核苷酸和载体;含有此类多肽和多肽复合物的细胞、嵌合抗原受体(CAR)、药物组合物和试剂盒;以及使用此类多肽和多肽复合物的方法。

背景技术

[0006] 免疫疗法是通过活化或抑制免疫系统来治疗疾病。近年来,免疫疗法受到研究人员和临床医师的极大关注,特别是其在治疗癌症和感染性疾病的前景方面。治疗抗体是一种重要类型的免疫疗法。治疗抗体可以具有单特异性,这意味着其对一种抗原或表位具有特异性。治疗抗体还经过工程改造以对两种不同抗原或表位具有特异性(即,双特异性抗体)或对多种不同抗原或表位具有特异性(三特异性抗体、四特异性抗体等)。另外,已将单特异性、双特异性和多特异性抗体组合以形成治疗复杂人类疾病(诸如癌症和感染性疾病)的多重靶向策略。

[0007] 然而,治疗抗体的开发可能具有挑战性,尤其是制造和后期开发。举例来说,双特异性或多特异性抗体的生产通常需要多种基因或质粒用于细胞系开发。这些多种基因或质粒必须递送至相同细胞中才产生正确分子。此外,双特异性和多特异性抗体的重链与轻链之间可能存在错配,这会降低产物产量,增加细胞系集落筛选工作量并且形成产物异质性。

[0008] 需要多特异性和多功能抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物,它们可以结合至靶分子的特定组合以达成选择性或广谱/中和,聚集两种或更多种细胞类型,聚集靶标并递送活化信号,调节疾病微环境,并且增强结合亲合力以获得改善的效力。本发明满足这种未满足的需要。

[0009] 另外,人类免疫缺陷病毒(HIV)构成重大的感染性疾病负荷,对全世界产生巨大的医学和经济影响。在全球范围内,约三千八百万人已感染HIV,并且超过三千万个体已死于获得性免疫缺陷综合征(AIDS),一种由HIV感染引起的免疫系统弱化的慢性疾患。"Global Health Sector Strategy On HIV-2016-2021-Towards Ending AIDS",世界卫生组织

(World Health Organization),2016年6月。HIV存在两种主要形式:HIV-1和HIV-2。HIV-1是全世界较盛行的形式,而HIV-2病原性低并且主要限于西非。

[0010] HIV的主要结构蛋白是Gag、Pol和Env。Gag(群特异性抗原)是病毒核心的结构蛋白。Pol是多聚蛋白,所述多聚蛋白含有对病毒复制至关重要的酶:蛋白酶(PR)、逆转录酶(RT)和整合酶(IN)。Env(包膜)编码糖蛋白,所述糖蛋白形成病毒的外部包膜。Env以前体糖蛋白gp160的形式合成,然后加工成gp120和gp41。Env与初级受体CD4和共受体(诸如趋化因子受体CCR5)相互作用以将病毒与靶细胞膜融合。

[0011] Env的遗传异质性和聚糖遮蔽性抵抗了针对HIV的天然免疫的发展并且对传统疫苗开发构成挑战。Env还促使搜寻HIV预防的替代方案,这是全球健康状况的最高优先级之一。

[0012] 尽管有大量的抗HIV/AIDS药物可供使用,但HIV患者在依严谨疗法服用多种药物方面仍面临日常挑战。不可避免地,大部分患者将承受出现抗药性病毒变体的后果,并且因长期服用抗HIV药物的毒性而产生其它健康问题,诸如心血管疾病、肾脏疾病、糖尿病、骨骼疾病、肝脏疾病、认知障碍等。HIV/AIDS患者迫切需要替代的治疗选项。

[0013] 广谱中和性HIV-1抗体(bnAb)是中和多种HIV-1病毒株的抗体。bnAb靶向病毒的保守表位,这意味着即使病毒突变,所靶向的表位也可能保持不变。因此,最近已针对HIV/AIDS治疗和预防来探究bnAb。人类临床研究已揭露了对bnAb功效至关重要的两个因素。首先,预防感染需要循环bnAb超过最低有效剂量或最低水平。其次,需要防止经由抗性突变出现病毒逃逸。

[0014] 使用bnAb的早期人类临床研究证明这种方法因暂时减少病毒负荷以及可接受的耐受性和免疫原性而安全可行。Burton等人,Annu.Rev.Immunol.34:635-659(2016);Mascola等人,Immunol.Rev.254:225-244(2013);Wu等人,Science.329:856-861(2010)。然而,个别bnAb治疗之后,抗性HIV株系在体外和体内快速出现。最近,使用VRC01 bnAb的II期临床试验突显了维持足够的循环抗体水平对于降低截获率的重要性,表明有效的预防将需要增强效力并且最小化逃逸突变的组合抗体疗法。Corey等人,N.Engl.J.Med.384:1003-1014(2021)。

[0015] 多特异性抗体通过提供识别HIV-1包膜蛋白上的多个独立结合位点的单一抗体类型来解决bnAb的局限性。Xu等人,Science.358(6359):85-90(2017)。用多特异性抗体治疗还确保独立的结合特异性在药物动力学相同的情况下得到维持,而用多种单靶标抗体治疗引起抗体半衰期不同、衰减速率不同。此外,通过使用一种产物而非多种产物的组合进行临床开发,多特异性抗体简化了制造和管制过程。

[0016] 因此,多特异性抗HIV抗体为开发用于治疗HIV/AIDS的基于中和抗体的治疗剂,从而供应长期毒性低并且治疗方案频率显著降低的医药类别提供一种重要的技术平台。多特异性抗体使用的HIV靶标也完全不同于当前护理标准HIV/AIDS药物,从而通过向患者提供其疾病控制和健康管理的替代方案而补充现有药物。在当前缺乏有效HIV疫苗的情况下,多特异性抗体还可以提供有意义的HIV预防方式。

[0017] 另外,治疗抗体的开发可能具有挑战性,尤其是制造和后期开发。举例来说,多特异性抗体的生产通常需要多种基因或质粒用于细胞系开发。这些多种基因或质粒必须递送至相同细胞中才产生正确分子。此外,多特异性抗体的重链与轻链之间可能存在错配,这会

降低产物产量,增加细胞系集落筛选工作量并且形成产物异质性。

[0018] 因此,需要多特异性和多功能抗体、抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物,它们可以结合至HIV蛋白以达成选择性或广谱/中和,聚集两种或更多种细胞类型,聚集靶标并递送活化信号,调节HIV微环境,并且增强结合亲合力以获得改善的效力。本发明满足这种未满足的需要。

发明内容

[0019] 本文提供了一种包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3或VH3-L4-VL3表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。

[0020] 本文提供了一种包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L5-VH3-Fc或VH3-L5-VL3-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。

[0021] 本文提供了一种包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变

区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。

[0022] 本文提供了一种包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。

[0023] 本文提供了一种包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-

L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。

[0024] 本文提供了一种包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;并且L1、L2和L3是氨基酸接头。

[0025] 本文提供了一种包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3或VL3-L1表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3-Fc或VH3-L1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白

轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。

[0026] 本文提供了一种包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-Fc或VL3-L1-Fc表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3或VH3-L1表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。

[0027] 本文提供了一种包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-CH1、VL3-CL、VL3-L1-CH1或VL3-L1-CL表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。

[0028] 本文提供了一种包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-

VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3、VL3-Fc、VL3-CH1、VL3-CL、VL3-CH1-CL、VL3-CL-CH1、VL3-CH1-Fc、VL3-CL-Fc、VL3-CH1-CL-Fc、VL3-CL-CH1-Fc、VL3-L1-Fc、VL3-L1-CH1、VL3-L1-CL、VL3-L1-CH1-L2-CL、VL3-L1-CL-L2-CH1、VL3-L1-CH1-L2-Fc、VL3-L1-CL-L2-Fc、VL3-L1-CH1-L2-CL-Fc或VL3-L1-CL-L2-CH1-Fc表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3、VH3-Fc、VH3-CH1、VH3-CL、VH3-CH1-CL、VH3-CL-CH1、VH3-CH1-Fc、VH3-CL-Fc、VH3-CH1-CL-Fc、VH3-CL-CH1-Fc、VH3-L1-Fc、VH3-L1-CH1、VH3-L1-CL、VH3-L1-CH1-L2-CL、VH3-L1-CL-L2-CH1、VH3-L1-CH1-L2-Fc、VH3-L1-CL-L2-Fc、VH3-L1-CH1-L2-CL-Fc或VH3-L1-CL-L2-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。

[0029] 本文还提供了一种特异性结合至病毒肽或HIV蛋白的抗原结合多肽复合物。

[0030] 本文还提供了一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含本文所描述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。

[0031] 本文提供了一种多肽,所述多肽与SEQ ID NO:78-92中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性。本文还提供了一种由与SEQ ID NO:93-107中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的多核苷酸编码的多肽。

[0032] 本文提供了一种编码本文所描述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的多核苷酸。本文还提供了与SEQ ID NO:93-107中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的多核苷酸。本文还提供了一种编码多肽的多核苷酸,所述多肽与SEQ ID NO:78-92中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性。

[0033] 本文提供了一种载体,所述载体包含本文所描述的多核苷酸。

[0034] 本文提供了一种宿主细胞,所述宿主细胞包含本文所描述的多核苷酸或载体。

[0035] 本文提供了一种嵌合抗原受体(CAR),所述嵌合抗原受体包含本文所描述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。

[0036] 本文提供了一种包含本文所描述的CAR的免疫细胞。

[0037] 本文还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含(i)本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或其抗原结合片段、多肽、多核苷酸、载体、宿主细胞、CAR或免疫细胞或它们的组合,以及(ii)药学上可接受的载体。

[0038] 本文提供了一种试剂盒,所述试剂盒包含本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或其抗原结合片段、多肽、多核苷酸、载体、宿主细胞、CAR、免疫细胞或药物组合物,或它们的组合。

[0039] 本文还提供了本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或其抗原结合片段、多肽、多核苷酸、载体、宿主细胞、CAR、免疫细胞、药物组合物或试剂盒或它们的

组合的特定使用方法。

附图说明

[0040] 本文参考附图、仅通过实例来描述本发明的一些方面。现具体详看附图,应强调,所示细节是为了举例并且出于说明性论述本发明的方面的目的。

[0041] 图1A至图1E显示了本发明的三特异性抗体分子的示例性构型。图1A:与scFv-Fc配对的双特异性臂。图1B:与Fab-Fc配对的双特异性臂。图1C:与单链Fab(scFab)配对的双特异性臂。图1D:与scFv-单链CL-CH1-Fc配对的双特异性臂。图1E:与CH1融合并与scFv-CL-Fc配对的双特异性臂。

[0042] 图2A至图2C显示了三特异性aCD28aCD3/aCD38scFv、aCD28aCD3/aCD38Fab、aCD28aCD3/aCD38scFab、aCD28aCD3/aCD38CLCH1或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图2A)、CD28(图2B)和CD38(图2C)的ELISA结果。分子结构描绘于图1A至图1D中。

[0043] 图3显示了三特异性抗体aCD28aCD3L1/aCD38scFv、aCD3aCD28/aCD38scFv、aCD28aCD3/aCD38scFab、aCD3aCD28/aCD38scFab、PMA/IO阳性或阴性同型(对照IgG)对照对来自三位不同供体的CD2+T细胞的活化(CD69+)。

[0044] 图4A至图4C显示了三特异性抗体aCD28aCD3L1/aCD38scFv、aCD3aCD28/aCD38scFv、aCD28aCD3/aCD38scFab、aCD3aCD28/aCD38scFab、PMA/IO或同型对照(对照IgG)介导来自三位不同供体(分别为图4A至图4C)的T细胞对淋巴瘤肿瘤细胞Z-138的体外细胞溶解。

[0045] 图5A至图5D显示了三特异性aCD28aCD3CL1CH1/aCD38scFvCL、aCD28aCD3CL1CH1/aCD19scFvCL或同型对照(对照IgG)结合至CD3(A)、CD28(B)、CD19(C)和CD38(D)的ELISA结果。分子结构描绘于图1E中。

[0046] 图6A至图6F显示了本发明的示例性双特异性分子从一种或多种单链抗原结合多肽的N端至C端的构型。图6A和图6D:不含Fc区的双特异性分子。图6B:具有Fc区的双特异性四价分子。图6C、图6E和图6F:具有Fc区的双特异性分子。如图6A至图6F中所用,VL1是指第一免疫球蛋白轻链可变区,VL2是指第二免疫球蛋白轻链可变区,VH1是指第一免疫球蛋白重链可变区,并且VH2是指第二免疫球蛋白重链可变区。在图6B、图6C和图6F中,CH2是指免疫球蛋白重链恒定区2,并且CH3是指免疫球蛋白重链恒定区3。在图6A和图6F中,l1、l2和l3是指氨基酸接头。在图6D中,L1、L2和L3是指氨基酸接头。在图6C和图6F中,圆形符号是指杵入臼修饰(knob-into-hole modification)。

[0047] 图7显示了经镍-NTA(Ni-NTA)纯化的具有组氨酸标签的如图6A中所描绘的双特异性分子的SDS-PAGE结果。

[0048] 图8A至图8B显示了双特异性分子aCD19aCD38-His或同型对照(对照IgG)结合至CD19(图8A)和CD38(图8B)的ELISA结果。

[0049] 图9显示了经蛋白质A纯化的具有LALAPA Fc的如图6B中所描绘的双特异性四价分子的SDS-PAGE结果。

[0050] 图10A至图10B显示了双特异性四价aCD28aCD3LALAPAFc、aCD3aCD28LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图10A)和CD28(图10B)的ELISA结果。分子结构描绘于图6C中。

[0051] 图11显示了双特异性四价aCD28aCD3L1LALAPAFc或aCD3aCD28L1LALAPAFc或抗CD3

和抗CD28 mAb使用表达NFAT启动子-荧光素酶的人类Jurkat T细胞对活化T细胞核因子(NFAT)通路的活化。

[0052] 图12A至图12B显示了双特异性aCD28aCD3LALAPAFc或aCD3aCD28LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图12A)和CD28(图12B)的ELISA结果。分子结构描绘于图6C中。

[0053] 图13A至图13C显示了本发明的示例性四特异性分子的构型。VL1是指第一免疫球蛋白轻链可变区。VL2是指第二免疫球蛋白轻链可变区。VL3是指第三免疫球蛋白轻链可变区。VL4是指第四免疫球蛋白轻链可变区。VH1是指第一免疫球蛋白重链可变区。VH2是指第二免疫球蛋白重链可变区。VH3是指第三免疫球蛋白重链可变区。VH4是指第四免疫球蛋白重链可变区。CH1是指免疫球蛋白重链恒定区1。CH2是指免疫球蛋白重链恒定区2。CH3是指免疫球蛋白重链恒定区3。CL是指免疫球蛋白轻链恒定区。图13A和图13C中的圆形符号是指杵入臼修饰。

[0054] 图14A至图14D显示了四特异性aCD28aCD3CD19CD38LALAPAFc、aCD3aCD28CD19CD38LALAPAFc、aCD28aCD3CD19CD38LALAPAFc或aCD28aCD3CD38CD19LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图14A)、CD28(图14B)、CD19(图14C)和CD38(图14D)的ELISA结果。分子结构描绘于图13A中。

[0055] 图15显示了四特异性aCD28aCD3/aCD19CD38L1LALAPAFc或aCD3aCD28/CD19CD38L1LALAPAFc或抗CD3 mAb使用表达NFκB启动子-荧光素酶的人类Jurkat T细胞对NFκB通路的活化。

[0056] 图16A至图16B显示了四特异性分子aCD28aCD3/aCD19CD38L1LALAPAFc或aCD3aCD28/CD19CD38L1LALAPAFc或抗CD3 mAb对来自三位不同供体的CD4+(图16A)或CD8+(图16B)T细胞的活化(CD69+)。

[0057] 图17显示了取向和接头两者均可能影响四特异性分子的表达。

[0058] 图18A至图18D显示了如图17中所描绘的具有不同接头长度的四特异性aCD28aCD3CD19CD38LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图18A)、CD28(图18B)、CD19(图18C)和CD38(图18D)的ELISA结果。

[0059] 图19A至图19D显示了如图13B中所描绘的具有不同接头的四特异性aCD28aCD3CH1/CD19CD38CL LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图19A)、CD28(图19B)、CD38(图19C)和CD19(图19D)的ELISA结果。

[0060] 图20A至图20D显示了四特异性aCD28aCD3CD38CD19LALAPAFc、aCD28aCD3CD38CD19LALAPAFc、aCD28aCD3CD38CD19LALAPAFc或aCD3aCD28CD19CD38LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图20A)、CD28(图20B)、CD38(图20C)和CD19(图20D)的ELISA结果。分子结构描绘于图13C中。

[0061] 图20E至图20H显示了四特异性aCD28aCD3L1/aCD38aCD19L1_HHLL、aCD28aCD3L1aCD19aCD38L1_HHLL、aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL、aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL或同型对照(对照HuIgG)结合至CD3(图20E)、CD28(图20F)、CD38(图20G)和CD19(图20H)的ELISA结果。

[0062] 图21A至图21D显示了本发明的示例性双特异性分子的构型。VL1是指第一免疫球蛋白轻链可变区。VL2是指第二免疫球蛋白轻链可变区。VL3是指第三免疫球蛋白轻链可变区。VL4是指第四免疫球蛋白轻链可变区。VH1是指第一免疫球蛋白重链可变区。VH2是指第

二免疫球蛋白重链可变区。VH3是指第三免疫球蛋白重链可变区。VH4是指第四免疫球蛋白重链可变区。CH3是指免疫球蛋白重链恒定区3。

[0063] 图22显示了四特异性抗体分子的不同构型的非限制性实例。vL1是第一免疫球蛋白轻链可变区。vL2是第二免疫球蛋白轻链可变区。vL3是第三免疫球蛋白轻链可变区。vL4是第四免疫球蛋白轻链可变区。vH1是第一免疫球蛋白重链可变区。vH2是第二免疫球蛋白重链可变区。vH3是第三免疫球蛋白重链可变区。vH4是第四免疫球蛋白重链可变区。CH2是免疫球蛋白重链恒定区2。CH3是免疫球蛋白重链恒定区3。CH3区中的圆形符号表示杵入臼修饰。

[0064] 图23A至图23D显示了四特异性aCD28aCD3LHaCD38/aCD19scFv、aCD28aCD3HLaCD38/aCD19scFv或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图23A)、CD28(图23B)、CD38(图23C)和CD19(图23D)的ELISA结果。分子结构描绘于图22中。

[0065] 图24显示了五特异性抗体分子的不同构型的非限制性实例。vL1是第一免疫球蛋白轻链可变区。vL2是第二免疫球蛋白轻链可变区。vL3是第三免疫球蛋白轻链可变区。vL4是第四免疫球蛋白轻链可变区。vL5是第五免疫球蛋白轻链可变区。vH1是第一免疫球蛋白重链可变区。vH2是第二免疫球蛋白重链可变区。vH3是第三免疫球蛋白重链可变区。vH4是第四免疫球蛋白重链可变区。vH5是第五免疫球蛋白重链可变区。CH2是免疫球蛋白重链恒定区2。CH3是免疫球蛋白重链恒定区3。CH3区中的圆形符号表示杵入臼修饰。

[0066] 图25A至图25D显示了四特异性aCD28aCD3LHaCD38/aCD19aCD20、aCD28aCD3LHaCD38/aCD20aCD19、aCD28aCD3HLaCD38/aCD19aCD20、aCD28aCD3HLaCD38/aCD20aCD19或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图8A)、CD28(图8B)、CD38(图8C)和CD19(图8D)的ELISA结果。分子结构描绘于图24中。

[0067] 图26显示了四特异性抗体分子的不同构型的额外非限制性实例。

[0068] 图27描绘了经遮蔽的四特异性抗体的示例性构型。抗体可变结构域(Fv)显示为重链/轻链对,其中Fv1-Fv3靶向肿瘤相关抗原(TAA)或免疫共刺激受体,并且第四Fv靶向CD3(αCD3或aCD3)。在一些方面,Fv3与αCD3之间的接头含有一个或多个蛋白酶识别位点。

[0069] 图28显示了所描绘的示例性经遮蔽四特异性分子的体外裂解的SDS-PAGE结果。分子正如所说明,经MTP或MMP9蛋白酶处理。

[0070] 图29显示了经蛋白酶处理或未经蛋白酶处理的如图27中所描绘的示例性经遮蔽四特异性分子或阴性同型(对照IgG1)的ELISA结合结果。测试分子对Trop2和cMet的结合亲和力,所述分子正如所说明,被MTP或MMP9裂解或未被其裂解。

[0071] 图30显示了经蛋白酶处理或未经蛋白酶处理的如图27中所描绘的示例性经遮蔽四特异性分子或阴性同型(对照IgG1)的ELISA结合结果。测试分子对CD28的结合亲和力,所述分子正如所说明,被MTP或MMP9裂解或未被其裂解。

[0072] 图31显示了经蛋白酶处理或未经蛋白酶处理的如图27中所描绘的示例性经遮蔽四特异性分子或阴性同型(对照IgG1)的ELISA结合结果。测试分子对CD3的结合亲和力,所述分子正如所说明,被MTP或MMP9裂解或未被其裂解。

[0073] 图32显示了如图27中所描绘的示例性经遮蔽四特异性分子或阴性同型(对照IgG1)介导PBMC(E:T:10:1)对HCC1954肿瘤细胞的细胞溶解,所述PBMC来自两位供体(KP63250和KP63251)的PBMC。

[0074] 图33显示了所描绘的示例性未遮蔽四特异性分子或阴性同型(hIgG1LALPA)对照针对其相应靶标hTrop2、hcMet、hCD28和hCD3的ELISA结合结果。

[0075] 图34显示了示例性未遮蔽四特异性分子或阴性同型(IgG1LALPA)对照对来自两位不同供体的PBMC的CD2+T细胞的CD69+活化。

[0076] 图35显示了四特异性抗体分子的另一个非限制性实例。

[0077] 图36A显示了四价双特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX846。通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX846对CD3的结合(图36B),并且通过流式细胞术分析MX846对CD20的结合(图36C)。

[0078] 图37A显示了四价三特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX855。通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX855对CD3和CD28的结合(图37B),并且通过流式细胞术分析MX855对CD20的结合(图37C)。

[0079] 图38A显示了四特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX851。通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX851对CD3、CD28和BCMA的结合(图38B),并且通过流式细胞术分析MX851对CD20的结合(图38C)。

[0080] 图39A显示了四特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX853。通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX853对CD3、CD28和BCMA的结合(图39B),并且通过流式细胞术分析MX853对CD20的结合(图39C)。

[0081] 图40A至图40B显示了四价四特异性MX851(图40A)和四价三特异性MX855(图40B)介导T细胞杀灭套细胞淋巴瘤细胞系Z-138。

[0082] 图41A显示了三特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX894(VRC01scFv/PGT121x10e8v4L1IgG1LS)。分析MX894对10e8融合肽的结合(图41B),并且通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX894对CD4位点依赖性(图41C)和CD4位点非依赖性(图41D)HIV刺突蛋白的结合。

[0083] 图42A显示了四特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX873(VRC26.25 x 10-1074L9/VRC01 x PGT121L1 IgG1LS)。通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX873对CD4位点依赖性(图42B)和CD4位点非依赖性(图42C)HIV刺突蛋白的结合。

[0084] 图43A显示了四特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX875(10-1074x VRC26.25L9/VRC01 x PGT121L1 IgG1LS)。通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX875对CD4位点依赖性(图43B)和CD4位点非依赖性(图43C)HIV刺突蛋白的结合。

[0085] 图44A显示了四特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX877(STAR_VRC26.25 x PGT128L9/STAR_VRC01 x PGT121L1IgG1LS)。通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX877对CD4位点依赖性(图44B)和CD4位点非依赖性(图44C)HIV刺突蛋白的结合。

[0086] 图45A显示了三价双特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX848。通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX848对CD3的结合(图45B),并且通过流式细胞术分析MX848对CD20的结合(图45C)。

[0087] 图46A显示了三特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX857。通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX857对CD3和CD28的结合(图46B),并且通过流式细胞术分析MX857对CD20的结合(图46C)。图46D显示了MX857介导T细胞杀灭套细胞淋巴瘤细胞系Z-138。

具体实施方式

[0088] 本发明涉及具有改善的特征的抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)。在一些方面,本发明能够产生多特异性和多功能抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物,这是经由互补自组装重链和轻链的表达以及任选地添加特定氨基酸接头来达成,所述互补自组装重链和轻链以每个臂单一多肽形式表达。本发明的抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物由于这种多功能性而可以结合至靶分子的特定组合以达成选择性或广谱/中和,聚集两种或更多种细胞类型,聚集靶标并递送活化信号,调节疾病微环境,并且增强结合亲合力以获得改善的效力。

[0089] 关于本公开的方面的各种术语在整个说明书和权利要求书中使用。除非另有指示,否则此类术语将具有其在本领域中的普通含义。其它特定定义的术语将以符合本文所提供的定义的方式解释。

[0090] 定义

[0091] 如本文所用,术语“抗原结合多肽”是指能够特异性结合至一种或多种诱发免疫反应的物质(即,一种或多种抗原或表位)的多肽。

[0092] 如本文所用,术语“抗原结合多肽复合物”是指一组两种、三种、四种或更多种相关多肽,其中至少一种多肽能够特异性结合至一种或多种抗原。抗原结合多肽复合物包括但不限于抗体或其抗原结合片段。

[0093] 术语“抗体”包括但不限于特异性结合至抗原并且包含通过二硫键互连的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白免疫球蛋白。每条H链包含重链可变区(本文中缩写为VH)和重链恒定区。重链恒定区包含三个恒定结构域CH1、CH2和CH3。每条轻链包含轻链可变区(本文中缩写为VL)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个恒定结构域CL。VH和VL区可以进一步再分成高变区,称为互补决定区(CDR),穿插有称为构架区(FR)的更保守区。每个VH和VL包含三个CDR和四个FR,从氨基端至羧基端以如下次序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链可变区和轻链可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子,包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)和经典补体系统的第一组分(C1q)的结合。重链可以具有或不具有C端赖氨酸。除非本文中另有规定,否则可变区中的氨基酸使用Kabat编号系统来编号,而恒定区中的那些氨基酸使用EU系统来编号。

[0094] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指由B细胞的单一无性系产生并且结合至相同表位的抗体。相比之下,术语“多克隆抗体”是指由不同B细胞产生并且结合至相同抗原的不同表位的抗体群体。术语“抗体”包括例如单克隆和多克隆抗体;嵌合和人源化抗体;人类或非人类抗体;完全合成抗体;以及单链抗体。非人类抗体可以通过重组方法进行人源化以降低其在人体中的免疫原性。

[0095] 抗体可以是已改变(例如通过突变、缺失、取代、与非抗体部分缀合)的抗体。举例来说,抗体可以包括改变抗体特性(例如功能特性)的一个或多个变体氨基酸(相较于天然存在的抗体)。举例来说,在本领域中已知若干此类改变,所述改变影响了抗体在患者中的例如半衰期、效应功能和/或免疫反应。术语抗体还包括人工多肽构建体,所述人工多肽构建体包含抗体来源的至少一个抗原结合位点。

[0096] 抗体的“抗原结合片段”是指抗体中的保持特异性结合至整个抗体所结合的抗原

的能力的一个或多个片段或部分。已显示了抗体的抗原结合功能可以由全长抗体的片段或部分来执行。抗原结合片段可以含有完整抗体的抗原决定区(例如互补决定区(CDR))。抗体的抗原结合片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')$_2$和Fv片段、线性抗体和单链抗体。抗体的抗原结合片段可以来源于任何动物物种,诸如啮齿动物(例如小鼠、大鼠或仓鼠)和人类或可以人工产生。

[0097] 此外,尽管Fv片段的两个结构域(VL和VH)由独立的基因编码,然而它们可以使用重组方法、通过合成接头接合,所述合成接头能够使它们以单条蛋白质链形式产生,其中VL与VH区成对形成单价分子(称为单链Fv(scFv);参见例如Bird等人,(1988)Science242:423-426;以及Huston等人,(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA85:5879-5883)。此类单链抗体也意图涵盖于术语抗体的"抗原结合片段"内。

[0098] 抗原结合片段使用本领域技术人员已知的常规技术获得,并且以与完整抗体相同的方式来筛选片段供使用。抗原结合片段可以通过重组DNA技术产生,或通过完整免疫球蛋白的酶促或化学裂解来产生。

[0099] 如本文所用,术语"可变区"通常是指抗体的一部分,一般是轻链或重链的一部分,通常是成熟重链中的约110至120个氨基酸或110至125个氨基酸以及成熟轻链中的约90至115个氨基酸的氨基端,其序列在抗体间有广泛差异,并且用于特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。序列中的可变性集中于称为互补决定区(CDR)的那些区域中,而可变结构域中更高度保守的区域称为构架区(FR)。在不希望受任何特定机制或理论束缚的情况下,据信轻链和重链的CDR主要负责抗体与抗原的相互作用和特异性。在一些方面,可变区是哺乳动物可变区,例如人类、小鼠或兔可变区。在一些方面,可变区包含啮齿动物或鼠类CDR和人类构架区(FR)。在一些方面,可变区是灵长类动物(例如非人类灵长类动物)可变区。在一些方面,可变区包含啮齿动物或鼠类CDR和灵长类动物(例如非人类灵长类动物)构架区(FR)。

[0100] 如本文所用,术语"互补决定区"或"CDR"是指抗体可变结构域的每个区域,其序列高变和/或形成结构上限定的环(高变环)和/或含有抗原接触残基。抗体可以包含六个CDR,例如三个在VH中并且三个在VL中。

[0101] 术语"VL"、"VL区"和"VL结构域"在本文中可互换地用于指抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或其抗原结合片段的轻链可变区。在一些方面,VL区在本文中称为VL1以表示第一轻链可变区,VL2以表示第二轻链可变区,VL3以表示第三轻链可变区,等等。所列举的VL区(例如VL1)与所列举的另一VL区(例如VL2)可以具有相同或不同的抗原结合特性和/或相同或不同的序列。

[0102] 术语"VH"、"VH区"和"VH结构域"在本文中可互换地用于指抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或其抗原结合片段的重链可变区。在一些方面,VH区在本文中称为VH1以表示第一重链可变区,VH2以表示第二重链可变区,VH3以表示第三重链可变区,等等。所列举的VH区(例如VH1)与所列举的另一VH区(例如VH2)可以具有相同或不同的抗原结合特性和/或相同或不同的序列。

[0103] 如本文所用,"Kabat编号"和类似术语在本领域中已被认知并且是指对抗体或其抗原结合片段的重链和轻链可变区中的氨基酸残基进行编号的系统。在一些方面,CDR可以根据Kabat编号系统来确定(参见例如Kabat EA和Wu TT(1971)Ann NY Acad Sci 190:382-391以及Kabat EA等人,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第

五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH公布号91-3242)。使用Kabat编号系统,抗体重链分子内的CDR通常存在于氨基酸位置31至35处,其任选地在35之后可以包括一个或两个额外氨基酸(在Kabat编号方案中称为35A和35B)(CDR1);氨基酸位置50至65处(CDR2);和氨基酸位置95至102处(CDR3)。使用Kabat编号系统,抗体轻链分子内的CDR通常存在于氨基酸位置24至34处(CDR1)、氨基酸位置50至56处(CDR2)和氨基酸位置89至97处(CDR3)。

[0104] 如本文所用,术语“恒定区”或“恒定结构域”可互换地用于指抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或其抗原结合片段的一部分,例如不直接参与抗体结合至抗原,但可以展现各种效应功能(诸如与Fc区相互作用)的轻链和/或重链的羧基端部分。相对于可变区,恒定区一般具有更保守的氨基酸序列。在一些方面,抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或其抗原结合片段包含足以达成抗体依赖性细胞介导细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬(ADCP)和补体依赖性细胞毒性(CDC)的恒定区或其一部分。

[0105] 如本文所用,术语“片段可结晶区域”、“Fc区”或“Fc结构域”在本文中可互换地用于指与细胞表面受体(称为Fc受体)和补体系统中的一些蛋白质相互作用的抗体的尾部区域。Fc区通常包含CH2和CH3区域以及任选的免疫球蛋白铰链。Fc区的实例包括但不限于SEQ ID NO:375-388中的任一者的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:375-388中的任一者具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。CH2区的实例包括但不限于SEQ ID NO:394-399中的任一者的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:394-399中的任一者具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。CH3区的实例包括但不限于SEQ ID NO:400-403中的任一者的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:400-403中的任一者具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。

[0106] 如本文所用,术语“免疫球蛋白铰链”、“铰链”、“铰链结构域”或“铰链区”可互换地用于指抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或其抗原结合片段的Fab与Fc部分之间的重链区段。铰链提供有助于抗体发挥正常功能(例如用于使两种抗原交联或用于结合同一抗原分子上的两个抗原决定簇)的结构、位置和柔性。免疫球蛋白铰链被分成上、中和下铰链区,所述铰链区可以基于结构和/或基因组件隔开。本发明的免疫球蛋白铰链可以含有这些区域中的一者、两者或所有三者。在结构上,上铰链区从CH1的C端延伸至第一个铰链二硫键。中铰链区从铰链中的第一个半胱氨酸延伸至最后一个半胱氨酸。下铰链区从CH2的最后一个半胱氨酸延伸至甘氨酸。存在于铰链中的半胱氨酸形成使免疫球蛋白单体连接的链间二硫键。

[0107] 如本文所用,术语“Fab”是指结合至抗原的抗体区域。其通常由重链和轻链中的每一者的一个恒定结构域和一个可变结构域构成。

[0108] 如本文所用,术语“重链”是指抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或其抗原结合片段的一部分,其通常由重链可变区(VH)、重链恒定区1(CH1)、重链恒定区2(CH2)和重链恒定区3(CH3)构成。典型抗体由两条重链和两条轻链构成。当参考抗体使用时,重链可以指基于恒定区氨基酸序列的任何不同类型,例如alpha(α)、delta(δ)、epsilon(ε)、gamma(γ)和mu(μ),其分别产生抗体的IgA、IgD、IgE、IgG和IgM类别,包括IgG亚类,例如IgG1、

IgG2、IgG3和IgG4。重链氨基酸序列在本领域中是已知的。在一些方面,重链是人类重链。

[0109] 如本文所用,术语“轻链”是指抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或其抗原结合片段的一部分,其通常由轻链可变区(VL)和轻链恒定区(CL)构成。典型抗体由两条轻链和两条重链构成。当参考抗体使用时,轻链可以指基于恒定区氨基酸序列的任何不同类型,例如kappa(κ)或lambda(λ)。轻链氨基酸序列在本领域中是已知的。在一些方面,轻链是人类轻链。

[0110] 术语“嵌合”抗体或其抗原结合片段是指其中氨基酸序列来源于两种或更多种物种的抗体或其抗原结合片段。通常,轻链和重链两者的可变区对应于来源于一个哺乳动物物种(例如小鼠、大鼠、兔等)的具有所需特异性、亲和力和能力的抗体或其抗原结合片段的可变区,而恒定区与来源于另一个物种(通常是人类)的抗体或其抗原结合片段的序列同源以避免在那个物种中引发免疫反应。

[0111] 术语“人源化”抗体或其抗原结合片段是指非人类(例如鼠类)抗体或抗原结合片段形式,其为含有最小非人类(例如鼠类)序列的特定免疫球蛋白链、嵌合免疫球蛋白或其片段。通常,人源化抗体或其抗原结合片段是人类免疫球蛋白,其中来自互补决定区(CDR)的残基经来自非人类物种(例如小鼠、大鼠、兔、仓鼠)的具有所需特异性、亲和力和能力的CDR的残基置换(Jones等人,Nature321:522-525(1986);Riechmann等人,Nature332:323-327(1988);Verhoeyen等人,Science239:1534-1536(1988))。在一些方面,人类免疫球蛋白的Fv构架区(FR)残基经来自非人类物种的具有所需特异性、亲和力和能力的抗体或片段中的对应残基置换。人源化抗体或其抗原结合片段可以通过取代Fv构架区中和/或被置换的非人类残基内的额外残基来进一步修饰,以改进并优化抗体或其抗原结合片段的特异性、亲和力和/或能力。一般来说,人源化抗体或其抗原结合片段将包含基本上全部可变结构域,至少一个并且通常是两个或三个可变结构域,所述可变结构域含有与非人类免疫球蛋白对应的全部或基本上全部CDR区,而全部或基本上全部的FR区是人类免疫球蛋白共有序列的FR区。人源化抗体或其抗原结合片段还可以包含恒定区(通常是人类免疫球蛋白的恒定区)的至少一部分。用于产生人源化抗体的方法的实例是已知的并且描述于例如美国专利号5,225,539;Roguska等人,Proc.Natl.Acad.Sci.,USA,91(3):969-973(1994)以及Roguska等人,Protein Eng.9(10):895-904(1996)中。

[0112] 如本文所用,术语“人类”抗体或其抗原结合片段意指具有来源于人类免疫球蛋白基因座的氨基酸序列的抗体或其抗原结合片段,其中此种抗体或抗原结合片段是使用本领域中已知的重组技术来制备。人类抗体或其抗原结合片段的这种定义包括完整或全长抗体及其片段。

[0113] “分离”的多肽、多肽复合物、抗体、其抗原结合片段、多核苷酸、载体、嵌合抗原受体(CAR)或细胞是呈未发现于自然界中的形式的多肽、多肽复合物、抗体、其抗原结合片段、多核苷酸、载体、CAR或细胞。经分离的多肽、多肽复合物、抗体、其抗原结合片段、多核苷酸、载体、CAR或细胞包括已纯化至一定程度以使得其不再呈自然界中发现的形式的那些物。在一些方面,经分离的多肽、多肽复合物、抗体、其抗原结合片段、多核苷酸、载体、CAR或细胞是基本上纯的。如本文所用,“基本上纯的”是指材料为至少50%纯(即,不含污染物)、至少90%纯、至少95%纯、至少98%纯或至少99%纯。

[0114] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用,是指任何长度的氨基酸的聚

合物。聚合物可以是线性或分支的,其可以包含经修饰的氨基酸,并且其可以间杂有非氨基酸。所述术语还涵盖经天然修饰或通过干预修饰的氨基酸聚合物;例如二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其它操纵或修饰,诸如与标记组分缀合。所述定义还包括例如含有氨基酸的一种或多种类似物(包括例如非天然氨基酸等)的多肽,以及本领域中已知的其它修饰。应了解,由于本发明的多肽是基于抗体,因此在一些方面,多肽可以呈单链或缔合的链形式存在。

[0115] 使用替代选择(例如"或")应理解为意指所述替代选择中的一者、两者或它们的任何组合。如本文所用,不定冠词"一(a/an)"是指任何所叙述或所列组分中的"一者或多者"。

[0116] 如本文所用,术语"和/或"应视为特定地公开两种指定特征或组分中的每一者,存在或不存在另一者。因此,诸如本文中"A和/或B"的短语中所用的术语"和/或"意图包括"A和B"、"A或B"、"A"(单独)和"B"(单独)。同样,如在诸如"A、B和/或C"的短语中所使用的术语"和/或"意图涵盖以下方面中的每一者:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);以及C(单独)。

[0117] 应了解,每当本文中结合语言"包含"、"具有"等描述方面时,还提供了结合术语"由……组成"和/或"基本上由……组成"描述的其它类似方面。

[0118] 如本文所用,术语"约"是指一个值或组成在本领域普通技术人员所确定的特定值或组成的可接受的误差范围内,所述误差范围将部分地取决于如何测量或确定所述值或组成,即,测量系统的局限性。举例来说,"约"可以意指依据本领域中的实践,在1个或多于1个标准偏差内。或者,"约"可以意指至多10%或20%的范围(即,±10%或±20%)。举例来说,约3mg可以包括2.7mg与3.3mg之间(10%)或2.4mg与3.6mg之间(20%)的任何数值。此外,尤其在生物系统或过程方面,所述术语可以意指值的至多一个数量级或至多5倍。当特定值或组成提供于本申请和权利要求书中时,除非另有说明,否则"约"的含义应假定为在特定值或组成的可接受误差范围内。

[0119] 如本文所描述,除非另有指示,否则任何数值范围、浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所叙述范围内的任何整数值及(在适当时)其分数(诸如整数的十分之一和百分之一)。

[0120] 除非另有定义,否则本文中所用的所有技术和科学术语都具有与本公开相关领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。举例来说,the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology,Juo,Pei-Show,第2版,2002,CRC Press;The Dictionary of Cell and Molecular Biology,第5版,2013,Academic Press;以及the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology,2006,Oxford University Press向技术者提供具有本发明中所使用的多个术语的通用词典。

[0121] 单位、前缀和符号以其国际单位制(Système International de Unites;SI)公认的形式表示。数值范围包括界定所述范围的数字。本文所提供的标题并非对本公开的各个方面的限制,其可以通过参考本说明书而整体得出。因此,本文所定义的术语的较完整定义参阅整个说明书。

[0122] 各个方面进一步详述于以下章节中。

[0123] 抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物

[0124] 在一些方面,本发明涉及具有某些结构特征的抗原结合多肽和抗原结合多肽复合

物。

[0125] 在一些方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1或VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构的第一多肽和具有VL3-VH3或VH3-VL3的结构的第二多肽。在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1或VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构的第一多肽,具有由VL3表示的结构的第二多肽,以及具有由VH3表示的结构的第三多肽。在一些方面,抗原结合多肽复合物在本文所描述的结构标示的任何两个区域之间含有氨基酸接头。在一些方面,抗原结合多肽复合物含有Fc区、CH1区、CL区或它们的任何组合。在一些方面,Fc区、CH1区、CL区和/或CH3位于抗原结合多肽的羧基端,并且任选地通过至少一个氨基酸接头连接至多肽。在一些方面,Fc区包含SEQ ID NO:375-388中的任一者的氨基酸序列或与SEQ ID NO:375-388中的任一者具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。在一些方面,CH1区包含SEQ ID NO:389-393中的任一者的氨基酸序列或与SEQ ID NO:389-393中的任一者具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。在一些方面,CL区包含SEQ ID NO:404或405的氨基酸序列或与SEQ ID NO:404或405具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。在另一个方面,抗原结合多肽复合物是抗体或其抗原结合片段。

[0126] 在一些方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3或VH3-L4-VL3表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表

示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。

[0127] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L5-VH3-Fc或VH3-L5-VL3-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。

[0128] 在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L5-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L5-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L5-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L5-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L5-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L5-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L5-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L5-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-

VH1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L5-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L5-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L5-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L5-VL3-Fc表示的结构。

[0129] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-

VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、

VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-

L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示

的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。

[0130] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球

蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-

CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-

L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-

CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面，所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面，所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面，所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面，所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-

VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。

[0131] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-

VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-

VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、

VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-

VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-

VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、

VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、

VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc、VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-

CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-

VL2-VH2-VH1-CL-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VL3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、

VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VL3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、

VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-

VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-

L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc、VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc、VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、

VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-

CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、

VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-

L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-

CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面，所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面，所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面，所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面，所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、

VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-

CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面，所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面，所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-

CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。

[0132] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;并且L1、L2和L3是氨基酸接头。

[0133] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-Fc或VL3-L1-Fc表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3-或VH3-L1表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3

(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方

面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。

[0134] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3或VL3-L1表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3-Fc或VH3-L1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示

的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。

[0135] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-CH1、VL3-CL、VL3-L1-CH1或VL3-L1-CL表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或

VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、

VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。

[0136] 在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多

肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第

三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构。

[0137] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-

VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3、VL3-Fc、VL3-CH1、VL3-CL、VL3-CH1-CL、VL3-CL-CH1、VL3-CH1-Fc、VL3-CL-Fc、VL3-CH1-CL-Fc、VL3-CL-CH1-Fc、VL3-L1-Fc、VL3-L1-CH1、VL3-L1-CL、VL3-L1-CH1-L2-CL、VL3-L1-CL-L2-CH1、VL3-L1-CH1-L2-Fc、VL3-L1-CL-L2-Fc、VL3-L1-CH1-L2-CL-Fc或VL3-L1-CL-L2-CH1-Fc表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3、VH3-Fc、VH3-CH1、VH3-CL、VH3-CH1-CL、VH3-CL-CH1、VH3-CH1-Fc、VH3-CL-Fc、VH3-CH1-CL-Fc、VH3-CL-CH1-Fc、VH3-L1-Fc、VH3-L1-CH1、VH3-L1-CL、VH3-L1-CH1-L2-CL、VH3-L1-CL-L2-CH1、VH3-L1-CH1-L2-Fc、VH3-L1-CL-L2-Fc、VH3-L1-CH1-L2-CL-Fc或VH3-L1-CL-L2-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、

CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其

中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第

一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。

[0138] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-Fc、VL3-L5-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc或VH3-L5-VL3-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。

[0139] 在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由VL3-L5-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-

L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;并且第二多肽具有由VH3-L5-VL3-Fc表示的结构。

[0140] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;具有由VH3-CH1-Fc、VH3-L1-CH1-Fc、VL3-CH1-Fc或VL3-L1-CH1-Fc表示的结构的第二多肽;以及具有由VL3-CL、VL3-L1-CL、VH3-CL或VH3-L1-CL表示的结构的第三多肽,其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二

多肽具有由VH3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。

[0141] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由CL-VL3-VH3-CH1-Fc、CL-L1-VL3-L2-VH3-L3-CH1-Fc、CL-VH3-VL3-CH1-Fc、CL-L1-VH3-L2-VL3-L3-CH1-Fc、CH1-VL3-VH3-CL-Fc、CH1-L1-VL3-L2-VH3-L3-CL-Fc、CH1-VH3-VL3-CL-Fc、CH1-L1-VH3-

L2-VL3-L3-CL-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由CL-VL3-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由CL-L1-VL3-L2-VH3-L3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由CL-VH3-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由CL-L1-VH3-L2-VL3-L3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由CH1-VL3-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由CH1-L1-VL3-L2-VH3-L3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由CH1-VH3-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由CH1-L1-VH3-L2-VL3-L3-CL-Fc表示的结构。

[0142] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽,并且第二多肽具有由VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-L1-CL-L2-VH3-L3-CH1-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VH3-L1-CL-L2-VL3-L3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VL3-L1-CH1-L2-VH3-L3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc或VH3-L1-CH1-L2-VL3-L3-CL-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是

第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-CL-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-CL-L2-VH3-L3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-CL-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-CL-L2-VL3-L3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-CH1-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-CH1-L2-VH3-L3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-CH1-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-CH1-L2-VL3-L3-CL-Fc表示的结构。

[0143] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VL3-L1-VH3-L2-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VH3-L1-VL3-L2-CL-CH1-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VL3-L1-VH3-L2-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc或VH3-L1-VL3-L2-CH1-CL-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重

链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-L2-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-L2-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-L2-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-L2-CH1-CL-Fc表示的结构。

[0144] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-CL-Fc、VL3-L1-VH3-L2-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VH3-L1-VL3-L2-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-Fc、VL3-L1-VH3-L2-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc或VH3-L1-VL3-L2-CH1-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻

链恒定区;并且L1、L2和L3是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-L2-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-L2-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-L2-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-L2-CH1-Fc表示的结构。

[0145] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-Fc、VL3-L1-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc或VH3-L1-VL3-Fc表示的结构的第二多肽;其

中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2和L3是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-Fc表示的结构。

[0146] 本文所描述的第一多肽中的任一者可以与本文所描述的第二多肽和/或第三多肽中的任一者组合,以形成本发明的抗原结合多肽复合物。

[0147] 关于本文所描述的抗原结合多肽结构和本文所描述的抗原结合多肽复合物结构的所有公开内容都适用并且可以与本文所描述的所有VH和VL区(包括本文所描述的所有靶抗原)以及本文所描述的所有VH和VL序列和CDR序列组合。

[0148] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物不特异性结合至与人类免疫缺陷病毒(HIV)相关的抗原(例如HIV包膜蛋白)和/或与严重急性呼吸综合征(SARS)相关的抗原。

[0149] 在一些方面,本发明涉及特异性结合病毒肽、蛋白质、多肽或其片段的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)。在一些方面,病毒肽、蛋白质、多肽或其片段是流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒(Dengue virus)的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖

蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体(Serpulinahydodysenteriae)保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体(Mycoplasma liyopneutiioniae)、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒(La Crosse virus)糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒(Venezuelanequine encephalomyelitis virus)、庞塔托鲁病毒(punta toro virus)、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合选自以下的至少一种病毒上的至少一个表位:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物;马流感病毒或马疱疹病毒抗原,包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D;牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2。在一些方面,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6,其特异性结合至病毒肽、蛋白质、多肽或其片段,诸如流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、

麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E、人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL1:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL2:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒

糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSVF)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL3:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL4:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病

毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL5:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSVF)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含

特异性结合至以下的VL6:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH1:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白

E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH2:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSVF)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH3:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、

牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH4:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH5:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSVF)、牛呼吸道合胞病毒核衣

壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH6:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。本文所描述的抗原结合多肽或本文所描述的抗原结合多肽复合物中的多肽可以包含结合本文所描述的靶标的VH1、VH2、VH3、VH4、VH5、VH6、VL1、VL2、VL3、VL4、VL5和/或VL6的任何组合。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至流感病毒神经氨酸酶的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至流感病毒血球凝集素的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至RSVF糖蛋白的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至RSVG糖蛋白的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD或gE的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至衣原体MOMP的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至PorB抗原的病毒肽、蛋白质、多

肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至麻疹病毒血球凝集素的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至2型单纯病毒糖蛋白gB的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至脊髓灰白质炎病毒1VP1的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至HIV 1的包膜糖蛋白的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至乙型肝炎表面抗原的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至白喉毒素的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至链球菌24M表位的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至淋球菌菌毛蛋白的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至假狂犬病病毒g50(gpD)的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至假狂犬病病毒II(gpB)的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至假狂犬病病毒III(gpC)的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至假狂犬病病毒糖蛋白H的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至假狂犬病病毒糖蛋白E的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至传染性胃肠炎糖蛋白195的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至传染性胃肠炎基质蛋白的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至猪轮状病毒糖蛋白38的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至猪细小病毒衣壳蛋白的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至牛病毒腹泻糖蛋白55的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至猪流感血球凝集素的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至猪流感神经氨酸酶的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物

(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至口蹄疫病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至猪霍乱病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至猪流感病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至非洲猪瘟病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至猪肺炎支原体的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至感染性牛鼻气管炎病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至糖蛋白G的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至感染性喉气管炎病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至拉克罗斯病毒糖蛋白的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至新生小牛腹泻病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至委内瑞拉马脑脊髓炎病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至庞塔托鲁病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至鼠白血病病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至小鼠乳腺肿瘤病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至乙型肝炎病毒核心蛋白或乙型肝炎病毒表面抗原的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至马流感病毒或马疱疹病毒(诸如马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSVF)的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至牛

呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至牛3型副流感病毒融合蛋白的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至绵羊3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48或糖蛋白53的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至登革热病毒糖蛋白E的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2的病毒肽、蛋白质、多肽或片段。本文所描述的任一种抗原结合多肽结构和任一种抗原结合多肽复合物结构可以用于靶向本文所描述的一种或多种病毒靶标。

[0150] 可以将针对癌细胞上的任何病毒或过度表达受体上的已知刺突蛋白表位的抗体或抗体片段的序列插入本文所公开的构建体中以产生多特异性多价多肽和多肽复合物,所述多肽和多肽复合物结合至病毒或病毒变体上的表位并且结合至与病毒或癌细胞接合的T细胞。免疫表位数据库和分析资源(The Immune Epitope Database and Analysis Resource)提供与特定抗原和感染性生物体相关的表位序列的清单。选择并选取已知的VL/VH对和CDR以插入一种或多种编码全功能多特异性多价抗体的一个或多个质粒中。在一个优选实施方案中,优选的初始抗体或单克隆抗体来源于已产生广谱中和抗体的高抗性受试者,所述抗体对演变中的所有感染性病毒或癌细胞具有抗性。

[0151] 存在于A型流感病毒中的病毒抗原包括基质蛋白1、血球凝集素、针对核蛋白RNA的RNA聚合酶催化亚单位、聚合酶酸性蛋白、核输出蛋白和聚合酶碱性蛋白2。表位序列包括例如选自以下的那些序列:GILGFVFTL(SEQ ID NO:406);PKYVKFQNTLKLAT(SEQ ID NO:407);SRYWAIRTR(SEQ ID NO:408);CTELKLSDY(SEQ ID NO:409);ELRSRYWAI(SEQ ID NO:410);ILRGSVAHK(SEQ ID NO:411);VSDGGPNLY(SEQ ID NO:412);FMYSEFHFI(SEQ ID NO:413);AIMDKNIIL(SEQ ID NO:414);NMLSTVLGV(SEQ ID NO:415);FLKDVMESM(SEQ ID NO:416);LPFEKSTVM(SEQ ID NO:417);和FVRQCFNPM(SEQ ID NO:418)等,如上述数据库中所公开。

[0152] 存在于B型流感病毒中的病毒抗原选自由核蛋白、血球凝集素、非结构蛋白1、神经氨酸酶和基质蛋白1组成的组。来自此类蛋白质的表位选自例如KLGEFYNQMM(SEQ ID NO:419);AVLLSNEGIINSEDE(SEQ ID NO:420);AVLLSNEGIINSEDEH(SEQ ID NO:421);AYDQSGRL(SEQ ID NO:422);AYDQSGRLV(SEQ ID NO:423);FPIMHDRTKI+OX(M4)(SEQ ID NO:424);ITKNLNSLSELEVKN(SEQ ID NO:425);ITKNLNSLSELEVKNLQ(SEQ ID NO:426);LAVLLSNEGIINSEDE(SEQ ID NO:427);LAVLLSNEGIINSEDEH(SEQ ID NO:428);和LPQSGRIVV(SEQ ID NO:429),如上述数据库中所公开。

[0153] 抗原选自由以下组成的组:流感病毒和表面糖蛋白:H5N1流感:H1N1:H1N2:H3N2;HA(血球凝集素表面糖蛋白);NA(神经氨酸酶表面糖蛋白);H5和H7。其它包括:呼吸道合胞病毒(RSV)。与RSV相关的抗原包括蛋白质M2-1;基质蛋白、融合糖蛋白F0、核蛋白和小疏水性蛋白质。存在于这些蛋白质上的表位包括SYIGSINNI(SEQ ID NO:430);NAITNAKII(SEQ ID NO:431);KYKNAVTEL(SEQ ID NO:432);NSELLSLINDMPITNDQKKLMSNN(SEQ ID NO:433);NPKASLLSL(SEQ ID NO:434);VYNTVISYI(SEQ ID NO:435);TYMLTNSELL(SEQ ID NO:436);

WAICKRIPNKKPG(SEQ ID NO:437);和KNRGIIKTFSN(SEQ ID NO:438)等;

[0154] 衣原体.与沙眼衣原体相关的抗原包括主要外膜孔蛋白,血清变型D;伴侣蛋白GroEL;未表征蛋白质(UniProt:Q9Z7F3),可能是氧化还原酶CT_610和包涵体膜蛋白质A。表位序列包括例如TLNPTI(SEQ ID NO:439);ATLVVNRIRGGF(SEQ ID NO:440);LNPTIA(SEQ ID NO:441);SANNDAEIGNLI(SEQ ID NO:442);PETISDPENRNKPSAE(SEQ ID NO:443);AEGQLG(SEQ ID NO:444);ARKLLLDNL(SEQ ID NO:445);ASFVNPIYL(SEQ ID NO:446);DVVDGMNFNRGY(SEQ ID NO:447);NMFTPYIGV(SEQ ID NO:448);以及NLVGLIGVKGSSIAADQLPNVGIT(SEQ ID NO:449)等;

[0155] 腺病毒科.与人类腺病毒C相关的抗原包括早期E1A蛋白;六邻体蛋白;DNA结合蛋白;E1B 55kDa蛋白质和DNA聚合酶。表位序列包括例如SGPSNTPPEI(SEQ ID NO:450);TDLGQNLLY(SEQ ID NO:451);LTDLGQNLLY(SEQ ID NO:452);FALSNAEDL(SEQ ID NO:453);DEPTLLYVLFEVFDV(SEQ ID NO:454);KYSPSNVKI(SEQ ID NO:455);MPNRNYIAF(SEQ ID NO:456);VDCYINLGARWSLDY(SEQ ID NO:457);VNIRNCCYI(SEQ ID NO:458);RNFQPMSRQVVDDTKYKDYQQVGILHQHNN(SEQ ID NO:459);LPKLTPFAL(SEQ ID NO:460);和FQRPTISSNSHAIFR(SEQ ID NO:461)等;

[0156] 哺乳动物腺病毒.人类哺乳动物腺病毒C具有与病毒感染相关的各种抗原。这些抗原包括早期E1A蛋白;六邻体蛋白;DNA结合蛋白;E1B 55kDa蛋白质;DNA聚合酶和纤维蛋白。表位序列包括例如SGPSNTPPEI(SEQ ID NO:462);TDLGQNLLY(SEQ ID NO:463);LTDLGQNLLY(SEQ ID NO:464);FALSNAEDL(SEQ ID NO:465);DEPTLLYVLFEVFDV(SEQ ID NO:466);KYSPSNVKI(SEQ ID NO:467);MPNRPNYIAF(SEQ ID NO:468);VDCYINLGARWSLDY(SEQ ID NO:469);LPKLTPFAL(SEQ ID NO:470);FQRPTISSNSHAIFR(SEQ ID NO:471)和GKYTTETFATNSYTPSYIAQE(SEQ ID NO:472)等;

[0157] 禽腺病毒.禽腺病毒C含有六邻体蛋白作为具有以下表位的抗原之一:DYDDYNIGTT(SEQ ID NO:473);KISGVFPNP(SEQ ID NO:474);PLAPKESMFN(SEQ ID NO:475);和ETLLIEDDVSGQGKELGVNLNPAGPITADEQGL(SEQ ID NO:476)等;

[0158] 疱疹病毒科.抗原视特定生物体而定,其中人类疱疹病毒5(人类巨细胞病毒)和人类疱疹病毒4(埃-巴二氏病毒(Epstein Barr Virus))是主要焦点,其抗原的范围为65kDa磷蛋白;mRNA输出因子ICP27同源物;包膜糖蛋白B;潜伏膜蛋白2;埃-巴二氏核抗原3;M123;反式活化蛋白BZLF1;即刻早期蛋白IE1;埃-巴二氏核抗原4;埃-巴二氏核抗原1;DNA聚合酶进行性因子;二磷酸核糖核苷还原酶大亚单位样蛋白质;复制和转录活化因子;以及潜伏膜蛋白1,其表位序列选自例如NLVPMVATV(SEQ ID NO:477);GLCTLVAML(SEQ ID NO:478);TPRVTGGGAM(SEQ ID NO:479);SSIEFARL(SEQ ID NO:480);CLGGLLTMV(SEQ ID NO:481);FLRGRAYGL(SEQ ID NO:482);TPHFMPTNL(SEQ ID NO:483);RAKFKQLL(SEQ ID NO:484);RPPIFIRRL(SEQ ID NO:485);VLEETSVML(SEQ ID NO:486);IVTDFSVIK(SEQ ID NO:487);IPSINVHHY(SEQ ID NO:488);QYDPVAALF(SEQ ID NO:489);HPVGEADYFEY(SEQ ID NO:490);VTEHDTLLY(SEQ ID NO:491);HGIRNASFI(SEQ ID NO:492);AVFDRKSDAK(SEQ ID NO:493);TPLHEQHGM(SEQ ID NO:494);YSEHPTFTSQY(SEQ ID NO:495);YVLDHLIVV(SEQ ID NO:496);YLLEMLWRL(SEQ ID NO:497);FLYALALLL(SEQ ID NO:498);QAKWRLQTL(SEQ ID NO:499);ELRRKMMYM(SEQ ID NO:500);和RPHERNGFTVL(SEQ ID NO:501)等;

[0159] 单纯疱疹病毒1(人类疱疹病毒1).抗原包括包膜糖蛋白B;核糖核苷-二磷酸酯还原酶大亚单位;包膜糖蛋白D;被膜蛋白UL46;mRNA输出因子;衣壳顶点组分2和核糖核苷-二磷酸酯还原酶小亚单位。表位序列包括SSIEFARL(SEQ ID NO:502);QTFDRGRL(SEQ ID NO:503);SLKMADPNRFRGKDLP(SEQ ID NO:504);QPPSLPITVYYAVLERACTSVLLNAPSEAPQIVR(SEQ ID NO:505);RLNELLAYV(SEQ ID NO:506);RMLGDVMAV(SEQ ID NO:507);KYALADASLKMADPNRFRGKDLP(SEQ ID NO:508);SLPITVTTA(SEQ ID NO:509);DPEDSALL(SEQ ID NO:510);和DYATLGVGV(SEQ ID NO:511)等;

[0160] 单纯疱疹病毒2(人类疱疹病毒2).抗原包括被膜蛋白VP22;包膜糖蛋白B;被膜蛋白VP16;被膜蛋白UL47;被膜蛋白UL46;被膜蛋白VP16;包膜糖蛋白G;衣壳顶点组分2;衣壳支架蛋白;包膜糖蛋白D;mRNA输出因子;主要病毒转录因子ICP4同源物,其表位序列选自例如RPRGEVRFL(SEQ ID NO:512);SSIEFARL(SEQ ID NO:513);EEVDMTPADALDDFD(SEQ ID NO:514);GLADTVVAC(SEQ ID NO:515);ASDSLNNEY(SEQ ID NO:516);DFEFEQMFTDAMG(SEQ ID NO:517);EVDMTPADAL(SEQ ID NO:518);PEEFEGAGDGEPPEDDDS(SEQ ID NO:519);FLWEDQTLL(SEQ ID NO:520);FLVDAIVRVA(SEQ ID NO:521);GPADAPPGSPAPPPPEHRGG(SEQ ID NO:522);GPHETITAL(SEQ ID NO:523);KYALADPSLKMADPNRFRGKNLP(SEQ ID NO:524);NNYGSTIEGLL(SEQ ID NO:525);PEEFEGAGDGEPPEDDDSAT(SEQ ID NO:526);PPLYATGRLSQAQLMPSPPM(SEQ ID NO:527);TQPELVPEDPED(SEQ ID NO:528);YTSTLLPPELSDTTN(SEQ ID NO:529);DPSLKMADPNRFRGKNLPVL(SEQ ID NO:530);PELVPEDPEDSALLEDPAGT(SEQ ID NO:531);HGPSLYRTF(SEQ ID NO:532);NKRVFCAAVGRLA(SEQ ID NO:533);PMRARPRGEVRFL(SEQ ID NO:534);VFCAAVGRL(SEQ ID NO:535);和LGNRLCGPATAAWAG(SEQ ID NO:536),并且如免疫表位数据库中进一步所公开;

[0161] 单纯疱疹病毒5(人类疱疹病毒5).抗原包括65kDa磷蛋白;即刻早期蛋白IE1;包膜糖蛋白H;其它人类疱疹病毒5蛋白和包膜糖蛋白B。表位序列包括NLVPMVATV(SEQ ID NO:537);TMYGGISLL(SEQ ID NO:538);VLEETSVML(SEQ ID NO:539);LDPHAFHLLL(SEQ ID NO:540);RIFAELEGV(SEQ ID NO:541);RPHERNGFTVL(SEQ ID NO:542);VFPTKDVAL(SEQ ID NO:543);VLAELVKQI(SEQ ID NO:544);VLPHETRLL(SEQ ID NO:545);KRLDVCRAKMGYM(SEQ ID NO:546);GGGAMAGASTSAGRKRKS(SEQ ID NO:547);AALFFFDID(SEQ ID NO:548);AGILARNLVPMVATV(SEQ ID NO:549);ALFFFDIDLL(SEQ ID NO:550);ANETIYNTTLKYGDV(SEQ ID NO:551);ARAKKDELRRKMMYM(SEQ ID NO:552);ARNLVPMVATVQGQN(SEQ ID NO:553);ASTAAPPYTNEQAYQMLLAL(SEQ ID NO:554);AVGGAVASV(SEQ ID NO:555);DEEEAIVAYT(SEQ ID NO:556);DEEEAIVAYTL(SEQ ID NO:557);DPVAALFFF(SEQ ID NO:558);EEAIVAYTL(SEQ ID NO:559);EECQLPSLKIFIAGNSAY(SEQ ID NO:560)或EEEAIVAYTL(SEQ ID NO:561),以及公共数据库(诸如免疫表位数据库)中所公开的其它表位序列;

[0162] 其它抗原包括单纯疱疹病毒6;光滑病毒科(Leviviridae);光滑病毒;MS2期肠道菌;异光滑病毒;痘病毒科;脊椎动物痘病毒亚科(牛痘病毒或痘疮病毒);抗原包括CPXV202蛋白;中间转录因子3小亚单位;推定核酸酶G5;干扰素拮抗剂C7;蛋白质A47;主要核心蛋白4b;针对DNA的RNA聚合酶147kDa多肽;mRNA封端酶调控亚单位;包膜蛋白H3;蛋白质B6;端粒结合蛋白I1;蛋白质K3;孔蛋白;蛋白质A19;组装蛋白G7;蛋白质F12;蛋白质A46;蛋白质A6;DNA聚合酶;抑制蛋白;RNA结合蛋白E3;和丝氨酸蛋白酶抑制剂1。抗原具有选自以下的表位

序列:TSYKFESV(SEQ ID NO:562);ITYRFYLI(SEQ ID NO:563);ILDDNLYKV(SEQ ID NO:564);KVDDTFYYV(SEQ ID NO:565);AAFEFINSL(SEQ ID NO:566);KSYNYMLL(SEQ ID NO:567);MPAYIRNTL(SEQ ID NO:568);RVYEALYYV(SEQ ID NO:569);IGMFNLTFI(SEQ ID NO:570);SLSAYIIRV(SEQ ID NO:571);LMYDIINSV(SEQ ID NO:572);RLYDYFTRV(SEQ ID NO:573);YSLPNAGDVI(SEQ ID NO:574);YSQVNKRYI(SEQ ID NO:575);VSLDYINTM(SEQ ID NO:576);TLPEVISTI(SEQ ID NO:577);FLTSVINRV(SEQ ID NO:578);GFFDFVNFV(SEQ ID NO:579);VLYDEFVTI(SEQ ID NO:580);FPYEGGKVF(SEQ ID NO:581);LMDENTYAM(SEQ ID NO:582);NLFDIPLLTV(SEQ ID NO:583);VGPSNSPTF(SEQ ID NO:584);YAPVSPIVI(SEQ ID NO:585)和HVDGKILFV(SEQ ID NO:586)。

[0163] 副痘病毒(口疮病毒).抗原包括未表征蛋白质;ORF011推定EEV包膜磷脂酶;ORF052推定IMV膜蛋白;ORF110 EEV糖蛋白;ORF094推定磷酸化IMV膜蛋白;ORF056RNA聚合酶亚单位RPO147;ORF101RNA聚合酶亚单位RPO132,其具有表位序列AAFEFRDL(SEQ ID NO:587);AIIKYTDL(SEQ ID NO:588);AIYAFRLT(SEQ ID NO:589);AIYGFGVTF(SEQ ID NO:590);ANVDFMEYV(SEQ ID NO:591);和EQFSFSNV(SEQ ID NO:592)。其它抗原及其结合至表位的相关抗体和抗体片段包括禽痘病毒;羊痘病毒;兔痘病毒;猪痘病毒;软疣痘病毒;昆虫痘病毒亚科;乳多空病毒科;多瘤病毒;乳头瘤病毒;副粘液病毒科;副粘液病毒;副流感病毒1;牛瘟病毒(Morbillivirus);麻疹病毒;鲁比拉病毒(Rubulavirus);腮腺炎病毒;肺病毒科;肺病毒;间质肺炎病毒;禽肺病毒;人类间质肺炎病毒;微小核糖核酸病毒科和肠病毒(肠病毒A、柯萨奇病毒A(coxsackievirus A))。抗原包括具有选自以下的表位的基因组多聚蛋白:TYTFGEHKQEKDLEY(SEQ ID NO:593);TEDSHPPYKQTQPGA(SEQ ID NO:594);PESRESLAWQTATNP(SEQ ID NO:595);FGEHKQEKDL(SEQ ID NO:596);AGGTGTEDSHPPYKQ(SEQ ID NO:597);FGEHKQEKDL(SEQ ID NO:598);AGGTGTEDSHPPYKQ(SEQ ID NO:599);FGEHKQEKDLEYGAC(SEQ ID NO:600);HYRAHARDGVFDYYT(SEQ ID NO:601);KQEDK(SEQ ID NO:602);GDPIADMIDQTVNNQ(SEQ ID NO:603);YPTFGEHLQANDLDY(SEQ ID NO:604);LEGTTNPNT(SEQ ID NO:605);VSSHRLDDTGEVPALQ(SEQ ID NO:606);RIYMRMKHVR(SEQ ID NO:607);TSKSKYPLVV(SEQ ID NO:608);和DGYPTFGEHKQEKDL(SEQ ID NO:609)等。

[0164] 鼻病毒和肝病毒.人类甲型肝炎病毒(肝病毒A)含有基因组多蛋白作为抗原,其具有表位YMYAVSGAL(SEQ ID NO:610);FWRGDLVFDFQV(SEQ ID NO:611);MNMSKQGIFQTVGSGLDHILSLA(SEQ ID NO:612);TVSTEQNVPDPQVGI(SEQ ID NO:613);ASICQMFCFWRGDLVFDFQV(SEQ ID NO:614);DHMSIYKFMGRSHFLCTFTF(SEQ ID NO:615);FPELKPGESTHTSDHMSIYK(SEQ ID NO:616),并且如另外在IED中所公开。其它包括心病毒;口蹄疫病毒、呼肠孤病毒科、正呼肠孤病毒;环状病毒;轮状病毒;质型多角体病毒;斐济病毒(Fijivirus)、植物呼肠孤病毒;水稻病毒;逆转录病毒科;哺乳动物B型逆转录病毒;哺乳动物C型逆转录病毒;禽类C型逆转录病毒;D型逆转录病毒组;BLV-HTLV逆转录病毒;慢病毒;人类免疫缺陷病毒1;人类免疫缺陷病毒2;HTLV-I和II病毒;单纯疱疹病毒;埃-巴二氏病毒;巨细胞病毒;肝炎病毒(HCV、HAV、HBV、HDV、HEV);刚地弓形虫(Toxoplasma gondii)病毒、梅毒密螺旋体(Treponema pallidium)病毒;人类嗜T淋巴细胞病毒;脑炎病毒;西尼罗河病毒(West Nile virus);登革热病毒;水痘带状疱疹病毒;麻疹、腮腺炎、德国麻疹、泡沫病毒、黄病毒科、丙型肝炎病毒;肝脱氧核糖核酸病毒科、乙型肝炎病毒;披膜病毒科、α病毒

辛德毕斯病毒(alphavirus sindbis virus)、风疹病毒(rubivirus)、德国麻疹病毒(rubellavirus)、弹状病毒科、水疱病毒;狂犬病毒、短暂热病毒、细胞质弹状病毒、细胞核弹状病毒、沙粒病毒科、沙粒病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒;伊派病毒(Ippy virus);拉沙病毒(Lassa virus);和环曲病毒。

[0165] 因此,所叙述的多特异性和多价抗体构建体内嵌有靶向并结合至需要治疗的受试者中的病毒肽、蛋白质、多肽或其糖基化型式上的表位的序列,其中所述病毒肽、蛋白质、多肽或其糖基化型式选自由以下组成的组:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白e、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛病毒性腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E和人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2。举例来说,所述病毒肽、蛋白质、多肽或其糖基化型式选自由以下组成的组:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质,以及猪流感病毒蛋白。

[0166] 本文所描述的所有抗原结合多肽结构和本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以特异性结合至本文所描述的一种或多种病毒抗原靶标,即,以下中的一者或多者(诸如两者或更多者、三者或更多者,或四者):流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质,以及猪流感病毒蛋白。

[0167] 在一些方面,抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物可以特异性结合至流感病毒神经氨酸酶。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至流感病毒神经氨酸酶的VL1。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至流感病毒神经氨酸酶的VL2。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至流感病毒神经氨酸酶的VH1。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至流感病毒神经氨酸酶的VH2。在一些方面,抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物

可以特异性结合至流感病毒血球凝集素。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至流感病毒血球凝集素的VL1。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至流感病毒血球凝集素的VL2。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至流感病毒血球凝集素的VH1。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至流感病毒血球凝集素的VH2。在一些方面,抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物可以特异性结合至单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白的VL1。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白的VL2。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白的VH1。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白的VH2。在一些方面,抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物可以特异性结合至流感病毒。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至登革热病毒的VL1。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至登革热病毒的VL2。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至登革热病毒的VH1。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含特异性结合至登革热病毒的VH2。在一些方面,抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物可以特异性结合至猪流感病毒。在一些方面,本文所描述的抗原结合多肽或本文所描述的抗原结合多肽复合物包含特异性结合至猪流感病毒的VL1。在一些方面,本文所描述的抗原结合多肽或本文所描述的抗原结合多肽复合物包含特异性结合至猪流感病毒的VL2。在一些方面,本文所描述的抗原结合多肽或本文所描述的抗原结合多肽复合物包含特异性结合至猪流感病毒的VH1。在一些方面,本文所描述的抗原结合多肽或本文所描述的抗原结合多肽复合物包含特异性结合至猪流感病毒的VH2。

[0168] 在其它方面,本发明涉及抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),其特异性结合至:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD16A、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD30、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DLL4、DNGR-1、E-钙粘蛋白(E-cadherin)、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、GP100、GPRC5D、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素(leptin)、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TGFβ、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、或WUCAM或它们的组合。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表

位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。在一些方面,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL1:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、

IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL2:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL3:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL4:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、

CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL5:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL6:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、

NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH1:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH2:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH3:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、

CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH4:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH5:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、

WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH6:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。本文所描述的抗原结合多肽或本文所描述的抗原结合多肽复合物中的多肽可以包含结合本文所描述的靶标的VH1、VH2、VH3、VH4、VH5、VH6、VL1、VL2、VL3、VL4、VL5和/或VL6的任何组合。举例来说,VH1、VH2、VH3、VH4、VH5、VH6、VL1、VL2、VL3、VL4、VL5和/或VL6可以特异性结合以下中的一者或多者:CD3、CD28、CD38、CD19、CD20、Trop2和cMet。举例来说,VL1可以特异性结合CD3。举例来说,VL1可以特异性结合CD19。举例来说,VL1可以特异性结合HER2。举例来说,VL1可以特异性结合CD20。举例来说,VL1可以特异性结合CD28。举例来说,VL1可以特异性结合CD38。举例来说,VL1可以特异性结合Trop2。举例来说,VL1可以特异性结合cMet。举例来说,VL2可以特异性结合CD3。举例来说,VL2可以特异性结合CD19。举例来说,VL2可以特异性结合HER2。举例来说,VL2可以特异性结合CD20。举例来说,VL2可以特异性结合CD28。举例来说,VL2可以特异性结合CD38。举例来说,VL2可以特异性结合Trop2。举例来说,VL2可以特异性结合cMet。举例来说,VL3可以特异性结合CD3。举例来说,VL3可以特异性结合CD19。举例来说,VL3可以特异性结合HER2。举例来说,VL3可以特异性结合CD20。举例来说,VL3可以特异性结合CD28。举例来说,VL3可以特异性结合CD38。举例来说,VL3可以特异性结合Trop2。举例来说,VL3可以特异性结合cMet。举例来说,VL4可以特异性结合CD3。举例来说,VL4可以特异性结合CD19。举例来说,VL4可以特异性结合HER2。举例来说,VL4可以特异性结合CD20。举例来说,VL4可以特异性结合CD28。举例来说,VL4可以特异性结合CD38。举例来说,VL4可以特异性结合Trop2。举例来说,VL4可以特异性结合cMet。举例来说,VL5可以特异性结合CD3。举例来说,VL5可以特异性结合CD19。举例来说,VL5可以特异性结合HER2。举例来说,VL5可以特异性结合CD20。举例来说,VL5可以特异性结合CD28。举例来说,VL5可以特异性结合CD38。举例来说,VL5可以特异性结合Trop2。举例来说,VL5可以特异性结合cMet。举例来说,VL6可以特异性结合CD3。举例来说,VL6可以特异性结合CD19。举例来说,VL6可以特异性结合HER2。举例来说,VL6可以特异性结合CD20。举例来说,VL6可以特异性结合CD28。举例来说,VL6可以特异性结合CD38。举例来说,VL6可以特异性结合Trop2。举例来说,VL6可以特异性结合cMet。举例来说,

VH1可以特异性结合CD3。举例来说,VH1可以特异性结合CD19。举例来说,VH1可以特异性结合HER2。举例来说,VH1可以特异性结合CD20。举例来说,VH1可以特异性结合CD28。举例来说,VH1可以特异性结合CD38。举例来说,VH1可以特异性结合Trop2。举例来说,VH1可以特异性结合cMet。举例来说,VH2可以特异性结合CD3。举例来说,VH2可以特异性结合CD19。举例来说,VH2可以特异性结合HER2。举例来说,VH2可以特异性结合CD20。举例来说,VH2可以特异性结合CD28。举例来说,VH2可以特异性结合CD38。举例来说,VH2可以特异性结合Trop2。举例来说,VH2可以特异性结合cMet。举例来说,VH3可以特异性结合CD3。举例来说,VH3可以特异性结合CD19。举例来说,VH3可以特异性结合HER2。举例来说,VH3可以特异性结合CD20。举例来说,VH3可以特异性结合CD28。举例来说,VH3可以特异性结合CD38。举例来说,VH3可以特异性结合Trop2。举例来说,VH3可以特异性结合cMet。举例来说,VH4可以特异性结合CD3。举例来说,VH4可以特异性结合CD19。举例来说,VH4可以特异性结合HER2。举例来说,VH4可以特异性结合CD20。举例来说,VH4可以特异性结合CD28。举例来说,VH4可以特异性结合CD38。举例来说,VH4可以特异性结合Trop2。举例来说,VH4可以特异性结合cMet。举例来说,VH5可以特异性结合CD3。举例来说,VH5可以特异性结合CD19。举例来说,VH5可以特异性结合HER2。举例来说,VH5可以特异性结合CD20。举例来说,VH5可以特异性结合CD28。举例来说,VH5可以特异性结合CD38。举例来说,VH5可以特异性结合Trop2。举例来说,VH5可以特异性结合cMet。举例来说,VH6可以特异性结合CD3。举例来说,VH6可以特异性结合CD19。举例来说,VH6可以特异性结合HER2。举例来说,VH6可以特异性结合CD20。举例来说,VH6可以特异性结合CD28。举例来说,VH6可以特异性结合CD38。举例来说,VH6可以特异性结合Trop2。举例来说,VH6可以特异性结合cMet。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD38并且VH3和VL3特异性结合至CD3。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD38并且VH3和VL3特异性结合至CD28。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD38,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD3。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD38,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD28。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD19并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD38并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD19,VH2和VL2特异性结合至CD38并且VH3和VL3特异性结合至CD28。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD19,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD38,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物中的VH1和VL1特异性结合至CD38,VH2和VL2特异性结合至CD19并且VH3和VL3特异性结合至CD28。本文

所描述的任一种抗原结合多肽结构和任一种抗原结合多肽复合物结构可以用于靶向本文所描述的一种或多种靶标。举例来说,本发明涉及特异性结合至EGFR和cMet的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至GP100和CD3的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至CD20和CD3的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至BCMA和CD3的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至PDL1和CTLA4的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至PD1和LAG3的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至PD1和VEGF的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至DLL4和VEGF的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至EGFR和HER3的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至HER2的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至EpCAM及CD3的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至PDL1和TGFβ的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至PDL1和TGFβ的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至GPRC5D和CD3的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至CD123和CD3的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至CD30和CD16A的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,本发明涉及特异性结合至DLL3和CD3的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。

[0169] 举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合EGFR和cMet中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合GP100和CD3中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合CD20和CD3中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合BCMA和CD3中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合PDL1和CTLA4中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合PD1和LAG3中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合PD1和VEGF中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合DLL4和VEGF中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合EGFR和HER3中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合HER2上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合EpCAM及CD3中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合PDL1和TGFβ中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合PDL1和TGFβ(TGFbeta)中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合GPRC5D和CD3中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合CD123和CD3中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合CD30和CD16A中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合DLL3和CD3中的每一者上的至少一个表位。

[0170] 举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至EGFR的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至cMet的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至GP100的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至CD3的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至CD20的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至CD3的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至BCMA的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至CD3的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至PDL1的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至CTLA4的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至PD1的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至LAG3的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至PD1的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至VEGF的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至DLL4的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至VEGF的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至EGFR的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至HER3的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至HER2的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至HER2的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至EpCAM的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至CD3的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至PDL1的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至TGFβ的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至PDL1的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至TGFβ的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至GPRC5D的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至CD3的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至CD123的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异

性结合至CD3的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至CD30的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至CD16A的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至DLL3的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至CD3的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。

[0171] 在其它方面,本发明涉及特异性结合至Ang-2和VEGF-A的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物特异性结合Ang-2和VEGF-A中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至Ang-2的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6,以及特异性结合至VEGF-A的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。

[0172] 在其它方面,本发明涉及特异性结合至因子IXa和因子X的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。举例来说,抗原结合多肽抗原结合多肽复合物特异性结合因子IXa和因子X中的每一者上的至少一个表位。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至因子IXa的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6以及特异性结合至因子X的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6。

[0173] 针对A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A的抗原结合序列(例如来自抗体的CDR、VH、VL、重链和轻链序列)是众所周知的。此类序列包括但不限于GenBank寄存编号AAA39272.1、AAA39159.1、ABN79462.1、AVW80143.1、AVW80142.1、AVW80141.1、AAB34430.1、AAB34429.1、CAD45042.1、4CMH_C和4CMH_B。此类序列还描述于例如Wernly等人,Cells,9(2):295,2020;Arakawa等人,Journal of Biochemistry,120(3):657-662,1996;Cole等人,Transplantation,68(4):563-571,1999;Li等人,InternationalImmunopharmacology,62:299-308,2018;Castella等人,

Methods&ClinicalDevelopment,12:134-144,2019;Sun等人,MolecularImmunology,41(9):929-938,2004;Iwaszkiewicz-Grzes等人,Cytotherapy,22(11):629-641,2020;Rosinski等人,TransplantDirect,1(2):e7,2015;Ellis等人,JImmunology,155(2):925-937,1995;Stevenson等人,Blood,77(5):1071-1079,1991;Chillemi等人,MolecularMedicine,19:99-108,2013,以及国际公布号WO2020/076853中。

[0174] 另外,用于制备、筛选和工程改造抗原结合复合物的分子生物学和重组DNA方法以及含有此类序列的抗体是众所周知的并且描述于例如Adair等人,HumanAntibodies,5(1-2):41-47,1994;Kostelny等人,JImmunol,148(5):1547-1553(1992);Shiraiwa等人,Methods,154:10-20,2019;和Zola,“MonoclonalAntibodies:AManualofTechniques”,1987,第1版,CRC Press;以及Steinitz,HumanAntibodies,18(1-2):1-10,2009中。

[0175] 在一些方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3或VH3-L4-VL3表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、

ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、

CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由

VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0176] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L1-VH3-Fc或VH3-L1-VL3-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋

白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第

一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、

IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L1-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L1-VL3-Fc表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选

靶标中的任一者。

[0177] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、

HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、

B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1表示

的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-

L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-

CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-

CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0178] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-

CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、

IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、

CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-

Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-

VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-CH1-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-CH1-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-

VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-CL-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-

VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-

VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-

CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、

VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0179] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-

VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、

CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、

TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-

L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-

L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-

L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-

L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-

L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-

VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-

Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-

VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、

VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-

VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、

VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-

VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-

L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-

VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、

VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc、VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc、VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc、VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-

VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-

L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-

CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-

L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、

VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-

L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL、VH3-CL-L6-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0180] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、

ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第

一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、

IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且L1、L2和L3是氨基酸接头。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0181] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-Fc或VL3-L1-Fc表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3或VH3-L1表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、

IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、

B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、

MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任

一者。

[0182] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3或VL3-L1表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3-Fc或VH3-L1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、

CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、

SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一

多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-Fc表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本

文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0183] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-CH1、VL3-CL、VL3-L1-CH1或VL3-L1-CL表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L1-CH1或VH3-L1-CL表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、

IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、

CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-

CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-

VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所

述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、

IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0184] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3、VL3-Fc、VL3-CH1、VL3-CL、VL3-CH1-CL、VL3-CL-CH1、VL3-CH1-Fc、VL3-CL-Fc、VL3-CH1-CL-Fc、VL3-CL-CH1-Fc、VL3-L1-Fc、VL3-L1-CH1、VL3-L1-CL、VL3-L1-CH1-L2-CL、VL3-L1-CL-L2-CH1、VL3-L1-CH1-L2-Fc、VL3-L1-CL-L2-Fc、VL3-L1-CH1-L2-CL-Fc或VL3-L1-CL-L2-CH1-Fc表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3、VH3-Fc、VH3-CH1、VH3-CL、VH3-CH1-CL、VH3-CL-CH1、VH3-CH1-Fc、VH3-CL-Fc、VH3-CH1-CL-Fc、VH3-CL-CH1-Fc、VH3-L1-Fc、VH3-L1-CH1、VH3-L1-CL、VH3-L1-CH1-L2-CL、VH3-L1-CL-L2-CH1、VH3-L1-CH1-L2-Fc、VH3-L1-CL-L2-Fc、VH3-L1-CH1-L2-CL-Fc或VH3-L1-CL-L2-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、

CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、

STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、

FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述

CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具

有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接

至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,其中所述至少一个Fc区、CL区和CH1区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0185] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-Fc、VL3-L1-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc或VH3-L1-VL3-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、

CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、

TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-Fc表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、

CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0186] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;具有由VH3-CH1-Fc、VH3-L1-CH1-Fc、VL3-CH1-Fc或VL3-L1-CH1-Fc表示的结构的第二多肽;以及具有由VL3-CL、VL3-L1-CL、VH3-CL或VH3-L1-CL表示的结构的第三多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、

CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、

NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3

和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-

VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VL3-L1-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,第二多肽具有由VL3-L1-CH1-Fc表示的结构,并且第三多肽具有由VH3-L1-CL表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0187] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由CL-VL3-VH3-CH1-Fc、CL-L1-VL3-L2-VH3-L3-CH1-Fc、CL-VH3-VL3-CH1-Fc;CL-L1-VH3-L2-VL3-L3-CH1-Fc、CH1-VL3-VH3-CL-Fc、CH1-L1-VL3-L2-VH3-L3-CL-Fc、CH1-VH3-VL3-CL-Fc或CH1-L1-VH3-L2-VL3-L3-CL-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、

CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、

NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由CL-VL3-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由CL-L1-VL3-L2-VH3-L3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由CL-VH3-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由CL-L1-VH3-L2-VL3-L3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-

VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由CH1-VL3-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由CH1-L1-VL3-L2-VH3-L3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由CH1-VH3-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由CH1-L1-VH3-L2-VL3-L3-CL-Fc表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0188] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-L1-CL-L2-VH3-L3-CH1-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VH3-L1-CL-L2-VL3-L3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VL3-L1-CH1-L2-VH3-L3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc或VH3-L1-CH1-L2-VL3-L3-CL-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所

述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、

IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、

CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-CL-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-CL-L2-VH3-L3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-CL-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-CL-L2-VL3-L3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-CH1-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-CH1-L2-VH3-L3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-

Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-CH1-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-CH1-L2-VL3-L3-CL-Fc表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0189] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VL3-L1-VH3-L2-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VH3-L1-VL3-L2-CL-CH1-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VL3-L1-VH3-L2-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc或VH3-L1-VL3-L2-CH1-CL-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、

HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、

BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、

ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-L2-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-L2-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-L2-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-L2-CH1-CL-Fc表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、

C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0190] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-CL-Fc、VL3-L1-VH3-L2-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VH3-L1-VL3-L2-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-Fc、VL3-L1-VH3-L2-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc或VH3-L1-VL3-L2-CH1-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、

TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、

IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2和L3

是氨基酸接头。在一些方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-L2-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-L2-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-L2-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-L2-CH1-Fc表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、

CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0191] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-Fc、VL3-L1-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc或VH3-L1-VL3-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;

VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;

VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;

VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、

IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2和L3是氨基酸接头。在一些方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且

VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD38。在另一个方面,VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD19。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VL3-L1-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc表示的结构并且第二多肽具有由VH3-L1-VL3-Fc表示的结构。VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。为避免疑问,本文所描述的所有抗原结合多肽复合物结构可以与本文所描述的任一个或多个靶标组合。本文中与本发明的抗原结合多肽的靶标有关的任何和所有公开内容一般都适用,并且同等地、无条件地适用于本文所描述的每一种抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物。为避免疑问,本文所描述的每一种抗

原结合多肽和抗原结合多肽复合物中的VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3可以独立地结合至所述特别优选靶标中的任一者。

[0192] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:20-25和76中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的多肽。在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:20-25和76中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的第一多肽,以及具有与SEQ ID NO:20-25和76中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的第二多肽。在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:20-25和76中的两者或更多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的第一多肽,以及具有与SEQ ID NO:20-25和76中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的第二多肽。举例来说,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:20-25和76中的任一者具有至少90%同一性的氨基酸序列的多肽。至少90%一致可以包括与参考多肽序列至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。举例来说,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物可以包含具有SEQ ID NO:20-25和76中的任一者的氨基酸序列的多肽。

[0193] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:26-31和77中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的多肽。在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:26-31和77中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的第一多肽,以及具有与SEQ ID NO:26-31和77中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的第二多肽。在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:26-31和77中的两者或更多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的第一多肽,以及具有与SEQ ID NO:26-31和77中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的第二多肽。举例来说,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:26-31和77中的任一者具有至少90%同一性的氨基酸序列的多肽。至少90%一致可以包括与参考多肽序列至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。举例来说,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物可以包含具有SEQ ID NO:26-31和77中的任一者的氨基酸序列的多肽。

[0194] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:20-25和76中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的多肽,以及具有与SEQ ID NO:26-31和77中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的多肽。在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:20-25和76中的两者或更多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列,以及与SEQ ID NO:26-31和77中的两者或更多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的第一多肽,以及具有与SEQ ID NO:20-25和76中的一者或多者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列,以及与SEQ ID NO:26-31和77中的一者或多者具

有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的氨基酸序列的第二多肽。举例来说，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:20-25和76中的任一者具有至少90％同一性的氨基酸序列的多肽。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物可以包含具有SEQ ID NO:20-25和76中的任一者的氨基酸序列的多肽。举例来说，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:26-31和77中的任一者具有至少90％同一性的氨基酸序列的多肽。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物可以包含具有SEQ ID NO:26-31和77中的任一者的氨基酸序列的多肽。

[0195] 在另一个方面，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含氨基酸序列与SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的一者或多者具有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的多肽，或与在C端处不含八个组氨酸残基的SEQ ID NO:32或33的氨基酸序列具有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的氨基酸序列的多肽。在另一个方面，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:32-41、58-66、91和92中的一者或多者至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的氨基酸序列的第一多肽，或与在C端处不含八个组氨酸残基的SEQ ID NO:32或33的氨基酸序列具有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的氨基酸序列的多肽；以及与SEQ ID NO:78-92中的一者或多者具有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的氨基酸序列的第二多肽。举例来说，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含氨基酸序列与SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的任一者具有至少90％同一性的多肽，或具有与SEQ ID NO:32或33的氨基酸序列具有至少90％同一性的氨基酸序列的多肽。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物可以包含氨基酸序列为SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的任一者的多肽，或具有氨基酸序列SEQ ID NO:32或33的多肽。举例来说，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:32-41、58-66、91和92中的任一者具有至少90％同一性的氨基酸序列的多肽，或具有与SEQ ID NO:32或33的氨基酸序列具有至少90％同一性的氨基酸序列的多肽。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物可以包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:32-41、58-66、91和92中的任一者的多肽，或具有氨基酸序列SEQ ID NO:32或33的多肽。

[0196] 在另一个方面，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含由与SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的一者或多者具有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的多核苷酸编码的多肽。在另一个方面，本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含：由与SEQ ID NO:42-51、67-75、106和107中的一者或多者具有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的多核苷酸编码的第一多肽；以及由与SEQ ID NO:93-107中的一者或多者具有至少90％同一

性、至少95％同一性或100％同一性的多核苷酸编码的第二多肽。举例来说,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有与SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的任一者具有至少90％同一性的氨基酸序列的多肽。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物可以包含具有SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的任一者的氨基酸序列的多肽。

[0197] 在另一个方面,VH1包含:包含SEQ ID NO:108或与SEQ ID NO:108具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:109或与SEQ ID NO:109具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:110或与SEQ ID NO:110具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3;并且VL1包含:包含SEQ ID NO:111或与SEQ ID NO:111具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:112或与SEQ ID NO:112具有至少90％同一性或95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:113或与SEQ ID NO:113具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3。举例来说,VH1可以包含:包含与SEQ ID NO:108具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:109具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:110具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3;VL1可以包含:包含与SEQ ID NO:110具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:112具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:113具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说,VH1可以包含:包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列的CDR1;包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列的CDR2;和/或包含SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CDR3。VL1可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:112的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:113的CDR3。

[0198] 在另一个方面,VH2包含:包含SEQ ID NO:108或与SEQ ID NO:108具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:109或与SEQ ID NO:109具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:110或与SEQ ID NO:110具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3;并且VL2包含:包含SEQ ID NO:111或与SEQ ID NO:111具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:112或与SEQ ID NO:112具有至少90％同一性或95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:113或与SEQ ID NO:113具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3。举例来说,VH2可以包含:包含与SEQ ID NO:108具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:109具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:110具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3;VL2可以包含:包含与SEQ ID NO:111具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:112具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:113具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说,VH2可以包含:包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列的CDR1;包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列的CDR2;和/或包含SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CDR3。举例

来说,VL2可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:111的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:112的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:112的CDR3。

[0199] 在另一个方面,VH1包含:包含SEQ ID NO:114或与SEQ ID NO:114具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:115或与SEQ ID NO:115具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:116或与SEQ ID NO:116具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR3;并且VL1包含:包含SEQ ID NO:117或与SEQ ID NO:117具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:118或与SEQ ID NO:118具有至少90%同一性或95%同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:119或与SEQ ID NO:119具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR3。举例来说,VH1可以包含:包含与SEQ ID NO:114具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:115具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:116具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR3;VL1可以包含:包含与SEQ ID NO:117具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:118具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:119具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90%一致可以包括与参考多肽序列至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。举例来说,VH1可以包含:包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列的CDR1;包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的CDR2;和/或包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列的CDR3。举例来说,VL1可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:117的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:118的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:119的CDR3。

[0200] 在另一个方面,VH2包含:包含SEQ ID NO:114或与SEQ ID NO:114具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:115或与SEQ ID NO:115具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:116或与SEQ ID NO:116具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR3;并且VL2包含:包含SEQ ID NO:117或与SEQ ID NO:117具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:118或与SEQ ID NO:118具有至少90%同一性或95%同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:119或与SEQ ID NO:119具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR3。举例来说,VH2可以包含:包含与SEQ ID NO:114具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:115具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:116具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR3;VL2可以包含:包含与SEQ ID NO:117具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:118具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:119具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90%一致可以包括与参考多肽序列至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。举例来说,VH2可以包含:包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列的CDR1;包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的CDR2;和/或包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列的CDR3。举例来说,VL2可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:117的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:118的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:119的CDR3。

[0201] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VH1包含:包含SEQ ID NO:52或与SEQ ID NO:52具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:53或与SEQ ID NO:53具有至少90%同一性或至少95%同一性的序列的CDR2;

以及包含SEQ ID NO:54或与SEQ ID NO:54具有至少90％同一性或至少95％同一性或序列的CDR3;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VL1包含:包含SEQ ID NO:55或与SEQ ID NO:55具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:56或与SEQ ID NO:56具有至少90％同一性或95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:57或与SEQ ID NO:57具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3。举例来说,VH1可以包含:包含与SEQ ID NO:52具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:53具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:54具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3;VL1可以包含:包含与SEQ ID NO:55具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:56具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:57具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说,VH1可以包含:包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的CDR1;包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的CDR2;和/或包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的CDR3。举例来说,VL1可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:55的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:56的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:57的CDR3。

[0202] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VH2包含:包含SEQ ID NO:52或与SEQ ID NO:52具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:53或与SEQ ID NO:53具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:54或与SEQ ID NO:54至少90％同一性或具有至少95％同一性或序列的CDR3;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VL2包含:包含SEQ ID NO:55或与SEQ ID NO:55具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:56或与SEQ ID NO:56具有至少90％同一性或95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:57或与SEQ ID NO:57具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3。举例来说,VH2可以包含:包含与SEQ ID NO:52具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:53具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:54具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3;VL2可以包含:包含与SEQ ID NO:55具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:56具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:57具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说,VH2可以包含:包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的CDR1;包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的CDR2;和/或包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的CDR3。举例来说,VL2可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:55的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:56的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:57的CDR3。

[0203] 在另一个方面,VH1包含:包含SEQ ID NO:120或与SEQ ID NO:120具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:121或与SEQ ID NO:121具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:122或与SEQ ID NO:122具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3;并且VL1包含:包含SEQ ID NO:123或与SEQ ID NO:123具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:124或与SEQ ID NO:124具有至少90％同一性或95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ

ID NO:125或与SEQ ID NO:125具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3。举例来说,VH1可以包含:包含与SEQ ID NO:120具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:121具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:122具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3;VL1可以包含:包含与SEQ ID NO:123具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:124具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:125具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说,VH1可以包含:包含SEQ ID NO:120的氨基酸序列的CDR1;包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的CDR2;和/或包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的CDR3。举例来说,VL1可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:124的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:125的CDR3。

[0204] 在另一个方面,VH2包含:包含SEQ ID NO:120或与SEQ ID NO:120具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:121或与SEQ ID NO:121具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:122或与SEQ ID NO:122具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3;并且VL2包含:包含SEQ ID NO:123或与SEQ ID NO:123具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:124或与SEQ ID NO:124具有至少90％同一性或95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:125或与SEQ ID NO:125具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3。举例来说,VH2可以包含:包含与SEQ ID NO:120具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:121具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:122具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3;VL2可以包含:包含与SEQ ID NO:123具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:124具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:125具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说,VH2可以包含:包含SEQ ID NO:120的氨基酸序列的CDR1;包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的CDR2;和/或包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的CDR3。举例来说,VL2可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:124的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:125的CDR3。

[0205] 在另一个方面,VH1包含:包含SEQ ID NO:126或与SEQ ID NO:126具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:127或与SEQ ID NO:127具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:128或与SEQ ID NO:128具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3;并且VL1包含:包含SEQ ID NO:129或与SEQ ID NO:129具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:130或与SEQ ID NO:130具有至少90％同一性或95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:131或与SEQ ID NO:131具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3。举例来说,VH1可以包含:包含与SEQ ID NO:126具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:127具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:128具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3;VL1可以包含:包含与SEQ ID NO:129具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:130具有至少90％同一性的氨基酸序

列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:131具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说,VH1可以包含:包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的CDR1;包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列的CDR2;和/或包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列的CDR3。举例来说,VL1可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:129的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:130的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:131的CDR3。

[0206] 在另一个方面,VH2包含:包含SEQ ID NO:126或与SEQ ID NO:126具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:127或与SEQ ID NO:127具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:128或与SEQ ID NO:128具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3;并且VL2包含:包含SEQ ID NO:129或与SEQ ID NO:129具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR1;包含SEQ ID NO:130或与SEQ ID NO:130具有至少90％同一性或95％同一性的序列的CDR2;以及包含SEQ ID NO:131或与SEQ ID NO:131具有至少90％同一性或至少95％同一性的序列的CDR3。举例来说,VH2可以包含:包含与SEQ ID NO:126具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:127具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:128具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3;VL2可以包含:包含与SEQ ID NO:129具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:130具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:131具有至少90％同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90％一致可以包括与参考多肽序列至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％一致。举例来说,VH2可以包含:包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的CDR1;包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列的CDR2;和/或包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列的CDR3。举例来说,VL2可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:129的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:130的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:131的CDR3。

[0207] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽复合物特异性结合至HIV蛋白。由本发明的抗原结合多肽复合物特异性结合的HIV蛋白可以选自:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。在一些方面,抗原结合多肽复合物特异性结合至少一种选自以下的HIV蛋白上的至少一种表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。在一些方面,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽可以包含特异性结合至以下中的一者或多者的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的多肽可以包含特异性结合至以下的VL1:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VL1可以特异性结合至Env。举例来说,VL1可以特异性结合至gp160。举例来说,VL1可以特异性结合至gp120。举例来说,VL1可以特异性结合至gp41。举例来说,VL1可以特异性结合至p17。举例来说,VL1可以特异性结合至p24。举例来说,VL1可以特异性结合至p7。举例来说,VL1可以特异性结合至p55。举例来说,VL1可以特异性结合至p66。举例来说,VL1可以特异性结合至p31。举例来说,VL1可以特异性结合至Nef。举例来说,VL1可以特异性结合至Tat。举例来说,VL1可以特异性结合至Rev。举例来说,VL1可以特异性结合至Vif。举例来说,VL1可以特异性结合至Vpr。举例来说,VL1可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合

复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL2:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VL2可以特异性结合至Env。举例来说,VL2可以特异性结合至gp160。举例来说,VL2可以特异性结合至gp120。举例来说,VL2可以特异性结合至gp41。举例来说,VL2可以特异性结合至p17。举例来说,VL2可以特异性结合至p24。举例来说,VL2可以特异性结合至p7。举例来说,VL2可以特异性结合至p55。举例来说,VL2可以特异性结合至p66。举例来说,VL2可以特异性结合至p31。举例来说,VL2可以特异性结合至Nef。举例来说,VL2可以特异性结合至Tat。举例来说,VL2可以特异性结合至Rev。举例来说,VL2可以特异性结合至Vif。举例来说,VL2可以特异性结合至Vpr。举例来说,VL2可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL3:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VL3可以特异性结合至Env。举例来说,VL3可以特异性结合至gp160。举例来说,VL3可以特异性结合至gp120。举例来说,VL3可以特异性结合至gp41。举例来说,VL3可以特异性结合至p17。举例来说,VL3可以特异性结合至p24。举例来说,VL3可以特异性结合至p7。举例来说,VL3可以特异性结合至p55。举例来说,VL3可以特异性结合至p66。举例来说,VL3可以特异性结合至p31。举例来说,VL3可以特异性结合至Nef。举例来说,VL3可以特异性结合至Tat。举例来说,VL3可以特异性结合至Rev。举例来说,VL3可以特异性结合至Vif。举例来说,VL3可以特异性结合至Vpr。举例来说,VL3可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL4:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VL4可以特异性结合至Env。举例来说,VL4可以特异性结合至gp160。举例来说,VL4可以特异性结合至gp120。举例来说,VL4可以特异性结合至gp41。举例来说,VL4可以特异性结合至p17。举例来说,VL4可以特异性结合至p24。举例来说,VL4可以特异性结合至p7。举例来说,VL4可以特异性结合至p55。举例来说,VL4可以特异性结合至p66。举例来说,VL4可以特异性结合至p31。举例来说,VL4可以特异性结合至Nef。举例来说,VL4可以特异性结合至Tat。举例来说,VL4可以特异性结合至Rev。举例来说,VL4可以特异性结合至Vif。举例来说,VL4可以特异性结合至Vpr。举例来说,VL4可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL5:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VL5可以特异性结合至Env。举例来说,VL5可以特异性结合至gp160。举例来说,VL5可以特异性结合至gp120。举例来说,VL5可以特异性结合至gp41。举例来说,VL5可以特异性结合至p17。举例来说,VL5可以特异性结合至p24。举例来说,VL5可以特异性结合至p7。举例来说,VL5可以特异性结合至p55。举例来说,VL5可以特异性结合至p66。举例来说,VL5可以特异性结合至p31。举例来说,VL5可以特异性结合至Nef。举例来说,VL5可以特异性结合至Tat。举例来说,VL5可以特异性结合至Rev。举例来说,VL5可以特异性结合至Vif。举例来说,VL5可以特异性结合至Vpr。举例来说,VL5可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VL6:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VL6可以特异性结合至Env。举例来说,VL6可以特异性结合至gp160。举例来说,VL6可以特异性结合至gp120。举例来说,VL6可以特异性结合至gp41。举例来说,VL6可以特异性结合至p17。举例来

说,VL6可以特异性结合至p24。举例来说,VL6可以特异性结合至p7。举例来说,VL6可以特异性结合至p55。举例来说,VL6可以特异性结合至p66。举例来说,VL6可以特异性结合至p31。举例来说,VL6可以特异性结合至Nef。举例来说,VL6可以特异性结合至Tat。举例来说,VL6可以特异性结合至Rev。举例来说,VL6可以特异性结合至Vif。举例来说,VL6可以特异性结合至Vpr。举例来说,VL6可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH1:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VH1可以特异性结合至Env。举例来说,VH1可以特异性结合至gp160。举例来说,VH1可以特异性结合至gp120。举例来说,VH1可以特异性结合至gp41。举例来说,VH1可以特异性结合至p17。举例来说,VH1可以特异性结合至p24。举例来说,VH1可以特异性结合至p7。举例来说,VH1可以特异性结合至p55。举例来说,VH1可以特异性结合至p66。举例来说,VH1可以特异性结合至p31。举例来说,VH1可以特异性结合至Nef。举例来说,VH1可以特异性结合至Tat。举例来说,VH1可以特异性结合至Rev。举例来说,VH1可以特异性结合至Vif。举例来说,VH1可以特异性结合至Vpr。举例来说,VH1可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH2:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VH2可以特异性结合至Env。举例来说,VH2可以特异性结合至gp160。举例来说,VH2可以特异性结合至gp120。举例来说,VH2可以特异性结合至gp41。举例来说,VH2可以特异性结合至p17。举例来说,VH2可以特异性结合至p24。举例来说,VH2可以特异性结合至p7。举例来说,VH2可以特异性结合至p55。举例来说,VH2可以特异性结合至p66。举例来说,VH2可以特异性结合至p31。举例来说,VH2可以特异性结合至Nef。举例来说,VH2可以特异性结合至Tat。举例来说,VH2可以特异性结合至Rev。举例来说,VH2可以特异性结合至Vif。举例来说,VH2可以特异性结合至Vpr。举例来说,VH2可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH3:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VH3可以特异性结合至Env。举例来说,VH3可以特异性结合至gp160。举例来说,VH3可以特异性结合至gp120。举例来说,VH3可以特异性结合至gp41。举例来说,VH3可以特异性结合至p17。举例来说,VH3可以特异性结合至p24。举例来说,VH3可以特异性结合至p7。举例来说,VH3可以特异性结合至p55。举例来说,VH3可以特异性结合至p66。举例来说,VH3可以特异性结合至p31。举例来说,VH3可以特异性结合至Nef。举例来说,VH3可以特异性结合至Tat。举例来说,VH3可以特异性结合至Rev。举例来说,VH3可以特异性结合至Vif。举例来说,VH3可以特异性结合至Vpr。举例来说,VH3可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH4:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VH4可以特异性结合至Env。举例来说,VH4可以特异性结合至gp160。举例来说,VH4可以特异性结合至gp120。举例来说,VH4可以特异性结合至gp41。举例来说,VH4可以特异性结合至p17。举例来说,VH4可以特异性结合至p24。举例来说,VH4可以特异性结合至p7。举例来说,VH4可以特异性结合至p55。举例来说,VH4可以特异性结合至p66。举例来说,VH4可以特异性结合至p31。举例来说,VH4可以特异性结合至Nef。举例来说,VH4可以特异性结合至Tat。举例来说,VH4可以特异性结合至Rev。举例来说,VH4可以特异性结合至Vif。举例来说,VH4可以特异性结

合至Vpr。举例来说,VH4可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH5:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VH5可以特异性结合至Env。举例来说,VH5可以特异性结合至gp160。举例来说,VH5可以特异性结合至gp120。举例来说,VH5可以特异性结合至gp41。举例来说,VH5可以特异性结合至p17。举例来说,VH5可以特异性结合至p24。举例来说,VH5可以特异性结合至p7。举例来说,VH5可以特异性结合至p55。举例来说,VH5可以特异性结合至p66。举例来说,VH5可以特异性结合至p31。举例来说,VH5可以特异性结合至Nef。举例来说,VH5可以特异性结合至Tat。举例来说,VH5可以特异性结合至Rev。举例来说,VH5可以特异性结合至Vif。举例来说,VH5可以特异性结合至Vpr。举例来说,VH5可以特异性结合至Vpu。举例来说,抗原结合复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽可以包含特异性结合至以下的VH6:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。举例来说,VH6可以特异性结合至Env。举例来说,VH6可以特异性结合至gp160。举例来说,VH6可以特异性结合至gp120。举例来说,VH6可以特异性结合至gp41。举例来说,VH6可以特异性结合至p17。举例来说,VH6可以特异性结合至p24。举例来说,VH6可以特异性结合至p7。举例来说,VH6可以特异性结合至p55。举例来说,VH6可以特异性结合至p66。举例来说,VH6可以特异性结合至p31。举例来说,VH6可以特异性结合至Nef。举例来说,VH6可以特异性结合至Tat。举例来说,VH6可以特异性结合至Rev。举例来说,VH6可以特异性结合至Vif。举例来说,VH6可以特异性结合至Vpr。举例来说,VH6可以特异性结合至Vpu。本文所描述的任一种抗原结合多肽结构和任一种抗原结合多肽复合物结构可以用于靶向本文所描述的一种或多种HIV蛋白。

[0208] 在一些方面,本文提供了一种包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3或VH3-L4-VL3表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、

CD30和CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、

FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、

WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;L1、L2、L3和L4是氨基酸接头;并且其中所述抗原结合多肽还包含以下(i)-(xxi)中的至少一者:(i)具有任选的免疫球蛋白铰链的Fc区,其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或它们的组合;(ii)选自由L1、L2或L3组成的组的接头,所述L1、L2或L3具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度;(iii)选自由L1、L2或L3组成的组的接头,所述L1、L2或L3选自由以下组成的组:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:665、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:667、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:669、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:671和SEQ ID NO:672,或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;(iv)选自无免疫原性的L1、L2或L3的接头;(v)选自L1、L2或L3的接头,其中所述接头不含共同的T细胞表位;(vi)包含至少一个杵入臼修饰的Fc区;(vii)可检测标记;(viii)选自由以下组成的组的可检测标记:放射性标记、化学发光标记、荧光标记、酶或肽标签,或它们的组合;(ix)肽标签;(x)选自由约4至约10个组氨酸残基组成的聚组氨酸标签的肽标签;(xi)具有约8个组氨酸残基的肽标签;(xii)所述多肽与剂缀合以形成抗体-剂缀合物;(xiii)抗体-剂缀合物,其中所述剂选自由以下组成的组:细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂、治疗蛋白或它们的组合;(xiv)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当结合至靶抗原上的表位时或当与另一种抗原结合多肽复合以形成具有至少两种抗原结合多肽的抗原结合多肽复合物时,具有约10μM至约1pM的平衡解离常数(KD);(xv)抗体或其抗原结合片段;(xvi)选自由IgG、IgM、IgE、IgA或IgD组成的组的抗体或其抗原结合片段;(xvii)选自IgG抗体的抗体或其抗原结合片段,所述IgG抗体选自由IgG1、IgG2、IgG3或IgG4组成的组;(xviii)选自由Fab、scFab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或scFv组成的组的抗体或抗原结合片段;(xix)具有效应功能突变的抗原结合多肽;(xx)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当形成抗原结合多肽复合物时是IgG1或IgG4抗体,并且所述杵入臼修饰包含:(i)S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代;(ii)L234A、L235A和P239A的臼取代;(iii)L234A和L235A的臼取代;(iv)M428L和N433S的臼取代;(v)M252Y、S254T和T256E的臼取代;或(vi)它们的组合,所述修饰是基于EU编号方案;以及(xxi)作为嵌合受体抗原的一部分的抗原结合多肽。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表

示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。

[0209] 在一些方面,本文提供了一种包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、

IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、

BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A;L1、L2和L3是氨基酸接头;并且其中所述抗原结合多肽还包含以下(i)-(xxi)中的至少一者:(i)具有任选的免疫球蛋白铰链的Fc区,其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或它们的组合;(ii)选自由L1、L2或L3组成的组的接头,所述L1、L2或L3具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度;(iii)选自由L1、L2或L3组成的组的接头,所述L1、L2或L3选自由以下组成的组:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:665、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:667、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:669、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:671和SEQ ID NO:672,或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至

少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列;(iv)选自无免疫原性的L1、L2或L3的接头;(v)选自L1、L2或L3的接头,其中所述接头不含共同的T细胞表位;(vi)包含至少一个杵入臼修饰的Fc区;(vii)可检测标记;(viii)选自由以下组成的组的可检测标记:放射性标记、化学发光标记、荧光标记、酶或肽标签,或它们的组合;(ix)肽标签;(x)选自由约4至约10个组氨酸残基组成的聚组氨酸标签的肽标签;(xi)具有约8个组氨酸残基的肽标签;(xii)所述多肽与剂缀合以形成抗体-剂缀合物;(xiii)抗体-剂缀合物,其中所述剂选自由以下组成的组:细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂、治疗蛋白或它们的组合;(xiv)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当结合至靶抗原上的表位时或当与另一种抗原结合多肽复合以形成具有至少两种抗原结合多肽的抗原结合多肽复合物时,具有约10μM至约1pM的平衡解离常数(KD);(xv)抗体或其抗原结合片段;(xvi)选自由IgG、IgM、IgE、IgA或IgD组成的组的抗体或其抗原结合片段;(xvii)选自IgG抗体的抗体或其抗原结合片段,所述IgG抗体选自由IgG1、IgG2、IgG3或IgG4组成的组;(xviii)选自由Fab、scFab、Fab'、F(ab')$_2$、Fv或scFv组成的组的抗体或抗原结合片段;(xix)具有效应功能突变的抗原结合多肽;(xx)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当形成抗原结合多肽复合物时是IgG1或IgG4抗体,并且所述杵入臼修饰包含:(i)S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代;(ii)L234A、L235A和P239A的臼取代;(iii)L234A和L235A的臼取代;(iv)M428L和N433S的臼取代;(v)M252Y、S254T和T256E的臼取代;或(vi)它们的组合,所述修饰是基于EU编号方案;以及(xxi)作为嵌合受体抗原的一部分的抗原结合多肽。

[0210] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1或VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构的第一多肽和具有VL3-VH3或VH3-VL3的结构的第二多肽,其中抗原结合多肽复合物特异性结合至HIV蛋白。在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1或VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构的第一多肽;具有由VL3表示的结构的第二多肽;以及具有由VH3表示的结构的第三多肽,其中抗原结合多肽复合物特异性结合至HIV蛋白。在一些方面,抗原结合多肽复合物在本文所描述的结构标示的任何两个区域之间含有氨基酸接头。在一些方面,抗原结合多肽复合物含有Fc区、CH1区、CL区或它们的任何组合。在另一个方面,抗原结合多肽复合物是抗体或其抗原结合片段。

[0211] 特异性结合至HIV蛋白包括但不限于特异性结合至一种或多种HIV蛋白并且特异性结合至相同HIV蛋白上的一个或多个表位。在一些方面,HIV蛋白选自由以下组成的组:HIV包膜蛋白、HIV结构蛋白、HIV功能蛋白或HIV辅助蛋白。在一些方面,HIV包膜蛋白是HIV包膜糖蛋白(Env)、HIV包膜糖蛋白gp160、HIV包膜表面糖蛋白gp120或HIV跨膜包膜蛋白gp41。在一些方面,HIV结构蛋白是p17、p24、p7或p55。在一些方面,HIV功能蛋白是p66、HIV-1蛋白酶(PR)或p31。在一些方面,HIV辅助蛋白是Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr或Vpu。

[0212] 在本文所提供的抗原结合多肽复合物的另一个方面,VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。

[0213] 在本文所提供的抗原结合多肽复合物的另一个方面,VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗

原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。

[0214] 在本文所提供的抗原结合多肽复合物的另一个方面,VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。

[0215] 在本文所提供的抗原结合多肽复合物的另一个方面,VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。

[0216] 在本文所提供的抗原结合多肽复合物的另一个方面,VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。

[0217] 在本文所提供的抗原结合多肽复合物的另一个方面,VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。

[0218] 在本文所提供的抗原结合多肽复合物的另一个方面,VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;并且VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。

[0219] 在一些方面,本文所提供的抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3或VH3-L4-VL3表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:

Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;L1、L2、L3和L4是氨基酸接头;其中所述抗原结合多肽复合物还包含以下(i)-(xxi)中的至少一者:(i)具有任选的免疫球蛋白铰链的Fc区,其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或它们的组合;(ii)选自由L1、L2、L3和L4组成的组的接头,所述L1、L2、L3和L4具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度;(iii)选自由L1、L2、L3和L4组成的组的接头,所述L1、L2、L3和L4选自由以下组成的组:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:665、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:667、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:669、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:671和SEQ ID NO:672,或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;(iv)选自由无免疫原性的L1、L2、L3和L4组成的组的接头;(v)选自由L1、L2、L3和L4组成的组的接头,其中所述接头不含共同的T细胞表位;(vi)包含至少一个杵入臼修饰的Fc区;(vii)可检测标记;(viii)选自由以下组成的组的可检测标记:放射性标记、化学发光标记、荧光标记、酶或肽标签,或它们的组合;(ix)肽标签;(x)选自由约4至约10个组氨酸残基组成的聚组氨酸标签的肽标签;(xi)具有约8个组氨酸残基的肽标签;(xii)所述多肽与剂缀合以形成抗体-剂缀合物;(xiii)抗体-剂缀合物,其中所述剂选自由以下组成的组:细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂、治疗蛋白或它们的组合;(xiv)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当结合至靶抗原上的表位时或当与另一种抗原结合多肽复合以形成具有至少两种抗原结合多肽的抗原结合多肽复合物时,具有约10μM至约1pM的平衡解离常数(KD);(xv)抗体或其抗原结合片段;(xvi)选自由IgG、IgM、IgE、IgA或IgD组成的组的抗体或其抗原结合片段;(xvii)选自IgG抗体的抗体或其抗原结合片段,所述IgG抗体选自由IgG1、IgG2、IgG3或IgG4组成的组;(xviii)选自由Fab、scFab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或scFv组成的组的抗体或抗原结合片段;(xix)具有效应功能突变的抗原结合多肽;(xx)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当形成抗原结合多肽复合物时是IgG1或IgG4抗体,并且所述杵入臼修饰包含:(i)S354C和T366W的杵取代以及

Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代;(ii)L234A、L235A和P239A的臼取代;(iii)L234A和L235A的臼取代;(iv)M428L和N433S的臼取代;(v)M252Y、S254T和T256E的臼取代;或(vi)它们的组合,所述修饰是基于EU编号方案;以及(xxi)作为嵌合受体抗原的一部分的抗原结合多肽。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。

[0220] 在一些方面,本文所提供的抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3表示的结构;其中VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由

以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;L1、L2和L3是氨基酸接头;其中所述抗原结合多肽复合物还包含以下(i)-(xxi)中的至少一者:(i)具有任选的免疫球蛋白铰链的Fc区,其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或它们的组合;(ii)选自由L1、L2和L3组成的组的接头,其具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度;(iii)选自由L1、L2和L3组成的组的接头,所述L1、L2和L3选自由以下组成的组:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ IDNO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:665、SEQ ID NO:666、SEQ ID NO:667、SEQ ID NO:668、SEQ ID NO:669、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:671和SEQ ID NO:672,或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;(iv)选自由L1、L2和L3组成的组的接头,其无免疫原性;(v)选自由L1、L2和L3组成的组的接头,其中所述接头不含共同的T细胞表位;(vi)包含至少一个杵入臼修饰的Fc区;(vii)可检测标记;(viii)选自由以下组成的组的可检测标记:放射性标记、化学发光标记、荧光标记、酶或肽标签,或它们的组合;(ix)肽标签;(x)选自由约4至约10个组氨酸残基组成的聚组氨酸标签的肽标签;(xi)具有约8个组氨酸残基的肽标签;(xii)所述多肽与剂缀合以形成抗体-剂缀合物;(xiii)抗体-剂缀合物,其中所述剂选自由以下组成的组:细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂、治疗蛋白或它们的组合;(xiv)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当结合至靶抗原上的表位时或当与另一种抗原结合多肽复合以形成具有至少两种抗原结合多肽的抗原结合多肽复合物时,具有约10μM至约1pM的平衡解离常数(KD);(xv)抗体或其抗原结合片段;(xvi)选自由IgG、IgM、IgE、IgA或IgD组成的组的抗体或其抗原结合片段;(xvii)选自IgG抗体的抗体或其抗原结合片段,所述IgG抗体选自由IgG1、IgG2、IgG3或IgG4组成的组;(xviii)选自由Fab、scFab、Fab’、$F(ab')_2$、Fv或scFv组成的组的抗体或抗原结合片段;(xix)具有效应功能突变的抗原结合多肽;(xx)抗原结合多肽,所述抗原结合多肽当形成抗原结合多肽复合物时是IgG1或IgG4抗体,并且所述杵入臼修饰包含:(i)S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代;(ii)L234A、L235A和P239A的臼取代;(iii)L234A和L235A的臼取代;(iv)M428L和N433S的臼取代;(v)M252Y、S254T和T256E的臼取代;或(vi)它们的组合,所述修饰是基于EU编号方案;以及(xxi)作为嵌合受体抗原的一部分的抗原结合多肽。

[0221] 在一些方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3或VH3-L4-VL3表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至

HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;并且L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L4-VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L4-VL3表示的结构。

[0222] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L5-VH3-Fc、VH3-L5-VL3-Fc、VL3-L5-VH3-L6-Fc或VH3-L5-VL3-L6-Fc表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3、L4、L5和L6是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。

在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L5-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L5-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L5-VH3-L6-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L5-VL3-L6-Fc表示的结构。

[0223] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-

CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-

CH1-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-

L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、

VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CH1、VL3-L6-VH3-L7-CL、VH3-L6-VL3-L7-CL、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL、VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1、VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL、VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL、VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1、VL3-VH3-L6-CH1-CL、VH3-VL3-L6-CH1-CL、VL3-VH3-L6-CL-CH1、VH3-VL3-L6-CL-CH1、VL3-CL-L6-VH3-CH1、VL3-CH1-L6-VH3-CL、VH3-CH1-L6-VL3-CL或VH3-CL-L6-VL3-CH1表示的结构。

[0224] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CL-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-Fc、VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-Fc、VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-Fc、VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-Fc、VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc、VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-L10-Fc、VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-L10-Fc、VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-L10-Fc、VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-L10-Fc、VL3-VH3-L7-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L7-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L7-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L7-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L7-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L7-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L7-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L7-VL3-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫

球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9和L10是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述

第二多肽具有由VL3-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-CL-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-

Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-CH1-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-CH1-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-CL-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-

L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L7-VH3-L8-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L7-VL3-L8-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L7-VH3-L8-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-

L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L7-VL3-L8-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-

VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-

VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-

VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-

L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-L10-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-L10-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-L10-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-

L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-L10-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-L7-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-L7-CH1-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-L7-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、

VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-L7-CL-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-CL-L7-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-CH1-L7-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-

L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-CH1-L7-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-CL-L7-VL3-CH1-Fc表示的结构。

[0225] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-

VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-VH3、VH3-VL3、VL3-L4-VH3、VH3-L4-VL3、VL3-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VL3-L4-VH3-Fc、VH3-L4-VL3-Fc、VL3-VH3-CH1、VH3-VL3-CH1、VL3-VH3-CL、VH3-VL3-CL、VL3-VH3-CH1-CL、VH3-VL3-CH1-CL、VL3-VH3-CL-CH1、VH3-VL3-CL-CH1、VL3-CL-VH3-CH1、VL3-CH1-VH3-CL、VH3-CH1-VL3-CL、VH3-CL-VL3-CH1、VL3-L7-VH3-L8-CH1、VH3-L7-VL3-L8-CH1、VL3-L7-VH3-L8-CL、VH3-L7-VL3-L8-CL、VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL、VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL、VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1、VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1、VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1、VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL、VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1、VL3-VH3-L7-CH1-CL、VH3-VL3-L7-CH1-CL、VL3-VH3-L7-CL-CH1、VH3-VL3-L7-CL-CH1、VL3-CL-L7-VH3-CH1、VL3-CH1-L7-VH3-CL、VH3-CH1-L7-VL3-CL、VH3-CL-L7-VL3-CH1、VL3-VH3-CH1-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VL3-VH3-CL-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CH1-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CH1-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CL-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CL-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-Fc、VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-Fc、VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-Fc、VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-Fc、VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc、VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc、VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc、VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-L10-Fc、VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-L10-Fc、VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-L10-Fc、VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-L10-Fc、VL3-VH3-L7-CH1-CL-Fc、VH3-VL3-L7-CH1-CL-Fc、VL3-VH3-L7-CL-CH1-Fc、VH3-VL3-L7-CL-CH1-Fc、VL3-CL-L7-VH3-CH1-Fc、VL3-CH1-L7-VH3-CL-Fc、VH3-CH1-L7-VL3-CL-Fc或VH3-CL-L7-VL3-CH1-Fc表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9和L10是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第一和/或第二多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在

所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第一和/或第二多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具

有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、

VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区

和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第一和/或第二多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第一和/或第二多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽

的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-

VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或

VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-

CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3、VL3-L7-VH3、VL3-L4-VH3、VL3-CL-VH3、VL3-CH1-VH3、VL3-L7-CL-L8-VH3、VL3-L7-CH1-L8-VH3、VL3-CL-L7-VH3、VL3-CH1-L7-VH3、VH3-VL3、VH3-L7-VL3、VH3-L4-VL3、VH3-CH1-VL3、VH3-CL-VL3、VH3-L7-CH1-L8-VL3、VH3-L7-CL-L8-VL3、VH3-CH1-L7-VL3或VH3-CL-L7-VL3表示的结构;任选地其中所述第二多肽包含所述第二多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中第二多肽在所述第二多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。

[0226] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;并且L1、L2和L3是氨基酸接头。

[0227] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3或VL3-L5表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3-Fc或VH3-L6-Fc表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3、L4、L5和L6是氨基酸接头。

[0228] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-Fc或VL3-L5-Fc表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3或VH3-L6表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋

白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3、L4、L5和L6是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L6表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L5-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L5-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L6表示的结构。

[0229] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3-CH1、VL3-CL、VL3-L6-CH1或VL3-L6-CL表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3-CH1、VH3-CL、VH3-L7-CH1或VH3-L7-CL表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6和L7是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1表示的结构。在一

些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-

CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L6-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L6-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L6-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-

L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L6-CH1表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L6-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L6-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L6-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CH1表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L6-CL表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CL表示的结构。

[0230] 在其它方面,本发明涉及包含第一多肽、第二多肽和第三多肽的抗原结合多肽复合物;其中所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1、VH1-VH2-VL2-VL1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1、VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1、

VL1-VL2-VH2-VH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构;其中所述第二多肽具有由VL3、VL3-Fc、VL3-CH1、VL3-CL、VL3-CH1-CL、VL3-CL-CH1、VL3-CH1-Fc、VL3-CL-Fc、VL3-CH1-CL-Fc、VL3-CL-CH1-Fc、VL3-L7-Fc、VL3-L7-CH1、VL3-L7-CL、VL3-L7-CH1-L8-CL、VL3-L7-CL-L8-CH1、VL3-L7-CH1-L8-Fc、VL3-L7-CL-L8-Fc、VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc、VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc、VL3-L7-CH1-L8-CL-L9-Fc或VL3-L7-CL-L8-CH1-L9-Fc表示的结构;其中所述第三多肽具有由VH3、VH3-Fc、VH3-CH1、VH3-CL、VH3-CH1-CL、VH3-CL-CH1、VH3-CH1-Fc、VH3-CL-Fc、VH3-CH1-CL-Fc、VH3-CL-CH1-Fc、VH3-L10-Fc、VH3-L10-CH1、VH3-L10-CL、VH3-L10-CH1-L11-CL、VH3-L10-CL-L11-CH1、VH3-L10-CH1-L11-Fc、VH3-L10-CL-L11-Fc、VH3-L10-CH1-L11-CL-Fc、VH3-L10-CL-L11-CH1-Fc、VH3-L10-CH1-L11-CL-L12-Fc或VH3-L10-CL-L11-CH1-L12-Fc表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11和L12是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多

肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、

所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、

CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽包含所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽在所述第一多肽、所述第二多肽和/或所述第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表

示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在

于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-

CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、

CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽

包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多

肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第

三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第

二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-

Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、

CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示

的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构,所述第二多

肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨

基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL

区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL

区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述

第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基

酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基

端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3表示的结构;任选地其中所述第二多肽和/或第三多肽包含所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端处的Fc区、CL区和CH1区中的至少一者,或其中所述第二多肽和/或第三多肽在所述第二多肽和/或第三多肽的羧基端包含CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc、CH1-CL-Fc,其中所述CH1-CL、CL-CH1、CH1-Fc、CL-Fc、CL-CH1-Fc或CH1-CL-Fc区经由一个或多个氨基酸接头连接至所述第二多肽和所述第三多肽的羧基端,并且其中当所述CH1、CL和Fc存在于所述第二多肽和所述第三多肽中时经由一个或多个氨基酸接头彼此连接。

[0231] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-Fc、VL3-L5-VH3-Fc、VH3-VL3-Fc、VH3-L5-VL3-Fc、VL3-L5-VH3-L6-Fc或VH3-L5-VL3-L6-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是

特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且L1、L2、L3、L4、L5和L6是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L5-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L5-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由VH3-L5-VH3-L6-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且第二多肽具有由VH3-L5-VL3-L6-Fc表示的结构。

[0232] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的第一多肽;具有由VH3-CH1-Fc、VH3-L5-CH1-Fc、VH3-L5-CH1-L6-Fc、VL3-CH1-Fc、VL3-L5-CH1-Fc或VL3-L5-CH1-L6-Fc表示的结构的第二多肽;以及具有由VL3-CL、VL3-L7-CL、VH3-CL或VH3-L7-CL表示的结构的第三多肽;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6和L7是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-

L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第三

多肽具有由VH3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L5-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L5-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L5-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L5-CH1-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VL3-L7-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-

VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-CL表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,所述第二多肽具有由VL3-L5-CH1-L6-Fc表示的结构,并且所述第三多肽具有由VH3-L7-CL表示的结构。

[0233] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由CL-VL3-VH3-CH1-Fc、CL-L5-VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、CL-L5-VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-Fc、CL-VH3-VL3-CH1-Fc、CL-L5-VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc、CL-L5-VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-Fc、CH1-VL3-VH3-CL-Fc、CH1-L5-VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、CH1-L5-VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-Fc、CH1-VH3-VL3-CL-Fc、CH1-L5-VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc或CH1-L5-VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CL-VL3-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CL-L5-VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CL-L5-VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CL-VH3-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CL-L5-VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-

VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CL-L5-VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CH1-VL3-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CH1-L5-VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CH1-VH3-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CH1-L5-VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由CH1-L5-VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-Fc表示的结构。

[0234] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽,并且第二多肽具有由VL3-CL-VH3-CH1-Fc、VL3-L5-CL-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VL3-L5-CL-L6-VH3-L7-CH1-L8-Fc、VH3-CL-VL3-CH1-Fc、VH3-L5-CL-L6-VL3-L7-CH1-Fc、VH3-L5-CL-L6-VL3-L7-CH1-L8-Fc、VL3-CH1-VH3-CL-Fc、VL3-L5-CH1-L6-VH3-L7-CL-Fc、VL3-L5-CH1-L6-VH3-L7-CL-L8-Fc、VH3-CH1-VL3-CL-Fc、VH3-L5-CH1-L6-VL3-L7-CL-Fc或VH3-L5-CH1-L6-VL3-L7-CL-L8-Fc表示的结构;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示

的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-CL-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L5-CL-L6-VH3-L7-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L5-CL-L6-VH3-L7-CH1-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-CL-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L5-CL-L6-VL3-L7-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L5-CL-L6-VL3-L7-CH1-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-CH1-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L5-CH1-L6-VH3-L7-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-L5-CH1-L6-VH3-L7-CL-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-CH1-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-L6-VL3-L7-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VH3-L5-CH1-L6-VL3-L7-CL-L8-Fc表示的结构。

[0235] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),

所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-Fc或VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-Fc或VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-VH2-VL2-VL1-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-Fc或VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-Fc或VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-

CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-Fc或VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc表示的结构,并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-Fc或VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VH3-VL3-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CL-L7-CH1-L8-Fc、VL3-VH3-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-Fc、VL3-L5-VH3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc、VH3-VL3-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-CL-Fc、VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-Fc或VH3-L5-VL3-L6-CH1-L7-CL-L8-Fc表示的结构。

[0236] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-Fc、VH3-VL3-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-Fc、VL3-VH3-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc、VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-Fc、VH3-VL3-CH1-Fc、VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc或VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-

CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-

L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-

L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-Fc表示的结构。

[0237] 在另一个方面,本发明涉及抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段),所述抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构的第一多肽;以及具有由VL3-VH3-Fc、VL3-L7-VH3-Fc、VL3-L7-VH3-L8-Fc、VH3-VL3-Fc、VH3-L7-VL3-Fc或VH3-L7-VL3-L8-Fc表示的结构的第二多肽;其中VL1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是特异性结合至HIV蛋白的第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是特异性结合至HIV蛋白的第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是特异性结合至HIV蛋白的第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、

VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VL3-L7-VH3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-

VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L7-VL3-Fc表示的结构。在一些方面,所述第一多肽具有由VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc、VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc、VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-CL-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc表示的结构并且所述第二多肽具有由VH3-L7-VL3-L8-Fc表示的结构。

[0238] 在一些方面,本文所描述的抗原结合多肽复合物的VH1、VH2和VH3中的一者或多者可以特异性结合至相同抗原或不同抗原。在另一个方面,本文中描述的抗原结合多肽复合物的VL1、VL2和VL3中的一者或多者可以特异性结合至相同抗原或不同抗原。

[0239] 在本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的一些方面,VH1、VH2和VH3各自包含来自PGT121、VRC01、10E8v4或PG16抗体或其变体的重链可变区;和/或VL1、VL2和VL3各自包含来自PGT121、VRC01、10E8v4或PG16抗体或其变体的轻链可变区。

[0240] 在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含来自靶向CD4bs的广谱中和性抗体的VH和VL序列,所述抗体包括VRC01、VRC03、3BNC117、N6、N49P7、3BNC60、VRC-PG04、VRC-PG20、NIH45-46、VRC-CH31、12A12、CH103、8ANC131、VRC13和VRC16。

[0241] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VH可以包含与SEQ ID NO:327、328、329和330中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;和/或本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VL可以包含与SEQ ID NO:331、332、333和334中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VH可以包含与SEQ ID NO:327具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VL可以包含与SEQ ID NO:331具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VH可以包含与SEQ ID NO:328具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VL可以包含与SEQ ID NO:332具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序

列。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VH可以包含与SEQ ID NO:330具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VL可以包含与SEQ ID NO:334具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VH可以包含与SEQ ID NO:329具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VL可以包含与SEQ ID NO:333具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。

[0242] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR1包含与SEQ ID NO:335、338、341和344中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR2包含与SEQ ID NO:336、339、342和345中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR3包含与SEQ ID NO:337、340、343和346中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR1包含与SEQ ID NO:347、350、353和356中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR2包含与SEQ ID NO:348、351、353和357中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;和/或本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR3包含与SEQ ID NO:349、352、355和358中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。举例来说,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR1包含与SEQ ID NO:335、338、341和344中的任一者具有至少90%同一性(诸如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的氨基酸序列;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR2包含与SEQ ID NO:336、339、342和345中的任一者具有至少90%同一性(诸如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的氨基酸序列;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR3包含与SEQ ID NO:337、340、343和346中的任一者具有至少90%同一性(诸如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的氨基酸序列;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR1包含与SEQ ID NO:347、350、353和356中的任一者具有至少90%同一性(诸如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的氨基酸序列;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR2包含与SEQ ID NO:348、351、354和357中的任一者具有至少90%同一性(诸如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的氨基酸序列;和/或本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR3包含与SEQ ID NO:349、352、355和358中的任一者具有至少90%同一性(诸如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性)的氨基酸序列。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:335、338、341和344中的任一者;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:336、339、342和345中的任一者;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:337、340、343和346中的任一者;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ

ID NO:347、350、353和356中的任一者;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:348、351、354和357中的任一者;和/或本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:349、352、355和358中的任一者。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:335、338、341和344中的任一者;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:336、339、342和345中的任一者;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:337、340、343和346中的任一者。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:347、350、353和356中的任一者;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:348、351、354和357中的任一者;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:349、352、355和358中的任一者。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:335、338、341和344中的任一者;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:336、339、342和345中的任一者;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:337、340、343和346中的任一者;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:347、350、353和356中的任一者;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:348、351、354和357中的任一者;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:349、352、355和358中的任一者。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:335;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:336;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:337;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:350;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:351;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:352。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:338;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:339;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:340;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:353;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:354;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:355。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:341;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:342;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:343;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:356;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:357;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:358。例如,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR1包含氨基

酸序列SEQ ID NO:344;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:345;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的重链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:346;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:347;本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:348;并且本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的轻链CDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:349。

[0243] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的VH1、VH2和VH3各自包含与SEQ ID NO:327-330中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列;和/或VL1、VL2和VL3各自包含与SEQ ID NO:331-334中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。举例来说,VH1、VH2和VH3可以包含与SEQ ID NO:327-330中的任一者具有至少90%同一性的氨基酸序列;和/或VL1、VL2和VL3可以包含与SEQ ID NO:331-334中的任一者具有至少90%同一性的氨基酸序列。至少90%一致可以包括与参考多肽序列至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。举例来说,VH1、VH2和VH3可以包含SEQ ID NO:327-330的氨基酸序列;和/或VL1、VL2和VL3可以包含SEQ ID NO:331-334的氨基酸序列。

[0244] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽复合物的VH1、VH2和VH3各自包含:具有与SEQ ID NO:335、338、341和344中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的CDR1;具有与SEQ ID NO:336、339、342和345中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的CDR2;以及具有与SEQ ID NO:337、340、343和346中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的CDR3;并且VL1、VL2和VL3各自包含:具有与SEQ ID NO:347、350、353和356中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的CDR1;具有与SEQ ID NO:348、351、354和357中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的CDR2;以及具有与SEQ ID NO:349、352、355和358中的任一者具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列的CDR3。举例来说,VH1、VH2和VH3可以包含:包含与SEQ ID NO:335、338、341和344具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:336、339、342和345具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或SEQ ID NO:337、340、343和346;并且VL1、VL2和VL3可以包含:包含与SEQ ID NO:347、350、353和356具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR1;包含与SEQ ID NO:348、351、354和357具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR2;和/或包含与SEQ ID NO:349、352、355和358具有至少90%同一性的氨基酸序列的CDR3。至少90%一致可以包括与参考多肽序列至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。举例来说,VH1、VH2和VH3可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:335、338、341和344的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:336、339、342和345的CDR2;和/或SEQ ID NO:337、340、343和346;并且VL1、VL2和VL3可以包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:347、350、353和356的CDR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:348、351、354和357的CDR2;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:349、352、355和358的CDR3。

[0245] 在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)包含免疫球蛋白铰链。在一些方面,免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或

它们的组合。

[0246] 如本文所用,抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)或其区域或结构域“特异性结合”是指其通过其抗原结合结构域与表位缔合,并且结合需要抗原结合结构域与表位之间存在一些互补性。在经由抗原结合结构域结合至表位比结合至随机、不相关表位更容易的情况下,发生针对所述表位的特异性结合。

[0247] 如本文所用,“表位”是指抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)可以特异性结合的抗原局部区域。表位可以是例如多肽的相邻氨基酸(线性或相邻表位),或表位可以例如由一个或多个多肽的两个或更多个非相邻区域聚集在一起得到(构形、非线性、非连续或非相邻表位)。在一些方面,抗体或其抗原结合片段结合的表位可以通过例如NMR光谱法、X射线衍射结晶学研究、ELISA测定、与质谱法(例如液相色谱法-电喷雾质谱法)相结合的氢/氘交换、基于阵列的寡肽扫描测定和/或突变诱发定位(例如定点突变诱发定位)来确定。参见例如GiegéR等人,(1994)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(第4部分):339-350;McPherson A(1990)Eur J Biochem 189:1-23;Chayen NE(1997)Structure 5:1269-1274;McPherson A(1976)J Biol Chem 251:6300-6303;Meth Enzymol(1985)第114和115卷,Wyckoff HW等人编,美国公布号2004/0014194),Bricogne G(1993)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(第1部分):37-60,Bricogne G(1997)Meth Enzymol 276A:361-423,Carter CW和Roversi等人编,(2000)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(第10部分):1316-1323(X射线衍射结晶学研究);和Champe等人,(1995)J Biol Chem 270:1388-1394以及Cunningham BC和Wells JA(1989)Science 244:1081-1085(突变诱发定位)。

[0248] 特异性结合可以用“结合亲和力”表示。结合亲和力是指反映结合对成员(例如抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物与抗原)之间1:1相互作用的固有结合亲和力。结合亲和力可以按本领域中已知的若干方式测量和/或表达,包括但不限于平衡解离常数(K_D)。K_D是根据k_{off}/k_{on}的商计算,其中k_{on}是指例如抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物相对于抗原的缔合速率常数,并且k_{off}是指例如抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物与抗原的解离。k_{on}和k_{off}可以通过本领域普通技术人员已知的技术来确定,诸如OctetBLI、BIAcore®或KinExA。

[0249] 因此,在一些方面,本发明的抗原结合多肽复合物是抗体或其抗原结合片段。在一些方面,抗体或其抗原结合片段包含一个、两个、三个或四个本文所描述的抗原结合多肽。

[0250] 在一些方面,抗体或其抗原结合片段以约10μM至约1pM的平衡解离常数(K_D)特异性结合至抗原。在另一个方面,抗体是IgG、IgM、IgE、IgA或IgD。举例来说,抗体可以是IgG。举例来说,抗体可以是IgM。举例来说,抗体可以是IgE。举例来说,抗体可以是IgA。举例来说,抗体可以是IgD。在另一个方面,IgG是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。举例来说,抗体可以是IgG1。举例来说,抗体可以是IgG2。举例来说,抗体可以是IgG3。举例来说,抗体可以是IgG4。在另一个方面,抗原结合片段是Fab、scFab、Fab’、$F(ab')_2$、Fv或scFv。举例来说,抗原结合片段可以是Fab。举例来说,抗原结合片段可以是scFab。举例来说,抗原结合片段可以是Fab’。举例来说,抗原结合片段可以是$F(ab')_2$。举例来说,抗原结合片段可以是Fv。举例来说,抗原结合片段可以是scFv。在又一个方面,抗体是人类或人源化抗体。举例来说,抗体可以是人类的。举例来说,抗体可以是人源化的。

[0251] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)是二价、三价、四价、五价或六价的。

[0252] 氨基酸接头

[0253] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)包含抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的一个或多个区域之间的一个或多个氨基酸接头。

[0254] 如本文所用,“氨基酸接头”是指单个氨基酸或短氨基酸序列,其能够使本文所描述的本发明的两个多肽区域以维持或促进与多肽区域相关的功能的稳定方式接合。在一些方面,氨基酸接头在本文中、在抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的结构中以缩写“l”或“L”和数字表示(例如L1表示第一接头,L2表示第二接头,L3表示第三接头,L4表示第四接头,L5表示第五接头,L6表示第六接头,L7表示第七接头,L8表示第八接头,L9表示第九接头,L10表示第十接头,L11表示第十一接头,并且L12表示第十二接头)。在一些方面,此类所列举的氨基酸接头(例如L1)的序列可以与所列举的任何其它氨基酸接头(例如L2等)相同或不同。另外,在其它方面,存在于一种多肽中的所列举的氨基酸接头(例如本文所描述的抗原结合多肽和/或抗原结合多肽复合物结构中的第一多肽上的L1)的序列可以与存在于另一多肽中的所列举的相同氨基酸接头(例如本文所描述的抗原结合多肽和/或抗原结合多肽复合物结构中的第二多肽、第三多肽等上的L1)相同或不同。

[0255] 在一些方面,氨基酸接头具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度(例如本文所描述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物结构中的第一多肽、第二多肽、第三多肽等的L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12等中的一者或多者)。在另一个方面,氨基酸接头具有约1个氨基酸至约45个氨基酸、约1个氨基酸至约40个氨基酸、约1个氨基酸至约35个氨基酸、约1个氨基酸至约30个氨基酸、约1个氨基酸至约25个氨基酸、约1个氨基酸至约20个氨基酸、1个氨基酸至约15个氨基酸、约1个氨基酸至约10个氨基酸、约1个氨基酸至约5个氨基酸、约5个氨基酸至约50个氨基酸、约5个氨基酸至约45个氨基酸、约5个氨基酸至约40个氨基酸、约5个氨基酸至约35个氨基酸、约5个氨基酸至约30个氨基酸、约5个氨基酸至约25个氨基酸、约5个氨基酸至约20个氨基酸、约5个氨基酸至约15个氨基酸、约5个氨基酸至约10个氨基酸、约10个氨基酸至约50个氨基酸、约10个氨基酸至约45个氨基酸、约10个氨基酸至约40个氨基酸、约10个氨基酸至约35个氨基酸、约10个氨基酸至约30个氨基酸、约10个氨基酸至约25个氨基酸、约10个氨基酸至约20个氨基酸、约10个氨基酸至约15个氨基酸、约15个氨基酸至约50个氨基酸、约15个氨基酸至约45个氨基酸、约15个氨基酸至约40个氨基酸、约15个氨基酸至约35个氨基酸、约15个氨基酸至约30个氨基酸、约15个氨基酸至约25个氨基酸、约15个氨基酸至约20个氨基酸、约20个氨基酸至约50个氨基酸、约20个氨基酸至约45个氨基酸、约20个氨基酸至约40个氨基酸、约20个氨基酸至约35个氨基酸、约20个氨基酸至约30个氨基酸、约20个氨基酸至约25个氨基酸、约25个氨基酸至约50个氨基酸、约25个氨基酸至约45个氨基酸、约25个氨基酸至约40个氨基酸、约25个氨基酸至约35个氨基酸、约25个氨基酸至约30个氨基酸、约30个氨基酸至约50个氨基酸、约30个氨基酸至约45个氨基酸、约30个氨基酸至约40个氨基酸、约30个氨基酸至约35个氨基酸、约40个氨基酸至约50个氨基酸、约40个氨基酸至约45个氨基酸或约45个氨基酸至约50个氨基酸的长度。

[0256] 在另一个方面,氨基酸接头具有约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、

约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约25、约30、约35、约40、约45或约50个氨基酸(例如,本文所描述的抗原结合多肽结构或本文所描述的抗原结合多肽复合物结构的第一多肽、第二多肽、第三多肽等的L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12等中的一者或多者)。

[0257] 在一些方面,氨基酸接头由一个或多个氨基酸残基组成(例如本文所描述的抗原结合多肽结构或本文所描述的抗原结合多肽复合物结构中的第一多肽、第二多肽、第三多肽等的L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12等中的一者或多者)。在一些方面,氨基酸残基选自由以下组成的组:甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、脯氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸。

[0258] 在一些方面,本发明的氨基酸接头无免疫原性。在一些方面,无免疫原性的接头由丝氨酸、甘氨酸和/或丙氨酸残基组成,或由丝氨酸和/或甘氨酸残基组成。在另一个方面,本发明的氨基酸接头不含T细胞表位或共同的T细胞表位。

[0259] 在一些方面,氨基酸接头由丙氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸中的一个或多个残基组成(例如本文所描述的抗原结合多肽结构或本文所描述的抗原结合多肽复合物结构中的第一多肽、第二多肽、第三多肽等的L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12等中的一者或多者)。

[0260] 可以供本发明的抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)使用的氨基酸接头序列是众所周知的并且可以使用常规分子生物学和重组DNA技术并入本发明的抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中。参见例如Chen等人,Adv Drug Deliv Rev.,65(10):1357-1369,2013;以及Chichili等人,Protein Sci.,22(2):153-167,2013。

[0261] 在一些方面,氨基酸接头(例如本文所描述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物结构中的第一多肽、第二多肽、第三多肽等的L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12等中的一者或多者)具有氨基酸序列g、a、gss、asg、ggssg、gssgs、gtvaa、asggs、astgg、asggsg、ggsggsssgss、sggsgssggs、ggsggsgsgggsasgsg、ggsggsgsgggsasgsg、gggssgggsggsgsggsgs、ggggsggsgsgggsasgsg、gggssggsgsggsgsggsgs、sggssggsgsggsgsggsgssg、gsgssgggsggsgsggsgssg、ggggsgsggsgggssgggsgggsgggsgggsggggsggggs、ggggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggs、ggggsgsggsgggssgggsgggsgggsggggsgggsgggsssgs、ggsgg、gsggsagsgsgggsasgsg、ggggs或gsggsggsgsgggsasgsg(SEQ ID NO:1-19和665-672),或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性的序列。举例来说,氨基酸接头(例如本文所描述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物结构中的第一多肽、第二多肽、第三多肽等的L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12等中的一者或多者)可以包含SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者的氨基酸序列。

[0262] 在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽),其中L1包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50%、至少

60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L2包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,并且L3包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列。举例来说,L1可以包含与SEQ ID NO:1具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L1可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。举例来说,L2可以包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L2可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。

[0263] 在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽),其中L1包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L2包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L3包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,并且L4包含氨基酸序列asggsg(SEQ ID NO:6)或与SEQ ID NO:6具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列。举例来说,L1可以包含与SEQ ID NO:1具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L1可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。举例来说,L2可以包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L2可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。举例来说,L3可以包含与SEQ ID NO:1具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L3可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。举例来说,L4可以包含与SEQ ID NO:6具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L4可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:6。

[0264] 在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽),其中L1包含氨基酸序列gtvaa(SEQ ID NO:3)或与SEQ ID NO:3具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L2包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L3包含氨基酸序列astgg(SEQ ID NO:5)或与SEQ ID NO:5具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,并且L4包含氨基酸序列asggsg(SEQ ID NO:6)或与SEQ ID NO:6具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列。举例来说,L1可

以包含与SEQ ID NO:3具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L1可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:3。举例来说,L2可以包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L2可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。举例来说,L3可以包含与SEQ ID NO:5具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L3可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:5。举例来说,L4可以包含与SEQ ID NO:6具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L4可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:6。

[0265] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-L4-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-L4-CH1表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽),其中L1包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L2包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L3包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,并且L4包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列。举例来说,L1可以包含与SEQ ID NO:1具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L1可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。举例来说,L2可以包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L2可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。举例来说,L3可以包含与SEQ ID NO:1具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L3可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。举例来说,L4可以包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L4可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。

[0266] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-Fc表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽),其中L1包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L2包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,并且L3包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少

95％同一性的序列。举例来说,L1可以包含与SEQ ID NO:1具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L1可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。举例来说,L2可以包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L2可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。举例来说,L3可以包含与SEQ ID NO:1具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L3可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。

[0267] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽),其中L1包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L2包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L3包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,并且L4包含氨基酸序列gsssg(SEQ ID NO:2)或与SEQ ID NO:2具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列。举例来说,L1可以包含与SEQ ID NO:1具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L1可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。举例来说,L2可以包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L2可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。举例来说,L3可以包含与SEQ ID NO:1具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L3可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。举例来说,L4可以包含与SEQ ID NO:2具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L4可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:2。

[0268] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽复合物包含具有由VL3-L4-VH3或VH3-L4-VL3表示的结构的多肽(例如本文所描述的第二或第三多肽),其中L4包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列。举例来说,L4可以包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L4可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。

[0269] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽复合物包含具有由VL3-L4-VH3-L5或VH3-L4-L5表示的结构的第二多肽,其中L4包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:

11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,并且L5包含氨基酸序列asggsg(SEQ ID NO:6)或与SEQ ID NO:6具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列。举例来说,L4可以包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L5可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。举例来说,L4可以包含与SEQ ID NO:6具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L5可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:6。

[0270] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽复合物包含具有由VL3-CL-L1-VH3-CH1-Fc、VH3-CL-L1-VL3-CH1-Fc、VL3-CH1-L1-VH3-CL-Fc或VH3-CH1-L1-VL3-CL-Fc表示的结构的多肽(例如本文所描述的第二或第三多肽),其中L1包含氨基酸序列GGGGSGGGGSGGGGSGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:16)或与SEQ ID NO:16具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列。举例来说,L1可以包含与SEQ ID NO:16具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L1可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:16。

[0271] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽复合物包含具有由VL3-L1-VH3-CH1-L2-CL-Fc、VH3-L1-VL3-CH1-L2-CL-Fc、VL3-L1-VH3-CL-L2-CH1-Fc或VH3-L1-VL3-CL-L2-CH1-Fc表示的结构的多肽(例如本文所描述的第二或第三多肽),其中L1和L2各自包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)、ggsggsgsgggsasgsg(SEQ ID NO:19)或与SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:19具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列。举例来说,L1可以包含与SEQ ID NO:11或19具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L1可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11或19。举例来说,L2可以包含与SEQ ID NO:11或19具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L2可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11或19。

[0272] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽复合物包含具有由VL3-L1-VH3-L2-CL-Fc、VH3-L1-VL3-L2-CL-Fc、VL3-L1-VH3-L2-CH1-Fc或VH3-L1-VL3-L2-CH1-Fc表示的结构的多肽(例如本文所描述的第二或第三多肽),其中L1包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,并且L2包含氨基酸序列asggs(SEQ ID NO:4)或与SEQ ID NO:4具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列。举例来说,L1可以包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L1可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。举例来说,L2可以包含与SEQ ID NO:4具有至少90％同一性(诸如至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％同一性)的氨基酸序列。举例来说,L2可以包

含氨基酸序列SEQ ID NO:4。

[0273] 在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽);其中L1包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;L2包含氨基酸序列ggggsggsgsgggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,并且L3包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区

特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。

[0274] 在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽);其中L1包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,L2包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,L3包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,并且L4包含氨基酸序列asggsg(SEQ ID NO:6)或与SEQ ID NO:6具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;VL1是第一免疫

球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、

IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。

[0275] 在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽),其中L1包含氨基酸序列gtvaa(SEQ ID NO:3)或与SEQ ID NO:3具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,L2包含氨基酸序列ggggsggsgsgggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,L3包含氨基酸序列astgg(SEQ ID NO:5)或与SEQ ID NO:5具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,并且L4包含氨基酸序列asggsg(SEQ ID NO:6)或与SEQ ID NO:6具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、

IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、

CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。

[0276] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-L4-CH1或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-L4-CH1表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽),其中L1包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,L2包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,L3包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,并且L4包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、

CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-

1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。

[0277] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-CL-Fc表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽),其中L1包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,L2包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,并且L3包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-

1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。

[0278] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含具有由VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc、VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc、VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc或VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc表示的结构的多肽(例如本文所描述的第一多肽),其中L1包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,L2包含氨基

酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,L3包含氨基酸序列ggssg(SEQ ID NO:1)或与SEQ ID NO:1具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列,并且L4包含氨基酸序列gssgs(SEQ ID NO:2)或与SEQ ID NO:2具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列;VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、

CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。

[0279] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽复合物包含具有由VL3-L4-VH3或VH3-L4-VL3表示的结构的多肽(例如本文所描述的第二或第三多肽),其中L4包含氨基酸序列ggggsggsgsgggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、

IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。

[0280] 在另一个方面,抗原结合多肽复合物包含具有由VL3-L4-VH3-L5或VH3-L4-L5表示的结构的第二多肽,其中L4包含氨基酸序列ggggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列,并且L5包含氨基酸序列asggsg(SEQ ID NO:6)或与SEQ ID NO:6具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、

TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至人类CD3、CD19、CD28或CD38。

[0281] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽复合物包含具有由VL3-CL-L1-VH3-CH1-Fc、VH3-CL-L1-VL3-CH1-Fc、VL3-CH1-L1-VH3-CL-Fc或VH3-CH1-L1-VL3-CL-Fc表示的结构的多肽(例如本文所描述的第二或第三多肽),其中L1包含氨基酸序列GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:16)或与SEQ ID NO:16具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。

[0282] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽复合物包含具有由VL3-L1-VH3-CH1-L2-CL-

Fc、VH3-L1-VL3-CH1-L2-CL-Fc、VL3-L1-VH3-CL-L2-CH1-Fc或VH3-L1-VL3-CL-L2-CH1-Fc表示的结构的多肽(例如本文所描述的第二或第三多肽),其中L1和L2包含氨基酸序列ggggsggsgsgggggsasgsg(SEQ ID NO:11)、ggsggsgsgggsasgsg(SEQ ID NO:19)或与SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:19具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。

[0283] 在另一个方面,本发明的抗原结合多肽复合物包含具有由VL3-L1-VH3-L2-CL-Fc、VH3-L1-VL3-L2-CL-Fc、VL3-L1-VH3-L2-CH1-Fc或VH3-L1-VL3-L2-CH1-Fc表示的结构的多肽(例如本文所描述的第二或第三多肽),其中L1包含氨基酸序列ggggsggsgsgggggsasgsg(SEQ ID NO:11)或与SEQ ID NO:11具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少

90％或至少95％同一性的序列;L2包含氨基酸序列asggs(SEQ ID NO:4)或与SEQ ID NO:4具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少95％同一性的序列;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A;并且VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。

[0284] 可检测标记和药物缀合物

[0285] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)包含一个或多个可检测标记。含有可检测标记的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)可用于治疗、诊断、成像(例如放射成像)或基础研究应用。

[0286] 在一些方面,可检测标记是放射性标记。放射性标记的实例包括但不限于同位素^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{51}Cr、^{57}Co、^{58}Co、^{59}Fe、^{90}Y、^{121}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{111}In、^{117}Lu、^{211}At、^{198}Au、

^{67}Cu、^{225}Ac、^{213}Bi、^{99}Tc、^{186}Re和^{89}Zr。

[0287] 在另一个方面,可检测标记是化学发光标记、荧光标记、酶、生物素或它们的组合。

[0288] 在另一个方面,可检测标记是肽标签。在一些方面,肽标签位于多肽或多肽复合物的N端。在另一个方面,肽标签位于多肽或多肽复合物的C端。在另一个方面,肽标签是亲和标签或融合标签。

[0289] 在另一个方面,可检测标记是聚组氨酸标签、聚精氨酸标签、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、麦芽糖结合蛋白(MBP)、甲壳素结合蛋白(CBP)、链霉抗生物素蛋白标签、硫氧还原蛋白(TRX)、聚(NANP)、FLAG标签、ALFA标签、V5标签、Myc标签、血球凝集素(HA)标签、Spot标签、T7标签、NE标签或绿色荧光蛋白(GFP),或它们的组合。在一些方面,聚组氨酸标签由约4至约10个组氨酸残基组成。在一些方面,聚组氨酸标签由约4、约5、约6、约7、约8、约9或约10个组氨酸残基组成。

[0290] 可检测标记和用于将可检测标记引入多肽中的方法的额外实例是已知的并且包括常规的化学、分子生物学和重组DNA技术。参见例如Hnatowich等人,Science,220(4597):613-615,1983;Yao等人,Int.J.Mol.Sci.,17(2):194,2016;Kimple等人,Curr.Protoc.Protein Sci.,73:Unit 9.9,2013;Sambrook J,Fritsch EF.Molecular Cloning:A Laboratory Manual.Cold Spring Harbor Laboratory Press;Cold Spring Harbor,N.Y.:1989;Molecular Cell Biology,第4版,章节3.5,Purifying,Detecting and Characterizing Proteins;以及Mahmoodi等人,Cogent Biology,5(1):DOI:10/1080/23312025.2019.1665406。

[0291] 在其它方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)与剂缀合为抗体-药物缀合物(ADC)。本发明的ADC可用于治疗、诊断、成像(例如放射成像)或基础研究应用。

[0292] 在一些方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)与细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂或治疗蛋白缀合,通常经由接头缀合。接头可以包含可裂解单元或可以是不可裂解的。可裂解单元包括例如可经由二硫键交换裂解的含二硫键接头、可在酸性pH下裂解的酸不稳定接头以及可通过水解酶、酯酶、肽酶和葡萄糖醛酸苷酶裂解的接头(例如肽接头和葡萄糖醛酸苷接头)。据信不可裂解的接头经由蛋白水解抗体降解机制释放药物。

[0293] ADC制备方法是已知的并且包括但不限于经由硫醇、酰胺、醛或叠氮化物缀合,以及其它常规的化学、分子生物学和重组DNA技术。参见例如Yao等人,Int.J.Mol.Sci.,17(2):194,2016;Sambrook J,Fritsch EF.Molecular Cloning:A Laboratory Manual.Cold Spring Harbor Laboratory Press;Cold Spring Harbor,N.Y.:1989;Molecular Cell Biology,第4版,章节3.5,Purifying,Detecting and Characterizing Proteins;以及Mahmoodi等人,Cogent Biology,5(1):DOI:10/1080/23312025.2019.1665406。

[0294] 修饰

[0295] 在另一个方面,本发明涉及包含效应功能突变或半衰期延长突变的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)。

[0296] 效应功能是体液免疫反应的重要部分并且形成先天性与适应性免疫之间的联系。大部分效应功能经由抗体Fc区诱导,所述Fc区可以与补体蛋白和特定Fc受体相互作用。如

本文所用,“效应功能突变”是指通常在Fc区中改变氨基酸序列,其增加或降低效应功能,例如增加Fc对特定Fc受体的结合亲和力或增加抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性。

[0297] 药学活性物质的“半衰期”是一定量的物质施用于身体后减少一半所耗费的时间。本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的“半衰期延长突变”是指氨基酸序列的变化,通常指Fc区中的氨基酸序列变化,所述变化延长抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的半衰期(例如通过增加Fc受体结合亲和力、减缓Fc与Fc受体的解离速率和/或增加唾液酸化来达成)。

[0298] 增加功能的效应功能突变的实例包括但不限于Fc区中的以下取代(基于EU编号方案):S298A/E333A/K334A、S239D/I332E、S239D/A330L/I332E和G236A/S239D/I332E。减少功能的效应功能突变的实例包括但不限于Fc区中的以下取代(基于EU编号方案):N297A和L234A/L235A。效应功能突变、半衰期延长突变以及将其并入氨基酸序列内的方法的额外实例是已知的并且描述于例如Saunders,“Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life”,Front.Immunol.2019年6月7日中。

[0299] 在另一个方面,本发明涉及包含一个或多个杵入臼修饰的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)。

[0300] 如本文所用,术语“杵入臼修饰”是指引导两种多肽配对以促成异二聚的基因修饰。在一些方面,修饰在两种多肽相互作用的界面处将隆凸(杵)引入一种多肽中并且将空腔(臼)引入另一种多肽中。在另一个方面,杵入臼修饰可以通过仅引入臼修饰,例如通过用比原始氨基酸残基更小的侧链置换氨基酸残基(例如一个或多个丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸或丙氨酸残基或它们的组合的取代)来产生。在又一个方面,杵入臼修饰可以通过仅引入杵修饰,例如通过用比原始氨基酸残基更大的侧链置换氨基酸残基(例如一个或多个色氨酸或酪氨酸残基或它们的组合的取代)来产生。

[0301] 在一些方面,杵入臼修饰存在于两个Fc区的结合界面、两个CH2区的结合界面、两个CH3区的结合界面、CL区与CH1区的结合界面,或VH区与VL区的结合界面中。参见例如美国公布号2007/0178552、国际公布号WO96/027011、国际公布号WO98/050431以及Zhu等人,ProteinScience6:781-788,1987。

[0302] 在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个杵入臼修饰。

[0303] 杵入臼修饰是众所周知的并且可以使用常规分子生物学和重组DNA技术并入本发明的抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物中。参见例如美国公布号2003/0078385;国际公布号WO96/027011;Ridgway等人,ProteinEng.,9:617-621,1996;以及Merchant等人,Nat.Biotechnol.,16:677-681,1998。

[0304] 在一些方面,杵入臼修饰是氨基酸取代。如本文所用,此种取代基于Kabat的EU编号方案所描述,所述EU编号方案对应于蛋白质数据库(PDB)的编号。

[0305] 在一些方面,杵入臼修饰是S354C和/或T366W的杵取代,所述修饰是基于EU编号方案。

[0306] 在一些方面,杵入臼修饰是Y349C、T366S、L368A、Y407V、L234A、L235A、P239A、M428L、N433S、M252Y、S254T、T256E的臼取代,或它们的组合,所述修饰是基于EU编号方案。

[0307] 在另一个方面,杵入臼修饰是Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代,所述修饰是基于EU编号方案。在一些方面,杵入臼修饰是L234A、L235A和P239A的臼取代,所述修饰是基于EU编号方案。在一些方面,杵入臼修饰是L234A和L235A的臼取代,所述修饰是基于EU编号方案。在一些方面,杵入臼修饰是M428L和N433S的臼取代,所述修饰是基于EU编号方案。在一些方面,杵入臼修饰是M252Y、S254T和T256E的臼取代,所述修饰是基于EU编号方案。

[0308] 在另一个方面,抗原结合多肽复合物是IgG1或IgG4抗体并且杵入臼修饰是S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代。

[0309] 在一些方面,抗原结合多肽复合物是IgG1或IgG4抗体并且杵入臼修饰是L234A、L235A和P239A的臼取代。

[0310] 在一些方面,抗原结合多肽复合物是IgG1或IgG4抗体并且杵入臼修饰是L234A和L235A的臼取代。

[0311] 在一些方面,抗原结合多肽复合物是IgG1或IgG4抗体并且杵入臼修饰是M428L和N433S的臼取代。

[0312] 在一些方面,抗原结合多肽复合物是IgG1或IgG4抗体并且杵入臼修饰是M252Y、S254T和T256E的臼取代。

[0313] 嵌合抗原受体

[0314] 在本发明的一些方面,抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物可以用于嵌合抗原受体(CAR)疗法中。在一些方面,本发明涉及一种CAR,所述CAR包含本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。在一些方面,本发明的CAR包含本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物和跨膜区。在另一个方面,本发明的CAR包含本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物、跨膜区和胞内区。在另一个方面,胞内区包含共刺激区和/或胞内信号转导区。在另一个方面,胞内区是T细胞活化结构域。在另一个方面,本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物通过免疫球蛋白铰链接合至跨膜区。

[0315] 多肽、多核苷酸、载体、细胞和蛋白质产生方法

[0316] 在一些方面,本发明涉及一种多肽,所述多肽编码本文所描述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)。

[0317] 在其它方面,本发明涉及一种多肽,所述多肽包含SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的一者或多者的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的一者或多者具有至少90%同一性或至少95%同一性的氨基酸序列。在其它方面,本发明涉及一种多肽,所述多肽包含与在C端处不含八个组氨酸残基的SEQ ID NO:32或33的氨基酸序列具有至少90%同一性、至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。举例来说,多肽可以包含与SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的一者或多者具有至少90%(诸如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)同一性的氨基酸序列。举例来说,多肽可以包含SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的一者或多者的氨基酸序列。

[0318] 在其它方面,本发明涉及一种多肽,所述多肽包含由与SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的一者或多者编码或由

与SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的一者或多者具有至少90％同一性或至少95％同一性的多核苷酸编码的氨基酸序列。举例来说,多肽可以包含由与SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的一者或多者具有至少90％(诸如至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％)同一性的多核苷酸编码的氨基酸序列。举例来说,多肽可以包含由展示于SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的一者或多者中的多核苷酸编码的氨基酸序列。

[0319] 在其它方面,本发明涉及包含SEQ ID NO:188-199、359和361中的一者或多者的氨基酸序列或与SEQ ID NO:188-199、359和361中的一者或多者具有至少90％同一性或至少95％同一性的氨基酸序列的多肽。举例来说,多肽可以包含与SEQ ID NO:188-199、359和361中的一者或多者具有至少90％(诸如至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％)同一性的氨基酸序列。举例来说,多肽可以包含SEQ ID NO:188-199、359和361中的一者或多者的氨基酸序列。

[0320] 在其它方面,本发明涉及一种多肽,所述多肽包含由SEQ ID NO:360和362-374中的一者或多者编码或由与SEQ ID NO:360和362-374中的一者或多者具有至少90％同一性或至少95％同一性的多核苷酸编码的氨基酸序列。举例来说,多肽可以包含由与SEQ ID NO:360和362-374中的一者或多者具有至少90％(诸如至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％)同一性的多核苷酸编码的氨基酸序列。举例来说,多肽可以包含由SEQ ID NO:360和362-374中的一者或多者中所示的多核苷酸编码的氨基酸序列。

[0321] 在一些方面,本发明涉及一种多核苷酸,所述多核苷酸编码本文所描述的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)。在其它方面,本发明涉及一种编码本文所描述的CAR的多核苷酸。如本文所用,“多核苷酸”包括DNA和RNA(例如mRNA)。

[0322] 在其它方面,本发明涉及一种多核苷酸,所述多核苷酸包含SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的一者或多者的多核苷酸序列,或与SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的一者或多者具有至少90％同一性或至少95％同一性的多核苷酸。举例来说,多核苷酸可以与SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的一者或多者具有至少90％(诸如至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％)同一性。举例来说,多核苷酸可以具有展示于SEQ ID NO:42-51、67-75、93-107、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694和696中的一者或多者中的多核苷酸序列。

[0323] 在其它方面,本发明涉及一种多核苷酸,所述多核苷酸编码SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的一者或多者的多肽或与SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的一者或多者具有至少90％同一性或至少95％同一性的多肽。在其它方面,本发明涉及一种多核苷酸,所述多核苷酸编码与在C端处不含八个组氨酸残基的SEQ ID NO:32或33具有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的氨基酸序列。举例来说,多核苷酸可编码与SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的一者或多者具有至少90％(诸如至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、

97％、98％或99％)同一性的多肽。举例来说,多核苷酸可编码展示于SEQ ID NO:32-41、58-66、78-92、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693和695中的一者或多者中的多肽。

[0324] 在其它方面,本发明涉及具有SEQ ID NO:360和362-374中的一者或多者的序列的多核苷酸或与SEQ ID NO:360和362-374中的一者或多者具有至少90％同一性或至少95％同一性的多核苷酸。举例来说,多核苷酸可以与SEQ ID NO:360和362-374中的一者或多者具有至少90％(诸如至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％)同一性。举例来说,多核苷酸可以具有SEQ ID NO:360和362-374中的一者或多者中所示的多核苷酸序列。

[0325] 在其它方面,本发明涉及编码SEQ ID NO:188-199、359和361中的一者或多者的多肽的多核苷酸或编码与SEQ ID NO:188-199、359和361中的一者或多者具有至少90％同一性或至少95％同一性的多肽的多核苷酸。举例来说,多核苷酸可以与SEQ ID NO:188-199、359和361中的一者或多者具有至少90％(诸如至少91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％)同一性。举例来说,多核苷酸可以具有SEQ ID NO:188-199、359和361中的一者或多者中所示的多核苷酸序列。

[0326] 在其它方面,本发明涉及一种包含本文所描述的多核苷酸的载体。

[0327] 在其它方面,本发明涉及一种包含本文所描述的多核苷酸或载体的宿主细胞。

[0328] 如本文所用,术语“宿主细胞”可以是任何类型的细胞,例如原代细胞、培养中的细胞或来自细胞系的细胞。在一些方面,术语“宿主细胞”是指含有外源基因的细胞[例如经历基因递送或经编码基因的多核苷酸(例如DNA或mRNA)转染的细胞]和此种细胞的后代或潜在后代。此种细胞的后代与经核酸分子转染的母细胞可能不相同,原因在于例如后代可能出现突变或环境影响或核酸分子整合至宿主细胞基因组中。

[0329] 在其它方面,本发明涉及一种免疫细胞,所述免疫细胞表达本发明的CAR或编码本发明的CAR的多核苷酸或载体。在一些方面,免疫细胞是嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀手细胞或淋巴细胞(B细胞或T细胞)。

[0330] 本领域技术人员所熟知的方法可以用于构建编码抗原结合多肽和抗原结合多肽复合物的载体(例如CDR、VH、VL、重链和/或轻链编码序列以及适当的转录和翻译控制信号)。这些方法包括例如体外重组型DNA技术、合成技术和体内基因重组。

[0331] 可以通过常规技术将载体转移至宿主细胞中并且所得细胞然后可以通过常规技术培养以产生抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含例如六个CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链或其结构域(例如一个或多个CDR、VH、VL、VH和VL、重链或轻链)。因此,本文提供了宿主细胞,所述宿主细胞含有编码抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的多核苷酸,所述抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物包含例如包含六个CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链,或其结构域(例如一个或多个CDR、VH、VL、VH和VL、重链或轻链),所述多核苷酸可操作地连接至启动子以便此类序列表达于宿主细胞中。在一些方面,个别地编码重链与轻链或其结构域的载体可以在用于表达的宿主细胞中共表达。在一些方面,宿主细胞含有载体,所述载体包含编码重链与轻链或其结构域的多核苷酸。在一些方面,宿主细胞含有两种不同载体:包含编码重链或其结构域

的多核苷酸的第一载体,以及包含编码轻链或其结构域的多核苷酸的第二载体。在一些方面,第一宿主细胞包含有包含编码重链或其结构域的多核苷酸的第一载体,并且第二宿主细胞包含有包含编码轻链或其结构域的多核苷酸的第二载体。在一些方面,本文提供了包含此种第一宿主细胞和此种第二宿主细胞的宿主细胞群体。

[0332] 在一些方面,本文提供了载体群体,所述载体群体包含有包含编码轻链或其结构域的多核苷酸的第一载体和包含编码重链或其结构域的多核苷酸的第二载体。或者,可以使用编码并且能够表达重链和轻链多肽两者或其结构域的单一载体。

[0333] 多种宿主-载体系统可以用于表达本文所描述的多肽和多肽复合物。此类宿主-载体系统不仅代表可以产生所关注的编码序列并且随后使其纯化的运载体,而且代表当经适当核苷酸编码序列转化或转染时,原位表达本文所描述的多肽或多肽复合物的细胞。这些系统包括但不限于微生物,诸如经含有抗体编码序列的重组噬菌体DNA、质粒DNA或粘粒DNA表达载体转化的细菌(例如大肠杆菌和枯草杆菌(B.subtilis));经含有抗体编码序列的重组酵母表达载体转化的酵母(例如毕赤酵母(Saccharomyces pichia));经含有抗体编码序列的重组病毒表达载体(例如杆状病毒(baculovirus))感染的昆虫细胞系统;经含有抗体编码序列的重组病毒表达载体(例如花椰菜嵌纹病毒(cauliflower mosaic virus,CaMV);烟草嵌纹病毒(tobacco mosaic virus,TMV))感染或经含有抗体编码序列的重组质粒表达载体(例如Ti质粒)转化的植物细胞系统(例如绿藻,诸如莱茵衣藻(Chlamydomonas reinhardtii));或具有含有来源于哺乳动物细胞基因组的启动子(例如金属硫蛋白启动子)或来源于哺乳动物病毒的启动子(例如腺病毒晚期启动子;痘疮病毒7.5K启动子)的重组表达构建体的哺乳动物细胞系统(例如COS(例如COS1或COS)、CHO、BHK、MDCK、HEK293、NS0、PER.C6、VERO、CRL7030、HsS78Bst、HeLa及NIH3T3、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20和BMT10细胞)。在一些方面,用于表达本文所描述的多肽或多肽复合物的细胞是CHO细胞,例如来自CHOGSSystem™(Lonza)的CHO细胞。在一些方面,用于表达本发明的多肽或多肽复合物的细胞是人类细胞,例如人类细胞系。在一些方面,哺乳动物表达载体是pOptiVEC™或pcDNA3.3。在一些方面,使用细菌细胞(诸如大肠杆菌)或真核细胞(例如哺乳动物细胞)表达重组多肽。举例来说,哺乳动物细胞(诸如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞)连同载体(诸如来自人类巨细胞病毒的主要中间早期基因启动子组件)是多肽的有效表达系统(Foecking MK和Hofstetter H(1986)Gene 45:101-105;以及Cockett MI等人,(1990)Biotechnology 8:662-667)。在一些方面,本文所描述的多肽或多肽复合物由HEK-293T细胞产生。

[0334] 另外,可以选择以所要特定方式调节插入序列的表达或修饰和处理基因产物的宿主细胞品系。蛋白质产物的此类修饰(例如糖基化)和处理(例如裂解)可以促进所述蛋白质的功能。为此目的,可以使用具有用于恰当处理初级转录物、使基因产物糖基化和磷酸化的细胞机制的真核宿主细胞。此类哺乳动物宿主细胞包括但不限于:CHO、VERO、BHK、HeLa、MDCK、HEK293、NIH3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT20和T47D、NS0(不内源性产生任何免疫球蛋白链的鼠类骨髓瘤细胞系)、CRL7030、COS(例如,COS1或COS)、PER.C6、VERO、HsS78Bst、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20、BMT10和HsS78Bst细胞。

[0335] 本文所描述的多肽或多肽复合物已通过重组表达产生后,可以通过本领域中已知的用于纯化蛋白质或免疫球蛋白分子的任何方法纯化,例如色谱法(例如离子交换色谱法、

亲和色谱法、尤其蛋白质A色谱法之后对特定抗原的亲和色谱法,以及尺寸排阻色谱法)、离心、溶解度差异或用于纯化蛋白质的任何其它标准技术。另外,可以将本文所描述的多肽或多肽复合物与本文所描述或本领域中另外已知的异源多肽序列(例如标签)融合以促进纯化。

[0336] 在一些方面,本文所描述的多肽或多肽复合物经分离或纯化。一般来说,经分离的多肽或多肽复合物是基本上不含具有不同抗原特异性的其它多肽或多肽复合物的多肽或多肽复合物。举例来说,在一些方面,本文所描述的多肽或多肽复合物制剂基本上不含细胞材料和/或化学前体。

[0337] 药物组合物和试剂盒

[0338] 在一些方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR或细胞。

[0339] 在一些方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含(1)本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多核苷酸、载体、CAR或细胞,以及(2)药学上可接受的载体。术语"药学上可接受的载体"包括在生物学上或在其它方面无不良作用的任何和所有溶剂、共溶剂、复合剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和剂用于药学活性物质的用途是本领域中已知的。除非任何常规介质或剂与活性成分不相容,否则考虑将其用于治疗制剂中。还可以将补充活性成分并入本发明的药物组合物中。另外,可以包括各种赋形剂,诸如本领域中常用的赋形剂。这些和其它此类化合物描述于文献中,例如描述于Merck Index,Merck&Company,Rahway,NJ中。关于将各种组分纳入药物组合物中的考虑因素描述于例如Gilman等人(编)(2010);Goodman and Gilman's:ThePharmacologicalBasisofTherapeutics,第12版,TheMcGraw-HillCompanies。在一些方面,药物组合物用于肠道外、静脉内或皮下施用。

[0340] 在其它方面,本发明涉及一种试剂盒,所述试剂盒包含本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。药物组合物已配制后,可以将其以溶液、悬浮液、凝胶、乳液、固体、晶体或脱水或冻干粉末形式储存于无菌小瓶中。此类制剂可以呈即用形式或在施用前复原的形式(例如,冻干形式)储存。在一些方面,本发明提供了用于产生单次剂量施用单元的试剂盒。在一些方面,本发明的试剂盒可以容纳含有干燥蛋白质的第一容器与含有水性制剂的第二容器。在另一个方面,还提供了容纳单室和多室预填充注射器(例如液体注射器和冻干剂注射器)的试剂盒。在另一个方面,试剂盒含有静脉内或皮下施用的组分。

[0341] 使用方法

[0342] 在一些方面,本发明涉及本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物或它们的组合的某些使用方法。本发明的任一种方法和用途都可以使用靶向本文所描述的一种或多种靶标的本文所描述的任一种抗原结合多肽结构和任一种抗原结合多肽复合物结构。

[0343] 在一些方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合至以下中的三者:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、

CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A。如本文所描述,抗原结合多肽复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6可以特异性结合至以下中的一者或多者:A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30或CD16A。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)可以特异性结合至CD3、CD28、CD38和CD19。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)可以特异性结合至CD3、CD28、Trop2和cMet。举例来说,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)可以特异性结合至CD3、CD28、CD19和CD20。在本发明的方法和用途中,可以使用本文所描述的任一种抗原结合多肽结构和任一种抗原结合多肽复合物结构靶向本文所描述的一种或多种靶标。

[0344] CD3(分化簇3)是参与活化细胞毒性T细胞(CD8+初始T细胞)和T辅助细胞(CD4+初始T细胞)两者的蛋白质复合物和T细胞共受体。

[0345] CD19(分化簇19,也称为B淋巴细胞表面抗原B4、T细胞表面抗原Leu-12和CVID3)是所有B谱系细胞表达的跨膜蛋白。CD19在人类B细胞中起两种主要作用:一方面,其充当转接

蛋白以将细胞质信号传导蛋白募集至膜;另一方面,其在CD19/CD21复合物内起作用以降低B细胞受体信号传导通路的临限值。由于其存在于所有B细胞上,因此其为B淋巴细胞发育、淋巴瘤诊断的生物标志物并且可以用作白血病免疫疗法的靶标。

[0346] CD28(分化簇28)是T细胞上表达的一种蛋白质,其提供T细胞活化和存活所必需的共刺激信号。除T细胞受体(TCR)之外还经由CD28发生的T细胞刺激可以提供有效信号来产生各种白介素(特别是IL-6)。

[0347] CD38(分化簇38,也称为环状ADP核糖水解酶)是一种糖蛋白,其发现于多种免疫细胞(白血细胞)的表面上,包括CD4+、CD8+、B淋巴细胞和自然杀手细胞。CD38也在细胞粘附、信号转导和钙信号传导方面起作用。

[0348] Her2(人类表皮生长因子受体2,也称为Her2/neu、Erb-B2或CD340)是人类表皮生长因子受体家族成员。Her2的扩增或过度表达已显示在某些类型的乳癌的发展和进展中起重要作用。

[0349] cMet,也称为膜酪氨酸蛋白激酶Met或肝细胞生长因子受体(HGFR),是人体中由MET基因编码的蛋白质。MET是胚胎发育、器官形成和伤口愈合必不可少的单跨酪氨酸激酶受体。癌症中的异常MET活化与不良预后相关,其中活性异常的MET触发肿瘤生长、向肿瘤供应营养的新血管形成(血管生成)和癌症扩散至其它器官(转移)。

[0350] 肿瘤相关钙信号转导子2也称为Trop2和上皮细胞糖蛋白-1抗原(EGP-1)。其为人体内由TACSTD2基因编码的蛋白质。Trop2通过主动地与若干关键分子信号传导通路相互作用而在肿瘤进展中起作用,所述信号传导通路在传统上与癌症发展和进展相关。已描述了Trop-2于若干实体癌(诸如大肠直肠癌、肾癌、肺癌和乳癌)中的异常过度表达。还已描述了一些罕见侵袭性恶性疾病(例如唾液管癌、未分化甲状腺癌、子宫/卵巢癌和神经内分泌前列腺癌)中的Trop-2表达。

[0351] B淋巴细胞抗原CD20(CD20)表达于B细胞表面上,所述B细胞始于前B期并且浓度逐渐增加直至成熟。在人类中,CD20由MS4A1基因编码。这种基因编码膜-跨越4A基因家族的一员。其发现于B细胞淋巴瘤、毛细胞白血病、B细胞慢性淋巴细胞性白血病和黑色素瘤癌症干细胞中。

[0352] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-3,也称为Her3(人类表皮生长因子受体3),是人体中由ERBB3基因编码的膜结合蛋白。ErbB3是受体酪氨酸激酶的表皮生长因子受体(EGFR/ERBB)家族成员。作为异二聚搭配物的ErbB3(最关键的是与ErbB2一起)牵涉到生长、增殖、化学治疗抗性,以及促进侵袭和转移。ErbB3与许多癌症的靶向治疗抗性相关。

[0353] 腺苷A2A受体,也称为A2AR或ADORA2A,是腺苷受体。这种蛋白质是G蛋白偶联受体(GPCR)家族成员,其具有七个跨膜α螺旋以及胞外N端和胞内C端。

[0354] 增殖诱导性配体(APRIL),也称为肿瘤坏死因子配体超级家族成员13(TNFSF13),是细胞表面受体TACI所识别的TNF超级家族蛋白质。其为肿瘤坏死因子配体(TNF)配体家族成员。这种蛋白质是TNF受体家族成员TNFRSF17/BCMA的配体。发现这种蛋白质及其受体对B细胞发育均具有重要作用。

[0355] 表皮生长因子受体(EGFR;ErbB-1;在人体中为HER1)是跨膜蛋白,其为胞外蛋白配体的表皮生长因子家族成员的受体。表皮生长因子受体是ErbB受体家族、四种紧密相关的受体酪氨酸激酶的亚家族的成员:EGFR(ErbB-1)、HER2/neu(ErbB-2)、Her3(ErbB-3)和Her4

(ErbB-4)。在许多癌症类型中,影响EGFR表达或活性的突变可能导致癌症。

[0356] 纤维母细胞生长因子受体(FGFR)是结合至纤维母细胞生长因子(FGF)蛋白质家族成员的受体。FGF/FGFR信号传导通路涉及多种癌症。

[0357] B细胞活化因子(BAFF),也称为肿瘤坏死因子配体超级家族成员13B,是人体中由TNFSF13B基因编码的蛋白质。BAFF也称为B淋巴细胞刺激因子(BLyS)以及TNF相关和APOL相关白血球表达配体(TALL-1)和树突状细胞源TNF样分子(CD257抗原;分化簇257)。BAFF是属于肿瘤坏死因子(TNF)配体家族的细胞因子。这种细胞因子是受体TNFRSF13B/TACI、TNFRSF17/BCMA和TNFRSF13C/BAFF-R的配体。这种细胞因子表达于B细胞谱系细胞中并且充当强B细胞活化因子。其也已显示在增殖和分化中起重要作用。

[0358] BAFF受体(B细胞活化因子受体,BAFF-R),也称为肿瘤坏死因子受体超级家族成员13C(TNFRSF13C)和BLyS受体3(BR3),是TNF受体超级家族中的膜蛋白,所述膜蛋白识别B细胞成熟和存活必不可少的因子BAFF。在人类中,其由TNFRSF13C基因编码。BAFF增强体外B细胞存活并且是外周B细胞群体的调控因子。

[0359] B细胞成熟抗原(BCMA或BCM),也称为肿瘤坏死因子受体超级家族成员17(TNFRSF17),是在人体中由TNFRSF17基因编码的蛋白质。TNFRSF17是TNF受体超级家族中的细胞表面受体,其识别BAFF。血清B细胞成熟抗原(sBCMA)是BCMA的裂解形式,其以低水平发现于正常患者的血清中并且通常在多发性骨髓瘤(MM)患者中升高。

[0360] 布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK),也称为酪氨酸蛋白激酶BTK,是人体中由BTK基因编码的酪氨酸激酶。BTK在B细胞发育中起关键作用,此作用也是从前体B细胞受体传输信号所必需的,所述前体B细胞受体在免疫球蛋白重链成功重排之后形成。其还经由高亲和力IgE受体发挥活化肥大细胞的作用。

[0361] B淋巴细胞和T淋巴细胞衰减因子或BTLA(也称为分化簇272或CD272)是属于CD28免疫球蛋白超级家族(IgSF)的蛋白质,其由BTLA基因编码。已发现的其配体疱疹病毒侵入介体或HVEM(也称为肿瘤坏死因子受体超级家族成员14或TNFRSF14)属于肿瘤坏死因子受体超级家族(TNFRSF)。在许多情况下,BTLA表达与不利的结果有关,原因在于其例如抑制人类CD8+癌症特异性T细胞的功能。

[0362] 程序性细胞死亡1配体2(也称为PDL2或B7DC)是人体中由PDCD1LG2基因编码的蛋白质。PDCD1LG2也已称为CD273(分化簇273)。PDCD1LG2是免疫检查点受体配体,其在后天免疫反应的负调控中起作用。PD-L2为程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)的两种已知配体的一。PD-L2、PD-L1和PD-1表达对于某些癌症的免疫反应具有重要作用。

[0363] 程序性死亡配体1(PD-L1)也称为分化簇274(CD274)或B7同源物1(B7-H1),是人体中由CD274基因编码的蛋白质。其为40kDa 1型跨膜蛋白,已推测其在特定事件期间,在抑制免疫系统的后天免疫途径(adaptive arm)中起主要作用。PD-L1对抑制性检查点分子PD-1的结合基于与磷酸酶(SHP-1或SHP-2)的相互作用,经由基于免疫受体酪氨酸的开关基序(ITSM)来传输抑制信号。由此减少淋巴结中的抗原特异性T细胞增殖,同时减少调控T细胞(消炎、抑制性T细胞)的细胞凋亡,此进一步通过基因Bcl-2的下调来介导。PD-L1的上调可以允许癌症避开宿主免疫系统。

[0364] 含有V-set结构域的T细胞活化抑制因子1(也称为B7H4)是人体中由VTCN1基因编码的蛋白质。B7H4属于B7共刺激蛋白质家族。这些蛋白质表达于抗原呈递细胞的表面上并

且与T淋巴细胞上的配体(例如CD28;MIM186760)相互作用。B7H4是免疫检查点分子。

[0365] δ样3(果蝇),也称为DLL3,是人体中由DLL3基因编码的蛋白质。

[0366] 三磷酸胞外核苷二磷酸水解酶-1(基因:ENTPD1;蛋白质:三磷酸核苷二磷酸水解酶1),也称为CD39(分化簇39),是胞外表面上具有催化位点的典型细胞表面酶。三磷酸核苷二磷酸水解酶1是外核苷酸酶,其催化三磷酸核苷和二磷酸核苷的γ-磷酸酯和β-磷酸酯残基水解成单磷酸核苷衍生物。三磷酸核苷二磷酸水解酶1使P2受体配体(即,具有类似功效的ATP、ADP、UTP和UDP)水解。三磷酸核苷二磷酸水解酶1因此可能影响P2受体活化和功能。

[0367] α多肽的IgE高亲和力I受体的Fc片段,也称为FCER1A,是人体中由FCER1A基因编码的蛋白质。高亲和力IgE受体在过敏性疾病中起主要作用,其使过敏原与肥大细胞偶联以起始诸如花粉热和哮喘的病症所特有的发炎性和即刻过敏性反应。

[0368] 高亲和力IgE受体,也称为FCER1或FcεRI,是免疫球蛋白E(涉及过敏症和寄生虫免疫的抗体同型)的Fc区的高亲和力受体。FCER1是结合IgE的ε重链Fc部分的四聚体受体复合物。其组成性表达于肥大细胞和嗜碱性粒细胞上,并且在嗜酸性粒细胞中是诱导性的。

[0369] 花生四烯酸5-脂肪加氧酶活化蛋白,也称为5-脂肪加氧酶活化蛋白或FLAP,是人体中由ALOX5AP基因编码的蛋白质。FLAP是活化5-脂肪加氧酶所必需的并且因此是产生白三烯、5-羟基二十碳四烯酸、5-氧代-二十碳四烯酸以及脂氧素和消退素类的特定促消退介体所必需的。需要产生FLAP蛋白的白三烯在过敏及呼吸疾病中具有确定的病理学作用。

[0370] 谷氨酸羧肽酶II(GCPII)(也称为N-乙酰基-L-天冬氨酰基-L-谷氨酸肽酶I(NAALADase I)、NAAG肽酶或前列腺特异性膜抗原(PSMA))是在人体中通过FOLH1(叶酸水解酶1)基因编码的酶。人类GCPII含有750个氨基酸,并且重量为大约84kDa。人类FOLH1高度表达于前列腺中,比大多数其它组织中大约一百倍。在一些前列腺癌中,PSMA是上调第二多的基因产物,其中在非癌性前列腺细胞中的含量增加8倍至12倍。使用FOLH1水平降低的前列腺和乳癌细胞系进行的体外研究显示,细胞的增殖、迁移、侵袭、粘附和存活显著减少。

[0371] 细胞表面相关粘蛋白1(MUC1),也称为多形性上皮细胞粘蛋白(PEM)或上皮细胞膜抗原或EMA,是人体中由MUC1基因编码的粘蛋白。化学治疗药物进入癌细胞的能力受到MUC1的胞外结构域中的重糖基化的抑制。

[0372] CD133抗原,也称为凸素(prominin)-1,是人体中由PROM1基因编码的糖蛋白。其为特别定域于细胞突起处的五跨跨膜糖蛋白成员。CD133表达于造血干细胞、内皮祖细胞、神经胶母细胞瘤、神经元和神经胶质干细胞、各种儿科脑瘤以及成人肾脏、乳腺、气管、唾液腺、子宫、胎盘、消化道、睾丸和一些其它细胞类型中。

[0373] 粘蛋白-16(MUC-16),也称为卵巢癌相关肿瘤标志物CA125,是人体中由MUC16基因编码的蛋白质。MUC-16是粘蛋白家族糖蛋白成员。已发现MUC-16适用作肿瘤标志物或生物标志物,其在患有特定类型的癌症(值得注意的为卵巢癌)或其它良性疾患的一些患者的血液中可能升高。

[0374] 溶酶体相关膜蛋白1(LAMP1),也称为溶酶体相关膜糖蛋白1和CD107a(分化簇107a),是人体中由LAMP1基因编码的蛋白质。LAMP1是以高水平或中等水平表达于多种不同正常组织细胞类型中的I型跨膜蛋白。其主要存在于溶酶体膜上,并且发挥着向碳水化合物配体提供选择素的功能。还已表明LAMP1是淋巴细胞(诸如CD8+及NK细胞)上的去颗粒标志物并且还可以在肿瘤细胞分化和转移中起作用。

[0375] 程序性死亡配体1(PD-L1),也称为分化簇274(CD274)或B7同源物1(B7-H1),是人体中由CD274基因编码的蛋白质。PD-L1的上调可以允许癌症避开宿主免疫系统。

[0376] 癌胚抗原相关细胞粘附分子1(胆汁糖蛋白)(CEACAM1),也称为CD66a(分化簇66a),是人类糖蛋白和癌胚抗原(CEA)基因家族成员。

[0377] 金属还原酶STEAP1是人体中由STEAP1基因编码的酶。这种基因主要表达于前列腺组织中,并且发现在多种癌细胞系中上调。预测基因产物是六跨膜蛋白,并且显示其为显著表达于细胞-细胞间连接处的细胞表面抗原。

[0378] 上皮细胞粘附分子(EpCAM)是上皮中介导钙非依赖性同型细胞-细胞粘附的跨膜糖蛋白。EpCAM还参与细胞信号传导、迁移、增殖和分化。另外,EpCAM的致癌潜力在于其上调c-myc、e-fabp和周期素A和E的能力。由于EpCAM仅表达于上皮和上皮源赘瘤中,因此EpCAM可以用作各种癌症的诊断标志物。

[0379] 在另一个方面,抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)特异性结合病毒肽、蛋白质、多肽或其片段。在一些方面,所述病毒肽、蛋白质、多肽或其片段选自流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E和人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2。如本文所描述,抗原结合多肽复合物内所包含的抗原结合多肽或多肽的VL1、VL2、VL3、VL4、VL5、VL6、VH1、VH2、VH3、VH4、VH5和/或VH6可以特异性结合至一种或多种病毒肽、蛋白质、多肽或其片段,诸如流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSVF糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50

(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物、马流感病毒或马疱疹病毒抗原(包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D)、牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E、人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2或它们的组合。在本发明的方法和用途中,本文所描述的任一种抗原结合多肽结构和任一种抗原结合多肽复合物结构可以用于靶向本文所描述的一种或多种病毒靶标。

[0380] 相应地,在一些方面,本发明涉及一种调节T细胞活化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。在一些方面,本发明涉及一种调节T细胞活化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。

[0381] 在另一个方面,本发明涉及一种调节细胞增殖的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。在另一个方面,本发明涉及一种调节细胞增殖的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。

[0382] 如本文所用,术语“调节”意指给定特性的增强或减少。举例来说,“调节T细胞活化”意指T细胞活化的增强或减少并且“调节细胞增殖”意指细胞增殖的增强或减少。

[0383] 如本文所用,术语“受试者”意指人类或非人类哺乳动物,例如犬、猫、小鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、山羊、非人类灵长类动物或禽类(例如鸡),以及任何其它脊椎动物或无脊椎动物。在一些方面,受试者是人类。在另一个方面,受试者是兽医学动物。在一些方面,受试者是哺乳动物。

[0384] 如本文所用,术语“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”是指治疗性或姑息性措施。有利或所需临床结果包括但不限于与疾病或病症或疾患相关的症状的完全或部分缓解、疾病程度的减轻、疾病病况稳定(即,不恶化)、疾病进程延迟或减缓、疾病病况(例如疾病的一种或多种症状)的改善或缓和,以及缓解(无论部分还是全部),无论可检测还是不可检测。“治疗”还可以意指与未接受治疗时的预计存活期相比延长的存活期。

[0385] 如本文所用,术语“预防(prevent)”或“预防(preventing)”是指预防本文所描述的疾病或疾患或其症状的发作、复发或扩散(全部或部分)。

[0386] 如本文所用,“治疗有效量”是抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)的一定量,所述量足以达成所要作用并且可以根据疾病状况的性质和严重程度以及多肽或多肽复合物的效力而变化。在一些方面,可以通过施用编码抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物的多核苷酸、载体、CAR或细胞来递送本发明的抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。在另一个方面,可以通过施用含有多肽或多肽复合物的药物组合物来递送抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物。治疗作用是在一定程度上缓解疾病的一种或多种症状,并且可以包括治愈疾病。“治愈”意指活动性疾病的症状消除。然而,即使治愈达成之后,疾病的某些长期或永久影响也可能存在。

[0387] 可以使用本领域中众所周知的科学方法测量T细胞活化。举例来说,可以通过检测对刺激物的反应而发生的T细胞活化来确定T细胞活化,所述检测是通过测量特征反应(诸如细胞因子分泌)来达成,或通过根据其T细胞受体的特异性分析细胞来确定T细胞活化。特定技术包括但不限于限制稀释培养、ELISPOT(酶联免疫斑点)、胞内染色、细胞因子捕捉、四聚体染色,以及谱型和生物传感器分析。

[0388] 可以使用本领域中众所周知的科学方法测量细胞增殖。此类方法包括但不限于代谢活性分析(例如测量甲臜染料的吸收率)、细胞增殖标志物测定(例如Ki-68抗体)、ATP浓度分析(例如荧光素酶发光),以及DNA合成分析(例如^{3}H-胸腺嘧啶或溴脱氧尿苷(BrdU))。

[0389] 在另一个方面,本发明涉及一种中和病毒感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。在另一个方面,本发明涉及一种中和病毒感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。在一些方面,病毒感染不是人类免疫缺陷病毒(HIV)和/或严重急性呼吸综合征(SARS)。

[0390] 在一些方面,本发明涉及一种治疗或预防疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。在一些方面,本发明涉及一种治疗或预防疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了用于治疗或预防个体的疾病或疾患的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物或它们的组合用于制造供治疗或预防个体的疾病或疾患的药剂的用途。

[0391] 在另一个方面,本发明涉及一种治疗或预防病毒感染的方法,其中所述病毒是流感病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、衣原体、腺病毒科、哺乳动物腺病毒、禽腺病毒、疱疹病毒科、单纯疱疹病毒1、单纯疱疹病毒2、单纯疱疹病毒5、单纯疱疹病毒6、光滑病毒科、光滑病

毒、MS2期肠道菌、异光滑病毒、痘病毒科、脊椎动物痘病毒亚科、副痘病毒、禽痘病毒、羊痘病毒、兔痘病毒、猪痘病毒、软疣痘病毒、昆虫痘病毒亚科、乳多空病毒科、多瘤病毒、乳头瘤病毒、副粘液病毒科、副粘液病毒、副流感病毒1、移动病毒、麻疹病毒、鲁比拉病毒、腮腺炎病毒、肺病毒科、肺病毒、偏肺病毒、禽肺病毒、人类间质肺炎病毒、微小核糖核酸病毒科、肠病毒、鼻病毒、肝病毒、人类甲型肝炎病毒、心病毒、口蹄疫病毒、呼肠孤病毒科、正呼肠孤病毒、环状病毒、轮状病毒、质型多角体病毒、斐济病毒、植物呼肠孤病毒、水稻病毒、逆转录病毒科、哺乳动物B型逆转录病毒、哺乳动物C型逆转录病毒、禽类C型逆转录病毒、D型逆转录病毒组、BLV-HTLV逆转录病毒、慢病毒、人类免疫缺陷病毒1、人类免疫缺陷病毒2、HTLV-I和HTLV-II病毒、SARS冠状病毒、单纯疱疹E病毒、埃-巴二氏病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒(HCV、HAV、HBV、HDV、HEV)、刚地弓形虫病毒、梅毒密螺旋体病毒、人类嗜T淋巴细胞病毒、脑炎病毒、西尼罗河病毒、登革热病毒、水痘带状疱疹病毒、麻疹、腮腺炎、德国麻疹、泡沫病毒、黄病毒科、丙型肝炎病毒、肝脱氧核糖核酸病毒科、乙型肝炎病毒、披膜病毒科、α病毒辛德毕斯病毒、风疹病毒、德国麻疹病毒、弹状病毒科、水疱病毒、狂犬病毒、短暂热病毒、质型弹状病毒、核型弹状病毒、沙粒病毒科、沙粒病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒、伊派病毒、拉沙病毒、冠状病毒科、冠状病毒或环曲病毒。本发明进一步提供了用于治疗或预防个体的病毒感染的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物或它们的组合用于制造供治疗或预防个体的病毒感染的药剂的用途。病毒可以选自:流感病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、衣原体、腺病毒科、哺乳动物腺病毒、禽腺病毒、疱疹病毒科、单纯疱疹病毒1、单纯疱疹病毒2、单纯疱疹病毒5、单纯疱疹病毒6、光滑病毒科、光滑病毒、MS2期肠道菌、异光滑病毒、痘病毒科、脊椎动物痘病毒亚科、副痘病毒、禽痘病毒、羊痘病毒、兔痘病毒、猪痘病毒、软疣痘病毒、昆虫痘病毒亚科、乳多空病毒科、多瘤病毒、乳头瘤病毒、副粘液病毒科、副粘液病毒、副流感病毒1、移动病毒、麻疹病毒、鲁比拉病毒、腮腺炎病毒、肺病毒科、肺病毒、偏肺病毒、禽肺病毒、人类间质肺炎病毒、微小核糖核酸病毒科、肠病毒、鼻病毒、肝病毒、人类甲型肝炎病毒、心病毒、口蹄疫病毒、呼肠孤病毒科、正呼肠孤病毒、环状病毒、轮状病毒、质型多角体病毒、斐济病毒、植物呼肠孤病毒、水稻病毒、逆转录病毒科、哺乳动物B型逆转录病毒、哺乳动物C型逆转录病毒、禽类C型逆转录病毒、D型逆转录病毒组、BLV-HTLV逆转录病毒、慢病毒、人类免疫缺陷病毒1、人类免疫缺陷病毒2、HTLV-I和HTLV-II病毒、SARS冠状病毒、单纯疱疹E病毒、埃-巴二氏病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒(HCV、HAV、HBV、HDV、HEV)、刚地弓形虫病毒、梅毒密螺旋体病毒、人类嗜T淋巴细胞病毒、脑炎病毒、西尼罗河病毒、登革热病毒、水痘带状疱疹病毒、麻疹、腮腺炎、德国麻疹、泡沫病毒、黄病毒科、丙型肝炎病毒、肝脱氧核糖核酸病毒科、乙型肝炎病毒、披膜病毒科、α病毒辛德毕斯病毒、风疹病毒、德国麻疹病毒、弹状病毒科、水疱病毒、狂犬病毒、短暂热病毒、质型弹状病毒、核型弹状病毒、沙粒病毒科、沙粒病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒、伊派病毒、拉沙病毒、冠状病毒科、冠状病毒或环曲病毒。

[0392] 在一些方面,本发明涉及一种中和HIV感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。在另一个方面,本发明涉及

一种中和HIV感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了用于治疗或预防个体的癌症的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物或它们的组合用于制造供治疗或预防个体的癌症的药剂的用途。在一些方面,本发明涉及一种治疗或预防HIV感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。在另一个方面,本发明涉及一种治疗或预防HIV感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了用于治疗或预防个体的癌症的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物或它们的组合用于制造供治疗或预防个体的癌症的药剂的用途。

[0393] 在一些方面,本发明涉及一种治疗或预防获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。在另一个方面,本发明涉及一种治疗或预防AIDS的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了用于治疗或预防个体的AIDS的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物或它们的组合用于制造供治疗或预防个体的AIDS的药剂的用途。

[0394] AIDS相关复合征(ARC)是HIV感染的初期,其呈现某些症状,包括但不限于低烧、无法解释的体重减轻、腹泻、HIV相关机会性感染和全身性淋巴腺病。在一些方面,本发明涉及一种治疗或预防ARC的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。在另一个方面,本发明涉及一种治疗或预防ARC的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了用于治疗或预防个体的ARC的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽

复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物或它们的组合用于制造供治疗或预防个体的ARC的药剂的用途。

[0395] HIV相关机会性感染是在HIV感染的个体中发生较频繁和/或较严重的疾病,原因在于其免疫系统受损。HIV相关机会性感染的实例包括但不限于念珠菌病、侵袭性子宫颈癌、球霉菌病、隐球菌病、隐孢子虫病(Crypto)、等孢子虫病、巨细胞病毒(CMV)感染、脑病变、单纯疱疹病毒(HSV)感染、组织浆菌病、卡波西氏肉瘤(Kaposi'ssarcoma,KS)、淋巴瘤、肺结核、鸟型分枝杆菌(MAC)、肺囊虫肺炎(PCP)、肺炎、进行性多病灶脑白质病、沙门氏菌败血症、弓虫病,或消瘦综合征。

[0396] 在一些方面,本发明涉及一种治疗或预防HIV相关机会性感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。在另一个方面,本发明涉及一种治疗或预防HIV相关机会性感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、CAR、细胞或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了用于治疗或预防个体的HIV相关机会性感染的本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物,或它们的组合。本发明进一步提供了本文所描述的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物(例如抗体或其抗原结合片段)、多肽、多核苷酸、载体、细胞、CAR或药物组合物或它们的组合用于制造供治疗或预防个体的HIV相关机会性感染的药剂的用途。

[0397] 在本文所公开的任一种方法的一些方面,HIV是HIV-1或HIV-2。

[0398] 与本发明的方面相关的条项:

[0399] 1.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽和第二多肽;

[0400] 其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0401] VL1-VL2-VH2-VH1;

[0402] VH1-VH2-VL2-VL1;

[0403] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;或

[0404] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

[0405] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0406] VL3-VH3;

[0407] VH3-VL3;

[0408] VL3-L4-VH3;或

[0409] VH3-L4-VL3;

[0410] 其中:

[0411] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[0412] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[0413] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[0414] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[0415] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[0416] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;并且

[0417] L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。

[0418] 2.如第1项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0419] VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

[0420] VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

[0421] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

[0422] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

[0423] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或

[0424] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

[0425] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0426] VL3-VH3-Fc;

[0427] VH3-VL3-Fc;

[0428] VL3-L5-VH3-Fc;

[0429] VH3-L5-VL3-Fc;

[0430] VL3-L5-VH3-L6-Fc;或

[0431] VH3-L5-VL3-L6-Fc;

[0432] 其中:

[0433] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[0434] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[0435] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[0436] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[0437] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[0438] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[0439] Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

[0440] L1、L2、L3、L4、L5和L6是氨基酸接头。

[0441] 3.如第1项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0442] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

[0443] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

[0444] VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

[0445] VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

[0446] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

[0447] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

[0448] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

[0449] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

[0450] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

[0451] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

[0452] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

[0453] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

[0454] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;

[0455] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;

[0456] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;或

[0457] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;

[0458] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0459] VL3-VH3-CH1;

[0460] VH3-VL3-CH1;

[0461] VL3-VH3-CL;

[0462] VH3-VL3-CL;

[0463] VL3-VH3-CH1-CL;

[0464] VH3-VL3-CH1-CL;

[0465] VL3-VH3-CL-CH1;

[0466] VH3-VL3-CL-CH1;

[0467] VL3-CL-VH3-CH1;

[0468] VL3-CH1-VH3-CL;

[0469] VH3-CH1-VL3-CL;

[0470] VH3-CL-VL3-CH1;

[0471] VL3-L6-VH3-L7-CH1;

[0472] VH3-L6-VL3-L7-CH1;

[0473] VL3-L6-VH3-L7-CL;

[0474] VH3-L6-VL3-L7-CL;

[0475] VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL;

[0476] VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL;

[0477] VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1;

[0478] VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1;

[0479] VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1;

[0480] VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL;

[0481] VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL;

[0482] VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1;

[0483] VL3-VH3-L6-CH1-CL;

[0484] VH3-VL3-L6-CH1-CL;

[0485] VL3-VH3-L6-CL-CH1;

[0486] VH3-VL3-L6-CL-CH1;

[0487] VL3-CL-L6-VH3-CH1;

[0488] VL3-CH1-L6-VH3-CL;

[0489] VH3-CH1-L6-VL3-CL;或

[0490] VH3-CL-L6-VL3-CH1;

[0491] 其中：

[0492] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区；

[0493] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区；

[0494] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区；

[0495] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区；

[0496] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区；

[0497] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区；

[0498] CH1是免疫球蛋白重链恒定区1；

[0499] CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

[0500] L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。

[0501] 4.如第1项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构：

[0502] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc；

[0503] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc；

[0504] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc；

[0505] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc；

[0506] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc；

[0507] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc；

[0508] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc；

[0509] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc；

[0510] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc；

[0511] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc；

[0512] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc；

[0513] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc；

[0514] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc；

[0515] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc；

[0516] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;或

[0517] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc；

[0518] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构：

[0519] VL3-VH3-CH1-Fc；

[0520] VH3-VL3-CH1-Fc；

[0521] VL3-VH3-CL-Fc；

[0522] VH3-VL3-CL-Fc；

[0523] VL3-VH3-CH1-CL-Fc；

[0524] VH3-VL3-CH1-CL-Fc；

[0525] VL3-VH3-CL-CH1-Fc；

[0526] VH3-VL3-CL-CH1-Fc；

[0527] VL3-CL-VH3-CH1-Fc；

[0528] VL3-CH1-VH3-CL-Fc；

[0529] VH3-CH1-VL3-CL-Fc;

[0530] VH3-CL-VL3-CH1-Fc;

[0531] VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc;

[0532] VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc;

[0533] VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc;

[0534] VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc;

[0535] VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc;

[0536] VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc;

[0537] VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc;

[0538] VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc;

[0539] VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc;

[0540] VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc;

[0541] VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc;

[0542] VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc;

[0543] VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc;

[0544] VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc;

[0545] VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc;

[0546] VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc;

[0547] VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc;

[0548] VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc;

[0549] VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc;或

[0550] VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc;

[0551] 其中:

[0552] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[0553] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[0554] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[0555] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[0556] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[0557] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[0558] Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

[0559] CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

[0560] CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

[0561] L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。

[0562] 5.如第1项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0563] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

[0564] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

[0565] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

[0566] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;

[0567] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

[0568] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

[0569] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

[0570] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;

[0571] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;

[0572] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;

[0573] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;

[0574] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

[0575] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

[0576] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

[0577] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

[0578] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

[0579] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

[0580] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc;

[0581] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc;

[0582] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc;

[0583] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;

[0584] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;

[0585] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;或

[0586] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;

[0587] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0588] VL3-VH3-CH1-Fc;

[0589] VH3-VL3-CH1-Fc;

[0590] VL3-VH3-CL-Fc;

[0591] VH3-VL3-CL-Fc;

[0592] VL3-VH3-CH1-CL-Fc;

[0593] VH3-VL3-CH1-CL-Fc;

[0594] VL3-VH3-CL-CH1-Fc;

[0595] VH3-VL3-CL-CH1-Fc;

[0596] VL3-CL-VH3-CH1-Fc;

[0597] VL3-CH1-VH3-CL-Fc;

[0598] VH3-CH1-VL3-CL-Fc;

[0599] VH3-CL-VL3-CH1-Fc;

[0600] VL3-L7-VH3-L8-CH1-Fc;

[0601] VH3-L7-VL3-L8-CH1-Fc;

[0602] VL3-L7-VH3-L8-CL-Fc;

[0603] VH3-L7-VL3-L8-CL-Fc;

[0604] VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-Fc;

[0605] VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-Fc;

[0606] VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-Fc;

[0607] VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-Fc;

[0608] VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-Fc;

[0609] VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-Fc;

[0610] VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-Fc;

[0611] VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-Fc;

[0612] VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc;

[0613] VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc;

[0614] VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc;

[0615] VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc;

[0616] VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-L10-Fc;

[0617] VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-L10-Fc;

[0618] VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-L10-Fc;

[0619] VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-L10-Fc;

[0620] VL3-VH3-L7-CH1-CL-Fc;

[0621] VH3-VL3-L7-CH1-CL-Fc;

[0622] VL3-VH3-L7-CL-CH1-Fc;

[0623] VH3-VL3-L7-CL-CH1-Fc;

[0624] VL3-CL-L7-VH3-CH1-Fc;

[0625] VL3-CH1-L7-VH3-CL-Fc;

[0626] VH3-CH1-L7-VL3-CL-Fc;或

[0627] VH3-CL-L7-VL3-CH1-Fc;其中:

[0628] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9和L10是氨基酸接头。

[0629] 6.如第1项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0630] VL1-VL2-VH2-VH1;

[0631] VH1-VH2-VL2-VL1;

[0632] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;

[0633] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

[0634] VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

[0635] VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

[0636] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

[0637] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

[0638] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

[0639] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

[0640] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

[0641] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

[0642] VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

[0643] VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

[0644] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

[0645] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

[0646] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

[0647] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

[0648] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

[0649] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

[0650] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

[0651] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

[0652] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;

[0653] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;

[0654] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;

[0655] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;

[0656] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

[0657] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

[0658] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

[0659] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;

[0660] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

[0661] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

[0662] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

[0663] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;

[0664] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;

[0665] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;

[0666] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;

[0667] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

[0668] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

[0669] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

[0670] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;或

[0671] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

[0672] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0673] VL3-VH3;

[0674] VH3-VL3;

[0675] VL3-L4-VH3;

[0676] VH3-L4-VL3;

[0677] VL3-VH3-Fc;

[0678] VH3-VL3-Fc;

[0679] VL3-L4-VH3-Fc;

[0680] VH3-L4-VL3-Fc;

[0681] VL3-VH3-CH1;

[0682] VH3-VL3-CH1;

[0683] VL3-VH3-CL;

[0684] VH3-VL3-CL;

[0685] VL3-VH3-CH1-CL;

[0686] VH3-VL3-CH1-CL;

[0687] VL3-VH3-CL-CH1;

[0688] VH3-VL3-CL-CH1;

[0689] VL3-CL-VH3-CH1;

[0690] VL3-CH1-VH3-CL;

[0691] VH3-CH1-VL3-CL;

[0692] VH3-CL-VL3-CH1;

[0693] VL3-L6-VH3-L7-CH1;

[0694] VH3-L6-VL3-L7-CH1;

[0695] VL3-L6-VH3-L7-CL;

[0696] VH3-L6-VL3-L7-CL;

[0697] VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL;

[0698] VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL;

[0699] VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1;

[0700] VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1;

[0701] VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1;

[0702] VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL;

[0703] VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL;

[0704] VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1;

[0705] VL3-VH3-L6-CH1-CL;

[0706] VH3-VL3-L6-CH1-CL;

[0707] VL3-VH3-L6-CL-CH1;

[0708] VH3-VL3-L6-CL-CH1;

[0709] VL3-CL-L6-VH3-CH1;

[0710] VL3-CH1-L6-VH3-CL;

[0711] VH3-CH1-L6-VL3-CL;

[0712] VH3-CL-L6-VL3-CH1;

[0713] VL3-VH3-CH1-Fc;

[0714] VH3-VL3-CH1-Fc;

[0715] VL3-VH3-CL-Fc;

[0716] VH3-VL3-CL-Fc;

[0717] VL3-VH3-CH1-CL-Fc;

[0718] VH3-VL3-CH1-CL-Fc;

[0719] VL3-VH3-CL-CH1-Fc;

[0720] VH3-VL3-CL-CH1-Fc;

[0721] VL3-CL-VH3-CH1-Fc;

[0722] VL3-CH1-VH3-CL-Fc;

[0723] VH3-CH1-VL3-CL-Fc;

[0724] VH3-CL-VL3-CH1-Fc;

[0725] VL3-L6-VH3-L7-CH1-Fc;

[0726] VH3-L6-VL3-L7-CH1-Fc;

[0727] VL3-L6-VH3-L7-CL-Fc;

[0728] VH3-L6-VL3-L7-CL-Fc;

[0729] VL3-L6-VH3-L7-CH1-L8-CL-Fc;

[0730] VH3-L6-VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc;

[0731] VL3-L6-VH3-L7-CL-L8-CH1-Fc;

[0732] VH3-L6-VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc;

[0733] VL3-L6-CL-L7-VH3-L8-CH1-Fc;

[0734] VL3-L6-CH1-L7-VH3-L8-CL-Fc;

[0735] VH3-L6-CH1-L7-VL3-L8-CL-Fc;

[0736] VH3-L6-CL-L7-VL3-L8-CH1-Fc;

[0737] VL3-VH3-L6-CH1-CL-Fc;

[0738] VH3-VL3-L6-CH1-CL-Fc;

[0739] VL3-VH3-L6-CL-CH1-Fc;

[0740] VH3-VL3-L6-CL-CH1-Fc;

[0741] VL3-CL-L6-VH3-CH1-Fc;

[0742] VL3-CH1-L6-VH3-CL-Fc;

[0743] VH3-CH1-L6-VL3-CL-Fc;或

[0744] VH3-CL-L6-VL3-CH1-Fc;

[0745] 其中:

[0746] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[0747] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[0748] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[0749] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[0750] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[0751] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[0752] Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

[0753] CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

[0754] CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

[0755] L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7和L8是氨基酸接头。

[0756] 7.如第1项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0757] VL1-VL2-VH2-VH1;

[0758] VH1-VH2-VL2-VL1;

[0759] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;

[0760] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

[0761] VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

[0762] VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

[0763] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

[0764] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

[0765] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

[0766] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

[0767] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

[0768] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

[0769] VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

[0770] VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

[0771] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

[0772] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

[0773] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

[0774] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

[0775] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

[0776] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

[0777] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

[0778] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

[0779] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;

[0780] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;

[0781] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;

[0782] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;

[0783] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

[0784] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

[0785] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

[0786] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;

[0787] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

[0788] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

[0789] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

[0790] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;

[0791] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;

[0792] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;

[0793] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;

[0794] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

[0795] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

[0796] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

[0797] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

[0798] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

[0799] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

[0800] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc;

[0801] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc;

[0802] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc;

[0803] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;

[0804] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;

[0805] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;或

[0806] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;

[0807] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0808] VL3-VH3;

[0809] VH3-VL3;

[0810] VL3-L4-VH3;

[0811] VH3-L4-VL3;

[0812] VL3-VH3-Fc;

[0813] VH3-VL3-Fc;

[0814] VL3-L4-VH3-Fc;

[0815] VH3-L4-VL3-Fc;

[0816] VL3-VH3-CH1;

[0817] VH3-VL3-CH1;

[0818] VL3-VH3-CL;

[0819] VH3-VL3-CL;

[0820] VL3-VH3-CH1-CL;

[0821] VH3-VL3-CH1-CL;

[0822] VL3-VH3-CL-CH1;

[0823] VH3-VL3-CL-CH1;

[0824] VL3-CL-VH3-CH1;

[0825] VL3-CH1-VH3-CL;

[0826] VH3-CH1-VL3-CL;

[0827] VH3-CL-VL3-CH1;

[0828] VL3-L7-VH3-L8-CH1;

[0829] VH3-L7-VL3-L8-CH1;

[0830] VL3-L7-VH3-L8-CL;

[0831] VH3-L7-VL3-L8-CL;

[0832] VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL;

[0833] VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL;

[0834] VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1;

[0835] VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1;

[0836] VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1;

[0837] VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL;

[0838] VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL;

[0839] VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1;

[0840] VL3-VH3-L7-CH1-CL;

[0841] VH3-VL3-L7-CH1-CL;

[0842] VL3-VH3-L7-CL-CH1;

[0843] VH3-VL3-L7-CL-CH1;

[0844] VL3-CL-L7-VH3-CH1;

[0845] VL3-CH1-L7-VH3-CL;

[0846] VH3-CH1-L7-VL3-CL;

[0847] VH3-CL-L7-VL3-CH1;

[0848] VL3-VH3-CH1-Fc;

[0849] VH3-VL3-CH1-Fc;

[0850] VL3-VH3-CL-Fc;

[0851] VH3-VL3-CL-Fc;

[0852] VL3-VH3-CH1-CL-Fc;

[0853] VH3-VL3-CH1-CL-Fc;

[0854] VL3-VH3-CL-CH1-Fc;

[0855] VH3-VL3-CL-CH1-Fc;

[0856] VL3-CL-VH3-CH1-Fc;

[0857] VL3-CH1-VH3-CL-Fc;

[0858] VH3-CH1-VL3-CL-Fc;

[0859] VH3-CL-VL3-CH1-Fc;

[0860] VL3-L7-VH3-L8-CH1-Fc;

[0861] VH3-L7-VL3-L8-CH1-Fc;

[0862] VL3-L7-VH3-L8-CL-Fc;

[0863] VH3-L7-VL3-L8-CL-Fc;

[0864] VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-Fc;

[0865] VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-Fc;

[0866] VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-Fc;

[0867] VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-Fc;

[0868] VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-Fc;

[0869] VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-Fc;

[0870] VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-Fc;

[0871] VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-Fc;

[0872] VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-Fc;

[0873] VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-Fc;

[0874] VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-Fc;

[0875] VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-Fc;

[0876] VL3-L7-VH3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc;

[0877] VH3-L7-VL3-L8-CH1-L9-CL-L10-Fc;

[0878] VL3-L7-VH3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc;

[0879] VH3-L7-VL3-L8-CL-L9-CH1-L10-Fc;

[0880] VL3-L7-CL-L8-VH3-L9-CH1-L10-Fc;

[0881] VL3-L7-CH1-L8-VH3-L9-CL-L10-Fc;

[0882] VH3-L7-CH1-L8-VL3-L9-CL-L10-Fc;

[0883] VH3-L7-CL-L8-VL3-L9-CH1-L10-Fc;

[0884] VL3-VH3-L7-CH1-CL-Fc;

[0885] VH3-VL3-L7-CH1-CL-Fc;

[0886] VL3-VH3-L7-CL-CH1-Fc;

[0887] VH3-VL3-L7-CL-CH1-Fc;

[0888] VL3-CL-L7-VH3-CH1-Fc;

[0889] VL3-CH1-L7-VH3-CL-Fc;

[0890] VH3-CH1-L7-VL3-CL-Fc;或

[0891] VH3-CL-L7-VL3-CH1-Fc;

[0892] 其中:

[0893] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[0894] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[0895] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[0896] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[0897] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[0898] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[0899] Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

[0900] CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

[0901] CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

[0902] L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9和L10是氨基酸接头。

[0903] 8.一种抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含第一多肽、第二多肽和第三多肽;

[0904] 其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0905] VL1-VL2-VH2-VH1;

[0906] VH1-VH2-VL2-VL1;

[0907] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;或

[0908] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

[0909] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0910] VL3;

[0911] 其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

[0912] VH3;

[0913] 其中:

[0914] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[0915] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[0916] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[0917] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[0918] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[0919] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;并且

[0920] L1、L2和L3是氨基酸接头。

[0921] 9.如第8项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0922] VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

[0923] VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

[0924] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

[0925] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

[0926] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或

[0927] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

[0928] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0929] VL3;或

[0930] VL3-L1;

[0931] 其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

[0932] VH3-Fc;或

[0933] VH3-L1-Fc;

[0934] 其中:

[0935] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[0936] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[0937] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[0938] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[0939] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[0940] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[0941] Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

[0942] L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。

[0943] 10.如第8项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0944] VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

[0945] VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

[0946] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

[0947] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

[0948] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或

[0949] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

[0950] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0951] VL3;或

[0952] VL3-L5;

[0953] 其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

[0954] VH3-Fc;或

[0955] VH3-L6-Fc;

[0956] 其中:

[0957] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[0958] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[0959] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[0960] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[0961] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[0962] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[0963] Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

[0964] L1、L2、L3、L4、L5和L6是氨基酸接头。

[0965] 11.如第8项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0966] VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

[0967] VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

[0968] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

[0969] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

[0970] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或

[0971] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

[0972] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0973] VL3-Fc;或

[0974] VL3-L1-Fc;

[0975] 其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

[0976] VH3;或

[0977] VH3-L1;

[0978] 其中:

[0979] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[0980] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[0981] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[0982] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[0983] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[0984] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[0985] Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

[0986] L1、L2、L3和L4是氨基酸接头。

[0987] 12.如第8项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[0988] VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

[0989] VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

[0990] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

[0991] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

[0992] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;或

[0993] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

[0994] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[0995] VL3-Fc;或

[0996] VL3-L5-Fc;

[0997] 其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

[0998] VH3;或

[0999] VH3-L6;

[1000] 其中:

[1001] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[1002] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[1003] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[1004] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[1005] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[1006] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[1007] Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;并且

[1008] L1、L2、L3、L4、L5和L6是氨基酸接头。

[1009] 13.如第8项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[1010] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

[1011] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

[1012] VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

[1013] VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

[1014] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

[1015] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

[1016] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

[1017] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

[1018] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

[1019] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

[1020] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

[1021] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

[1022] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;

[1023] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;

[1024] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;或

[1025] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;

[1026] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[1027] VL3-CH1;

[1028] VL3-CL;

[1029] VL3-L1-CH1;或

[1030] VL3-L1-CL;

[1031] 其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

[1032] VH3-CH1;

[1033] VH3-CL;

[1034] VH3-L1-CH1;或

[1035] VH3-L1-CL;

[1036] 其中:

[1037] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[1038] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[1039] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[1040] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[1041] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[1042] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[1043] CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

[1044] CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

[1045] L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。

[1046] 14.如第8项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[1047] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

[1048] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

[1049] VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

[1050] VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

[1051] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

[1052] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

[1053] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

[1054] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

[1055] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

[1056] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

[1057] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

[1058] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

[1059] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;

[1060] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;

[1061] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;或

[1062] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;

[1063] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[1064] VL3-CH1;

[1065] VL3-CL;

[1066] VL3-L6-CH1;或

[1067] VL3-L6-CL;

[1068] 其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

[1069] VH3-CH1;

[1070] VH3-CL;

[1071] VH3-L7-CH1;或

[1072] VH3-L7-CL;

[1073] 其中:

[1074] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[1075] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[1076] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[1077] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[1078] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[1079] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[1080] CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

[1081] CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

[1082] L1、L2、L3、L4、L5、L6和L7是氨基酸接头。

[1083] 15.如第8项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[1084] VL1-VL2-VH2-VH1;

[1085] VH1-VH2-VL2-VL1;

[1086] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;

[1087] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

[1088] VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

[1089] VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

[1090] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

[1091] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

[1092] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

[1093] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

[1094] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

[1095] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

[1096] VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

[1097] VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

[1098] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

[1099] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

[1100] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

[1101] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

[1102] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

[1103] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

[1104] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

[1105] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

[1106] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;

[1107] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;

[1108] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;

[1109] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;

[1110] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

[1111] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

[1112] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

[1113] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;

[1114] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

[1115] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

[1116] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

[1117] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;

[1118] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;

[1119] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;

[1120] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;

[1121] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

[1122] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

[1123] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

[1124] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;或

[1125] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

[1126] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[1127] VL3;

[1128] VL3-Fc;

[1129] VL3-CH1;

[1130] VL3-CL;

[1131] VL3-CH1-CL;

[1132] VL3-CL-CH1;

[1133] VL3-CH1-Fc;

[1134] VL3-CL-Fc;

[1135] VL3-CH1-CL-Fc;

[1136] VL3-CL-CH1-Fc;

[1137] VL3-L1-Fc;

[1138] VL3-L1-CH1;

[1139] VL3-L1-CL;

[1140] VL3-L1-CH1-L2-CL;

[1141] VL3-L1-CL-L2-CH1;

[1142] VL3-L1-CH1-L2-Fc;

[1143] VL3-L1-CL-L2-Fc;

[1144] VL3-L1-CH1-L2-CL-Fc;或

[1145] VL3-L1-CL-L2-CH1-Fc;

[1146] 其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

[1147] VH3;

[1148] VH3-Fc;

[1149] VH3-CH1;

[1150] VH3-CL;

[1151] VH3-CH1-CL;

[1152] VH3-CL-CH1;

[1153] VH3-CH1-Fc;

[1154] VH3-CL-Fc;

[1155] VH3-CH1-CL-Fc;

[1156] VH3-CL-CH1-Fc;

[1157] VH3-L1-Fc;

[1158] VH3-L1-CH1;

[1159] VH3-L1-CL;

[1160] VH3-L1-CH1-L2-CL;

[1161] VH3-L1-CL-L2-CH1;

[1162] VH3-L1-CH1-L2-Fc;

[1163] VH3-L1-CL-L2-Fc;

[1164] VH3-L1-CH1-L2-CL-Fc;或

[1165] VH3-L1-CL-L2-CH1-Fc;

[1166] 其中:

[1167] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[1168] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[1169] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[1170] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[1171] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[1172] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[1173] Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

[1174] CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

[1175] CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

[1176] L1、L2、L3、L4和L5是氨基酸接头。

[1177] 16.如第8项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述第一多肽具有由以下表示的结构:

[1178] VL1-VL2-VH2-VH1;

[1179] VH1-VH2-VL2-VL1;

[1180] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1;

[1181] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1;

[1182] VL1-VL2-VH2-VH1-Fc;

[1183] VH1-VH2-VL2-VL1-Fc;

[1184] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-Fc;

[1185] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-Fc;

[1186] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-Fc;

[1187] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-Fc;

[1188] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1;

[1189] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1;

[1190] VL1-VL2-VH2-VH1-CL;

[1191] VH1-VH2-VL2-VL1-CL;

[1192] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL;

[1193] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL;

[1194] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1;

[1195] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1;

[1196] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1;

[1197] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1;

[1198] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL;

[1199] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL;

[1200] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL;

[1201] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL;

[1202] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1;

[1203] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1;

[1204] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-Fc;

[1205] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-Fc;

[1206] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-Fc;

[1207] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-Fc;

[1208] VL1-VL2-VH2-VH1-CH1-CL-Fc;

[1209] VH1-VH2-VL2-VL1-CH1-CL-Fc;

[1210] VL1-VL2-VH2-VH1-CL-CH1-Fc;

[1211] VH1-VH2-VL2-VL1-CL-CH1-Fc;

[1212] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-Fc;

[1213] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-Fc;

[1214] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-Fc;

[1215] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-Fc;

[1216] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

[1217] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-Fc;

[1218] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

[1219] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-Fc;

[1220] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-Fc;

[1221] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-Fc;

[1222] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-Fc;

[1223] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-Fc;

[1224] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;

[1225] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CH1-L5-CL-L6-Fc;

[1226] VL1-L1-VL2-L2-VH2-L3-VH1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;或

[1227] VH1-L1-VH2-L2-VL2-L3-VL1-L4-CL-L5-CH1-L6-Fc;

[1228] 其中所述第二多肽具有由以下表示的结构:

[1229] VL3;

[1230] VL3-Fc;

[1231] VL3-CH1;

[1232] VL3-CL;

[1233] VL3-CH1-CL;

[1234] VL3-CL-CH1;

[1235] VL3-CH1-Fc;

[1236] VL3-CL-Fc;

[1237] VL3-CH1-CL-Fc;

[1238] VL3-CL-CH1-Fc;

[1239] VL3-L7-Fc;

[1240] VL3-L7-CH1;

[1241] VL3-L7-CL;

[1242] VL3-L7-CH1-L8-CL;

[1243] VL3-L7-CL-L8-CH1;

[1244] VL3-L7-CH1-L8-Fc;

[1245] VL3-L7-CL-L8-Fc;

[1246] VL3-L7-CH1-L8-CL-Fc;

[1247] VL3-L7-CL-L8-CH1-Fc;

[1248] VL3-L7-CH1-L8-CL-L9-Fc;或

[1249] VL3-L7-CL-L8-CH1-L9-Fc;

[1250] 其中所述第三多肽具有由以下表示的结构:

[1251] VH3;

[1252] VH3-Fc;

[1253] VH3-CH1;

[1254] VH3-CL;

[1255] VH3-CH1-CL;

[1256] VH3-CL-CH1;

[1257] VH3-CH1-Fc;

[1258] VH3-CL-Fc;

[1259] VH3-CH1-CL-Fc;

[1260] VH3-CL-CH1-Fc;

[1261] VH3-L10-Fc;

[1262] VH3-L10-CH1;

[1263] VH3-L10-CL;

[1264] VH3-L10-CH1-L11-CL;

[1265] VH3-L10-CL-L11-CH1;

[1266] VH3-L10-CH1-L11-Fc;

[1267] VH3-L10-CL-L11-Fc;

[1268] VH3-L10-CH1-L11-CL-Fc;

[1269] VH3-L10-CL-L11-CH1-Fc;

[1270] VH3-L10-CH1-L11-CL-L12-Fc;或

[1271] VH3-L10-CL-L11-CH1-L12-Fc;

[1272] 其中:

[1273] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区;

[1274] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区;

[1275] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区;

[1276] VH1是第一免疫球蛋白重链可变区;

[1277] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区;

[1278] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区;

[1279] Fc是包含免疫球蛋白重链恒定区2(CH2)、免疫球蛋白重链恒定区3(CH3)和任选的免疫球蛋白铰链的区域;

[1280] CH1是免疫球蛋白重链恒定区1;

[1281] CL是免疫球蛋白轻链恒定区;并且

[1282] L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11和L12是氨基酸接头。

[1283] 17.如第1项至第16项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中VL1、VL2、VL2、

VH1、VH2和/或VH3特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位：A2AR、APRIL、ATPDase、BAFF、BAFFR、BCMA、BlyS、BTK、BTLA、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、B7H4、B7H5、B7H6、B7H7、B7RP1、B7-4、C3、C5、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL15、CCL17、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25 CCR3、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD24、CD27、CD28、CD38、CD39、CD40、CD40L、CD47、CD52、CD70、CD80、CD86、CD123、CD133、CD137、CD137L、CD160、CD272、CEACAM5、CLEC9、CLEC91、CRTH2、CSF-1、CSF-2、CSF-3、CXCL1、CXCL2、CXCL4、CXCL12、CXCL13、CXCR3、cMet、CTLA4、DLL3、DNGR-1、E-钙粘蛋白、EGFR、ENTPD1、EpCAM、FCER1、FCER1A、FCER2、FGFR、FLAP、FOLH1、Gi24、GITR、GITRL、GPR5、HER2、HER3、ICOSL、ICOS、HHLA2、HMGB1、HVEM、IDO、IFNa、IgE、IGF1R、IL2Rβ、IL1、ILIA、IL1B、IL1F10、IL2、IL4、IL4Ra、IL5、IL5R、IL6、IL7、IL7Ra、IL8、IL9、IL9R、IL10、rhIL10、IL12、IL13、IL13Ral、IL13Ra2、IL15、IL17、IL17Rb、IL18、IL22、IL23、IL25、IL7、IL33、IL35、ITGB4、ITK、KIR、LAG3、LAMP1、瘦素、LPFS2、II类MHC、MUC-1、MUC-16、NCR3LG1、NKG2D、NKp46、NTPDase-1、OX40、OX40L、PD-1、PD-L1、PD-L2、PROM1、S152、SIRPα、SISP1、SLC、SPG64、ST2、STEAP1、STEAP2、Syk激酶、STEAP1、TROP2、TACI、TDO、T14、TIGIT、TIM3、TLR、TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、TMEF1、TNFa、TNFRSF7、Tp55、TREM1、TSLP、TSLPR、TWEAK、VEGF、VISTA、Vstm3、WUCAM、DLL4、TGFβ、GP100、GPRC5D、CD30和CD16A。

[1284] 18.如第17项所述的抗原结合多肽复合物,其中：

[1285] (i)VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD38；

[1286] (ii)VH1和VL1特异性结合至CD3,VH2和VL2特异性结合至CD28并且VH3和VL3特异性结合至CD19；

[1287] (iii)VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD38；

[1288] (iv)VH1和VL1特异性结合至CD28,VH2和VL2特异性结合至CD3并且VH3和VL3特异性结合至CD19。

[1289] 19.如第1项至第16项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物特异性结合至病毒肽、蛋白质、多肽或其片段,任选地其中VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3特异性结合至病毒肽、蛋白质、多肽或其片段的至少一种抗原上的至少一个表位。

[1290] 20.如第19项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述病毒肽、蛋白质、多肽或片段来自:流感病毒神经氨酸酶、流感病毒血球凝集素、人类呼吸道合胞病毒(RSV)-病毒蛋白、RSV F糖蛋白、RSV G糖蛋白、单纯疱疹病毒(HSV)病毒蛋白、单纯疱疹病毒糖蛋白gB、gC、gD和gE、衣原体MOMP和PorB抗原、登革热病毒的核心蛋白、基质蛋白或其它蛋白质、麻疹病毒血球凝集素、2型单纯疱疹病毒糖蛋白gB、脊髓灰白质炎病毒1VP1、HIV 1的包膜糖蛋白、乙型肝炎表面抗原、白喉毒素、链球菌24M表位、淋球菌菌毛蛋白、假狂犬病病毒g50(gpD)、假狂犬病病毒II(gpB)、假狂犬病病毒III(gpC)、假狂犬病病毒糖蛋白H、假狂犬病病毒糖蛋白E、传染性胃肠炎糖蛋白195、传染性胃肠炎基质蛋白、猪轮状病毒糖蛋白38、猪细小病毒衣壳蛋白、猪痢疾蛇形螺旋体保护性抗原、牛病毒腹泻糖蛋白55、新城鸡瘟病毒血球凝集素-神经氨酸酶、猪流感血球凝集素、猪流感神经氨酸酶、口蹄疫病毒、猪霍乱病毒、猪流感病毒、非洲猪瘟病毒、猪肺炎支原体、感染性牛鼻气管炎病毒、感染性牛鼻气管炎病毒糖蛋白

E、糖蛋白G、感染性喉气管炎病毒、感染性喉气管炎病毒糖蛋白G或糖蛋白I、拉克罗斯病毒糖蛋白、新生小牛腹泻病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒、庞塔托鲁病毒、鼠白血病病毒、小鼠乳腺肿瘤病毒、乙型肝炎病毒核心蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原或其片段或衍生物;马流感病毒或马疱疹病毒抗原,包括马A型流感病毒/Alaska 91神经氨酸酶、马A型流感病毒/Miami 63神经氨酸酶、马A型流感病毒/Kentucky 81神经氨酸酶、马1型疱疹病毒糖蛋白B和马1型疱疹病毒糖蛋白D;牛呼吸道合胞病毒或牛副流感病毒抗原、牛呼吸道合胞病毒附着蛋白(BRSV G)、牛呼吸道合胞病毒融合蛋白(BRSV F)、牛呼吸道合胞病毒核衣壳蛋白(BRSVN)、牛3型副流感病毒融合蛋白、牛3型副流感病毒血球凝集素神经氨酸酶、牛E型病毒腹泻病毒糖蛋白48和糖蛋白53、登革热病毒糖蛋白E或人类丙型肝炎病毒糖蛋白E1E2。

[1291] 21.如第1项至第16项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中VL1、VL2、VH1和/或VH2特异性结合至HIV蛋白;

[1292] 任选地其中VL1、VL2、VL3、VH1、VH2和/或VH3特异性结合至HIV蛋白。

[1293] 22.如第21项所述的抗原结合多肽复合物,其中VH1、VH2和VH3特异性结合至不同HIV蛋白,或结合至相同HIV蛋白上的不同表位;和/或其中VL1、VL2和VL3特异性结合至不同HIV蛋白,或结合至相同HIV蛋白上的不同表位。

[1294] 23.如第21项或第22项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述HIV蛋白是HIV包膜蛋白、HIV结构蛋白、HIV功能蛋白或HIV辅助蛋白。

[1295] 24.如第23项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述HIV包膜蛋白是HIV包膜糖蛋白(Env)、HIV包膜糖蛋白gp160、HIV包膜表面糖蛋白gp120或HIV跨膜包膜蛋白gp41。

[1296] 25.如第23项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述HIV结构蛋白是p17、p24、p7或p55。

[1297] 26.如第23项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述HIV功能性蛋白是p66、HIV-1蛋白酶(PR)或p31。

[1298] 27.如第23项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述HIV辅助蛋白是Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr或Vpu。

[1299] 28.如第21项至第27项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中VH1是第一免疫球蛋白重链可变区,所述第一免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

[1300] VH2是第二免疫球蛋白重链可变区,所述第二免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

[1301] VH3是第三免疫球蛋白重链可变区,所述第三免疫球蛋白重链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

[1302] VL1是第一免疫球蛋白轻链可变区,所述第一免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;

[1303] VL2是第二免疫球蛋白轻链可变区,所述第二免疫球蛋白轻链可变区特异性结合

至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu;和/或

[1304] VL3是第三免疫球蛋白轻链可变区,所述第三免疫球蛋白轻链可变区特异性结合至选自由以下组成的组的至少一种抗原上的至少一个表位:Env、gp160、gp120、gp41、p17、p24、p7、p55、p66、HIV-1蛋白酶、p31、Nef、Tat、Rev、Vif、Vpr和Vpu。

[1305] 29.如第21项至第28项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中VH1、VH2和VH3中的一者或多者包含与SEQ ID NO:327-330中的任一者具有至少90%同一性的氨基酸序列;任选地其中VH1、VH2和VH3中的一者或多者包含与SEQ ID NO:327-330中的任一者具有至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。

[1306] 30.如第21项至第29项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中VL1、VL2和VL3中的一者或多者包含与SEQ ID NO:331-334中的任一者具有至少90%同一性的氨基酸序列;任选地其中VL1、VL2和VL3中的一者或多者包含与SEQ ID NO:331-334中的任一者具有至少95%同一性或100%同一性的氨基酸序列。

[1307] 31.如第1项至第30项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述免疫球蛋白铰链包含上铰链区、中铰链区、下铰链区或它们的组合。

[1308] 32.如第1项至第31项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中接头L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11和/或L12具有约1个氨基酸至约50个氨基酸的长度。

[1309] 33.如第1项至第32项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中接头L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11和/或L12包含氨基酸序列g、a、gss、asg、ggssg、gsssgs、gtvaa、asggs、astgg、asggsg、ggsgggssgss、sggsgssggs、ggsggsgsgggsasgsg、ggsggsgsgggsasgsg、gggssgggsggsgsggsgs、ggggsggsgsgggsasgsg、gggssggsgsggsgsggsgs、sggssggsgsggsgsggsgssg、gsgssggggsggsgsggsgssg、ggggsgsggsgggssgggsgggsgggsgggsgggs、ggggsggggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggs、gggsgsgsggsgggssgggsgggsgggsgggsgggsssss、ggggsgsggsgggssgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsssgs、ggsgg、gsggsagsgsggggsasgsg、ggggs或gsggsggsgsggggsasgsg(SEQ ID NO:1-19和665-672)或与SEQ ID NO:1-19和665-672中的任一者具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的序列。

[1310] 34.如第1项至第33项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述氨基酸接头无免疫原性。

[1311] 35.如第1项至第34项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述氨基酸接头不含共同的T细胞表位。

[1312] 36.如第1项至第35项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述Fc区包含至少一个杵入臼修饰。

[1313] 37.如第36项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述抗原结合多肽复合物是IgG1或IgG4抗体并且所述杵入臼修饰包含:

[1314] (i)S354C和T366W的杵取代以及Y349C、T366S、L368A和Y407V的臼取代;

[1315] (ii)L234A、L235A和P239A的臼取代;

[1316] (iii)L234A和L235A的臼取代;

[1317] (iv)M428L和N433S的臼取代;

[1318] (v)M252Y、S254T和T256E的曰取代;或

[1319] (vi)它们的组合;

[1320] 所述修饰是基于EU编号方案。

[1321] 38.如第1项至第37项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述抗原结合多肽复合物还包含可检测标记。

[1322] 39.如第38项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述可检测标记选自由以下组成的组:放射性标记、化学发光标记、荧光标记、酶或肽标签,或它们的组合。

[1323] 40.如第1项至第39项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述抗原结合多肽复合物与剂缀合以形成抗体-药物缀合物。

[1324] 41.如第40项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述抗体-剂缀合物选自由以下组成的组:细胞毒性剂、免疫调节剂、显影剂、治疗蛋白或它们的组合。

[1325] 42.如第1项至第41项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述抗原结合多肽复合物还包含用于纯化、分离和/或检测的标签。

[1326] 43.如第42项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述标签是聚组氨酸标签、聚精氨酸标签、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、麦芽糖结合蛋白(MBP)、甲壳素结合蛋白(CBP)、链霉抗生物素蛋白标签、硫氧还原蛋白(TRX)、聚(NANP)、FLAG标签、ALFA标签、V5标签、Myc标签、血球凝集素(HA)标签、Spot标签、T7标签、NE标签或绿色荧光蛋白(GFP),或它们的组合。

[1327] 44.如第43项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述聚组氨酸标签由约4至约10个组氨酸残基组成。

[1328] 45.如第43项或第44项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述聚组氨酸标签由约8个组氨酸残基组成。

[1329] 46.如第42项至第45项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述标签位于所述抗原结合多肽的N端。

[1330] 47.如第42项至第45项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,其中所述标签位于所述抗原结合多肽的C端。

[1331] 48.如第1项至第47项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物以约10μM至约1pM的平衡解离常数(KD)结合至抗原。

[1332] 49.如第1项至第48项中任一项所述的抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物还包含效应功能突变。

[1333] 50.一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含第1项至第49项中任一项所定义的抗原结合多肽或第1项至第49项中任一项所述的抗原结合多肽复合物。

[1334] 51.如第50项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是IgG、IgM、IgE、IgA或IgD。

[1335] 52.如第51项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述IgG是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

[1336] 53.如第50项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段是Fab、scFab、Fab'、F(ab')2、Fv或scFv。

[1337] 54.如第50项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是人类或人源化抗体。

[1338] 55.一种多肽,所述多肽与SEQ ID NO:78-92中的任一者具有至少90%同一性、至

少95％同一性或100％同一性。

[1339] 56.一种多肽,所述多肽由与SEQ ID NO:93-107中的任一者具有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的多核苷酸编码。

[1340] 57.一种多核苷酸,所述多核苷酸编码第1项至第49项中任一项所定义的抗原结合多肽、第1项至第49项中任一项所述的抗原结合多肽复合物或第50项至第54项中任一项所述的抗体或抗原结合片段。

[1341] 58.如第57项所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸与SEQ IDNO:93-107中的任一者具有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性,任选地其中所述多核苷酸与SEQ ID NO:93-107中的任一者具有至少95％同一性或100％同一性。

[1342] 59.如第57项或第58项所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸编码与SEQ ID NO:78-92中的任一者具有至少90％同一性、至少95％同一性或100％同一性的多肽。

[1343] 60.一种载体,所述载体包含第57项至第59项中任一项所述的多核苷酸。

[1344] 61.一种宿主细胞,所述宿主细胞包含第57项至第59项中任一项所述的多核苷酸或第60项所述的载体。

[1345] 62.一种嵌合抗原受体(CAR),所述嵌合抗原受体包含第1项至第49项中任一项所定义的抗原结合多肽或第1项至第49项中任一项所述的抗原结合多肽复合物。

[1346] 63.一种免疫细胞,所述免疫细胞包含第62项所述的CAR。

[1347] 64.一种药物组合物,所述药物组合物包含(i)第1项至第49项中任一项所定义的抗原结合多肽或第1项至第49项中任一项所述的抗原结合多肽复合物、第50项至第54项中任一项所述的抗体或抗原结合片段、第55项或第56项所述的多肽、第57项至第59项中任一项所述的多核苷酸、第60项所述的载体、第61项所述的宿主细胞、第62项所述的CAR、第63项所述的免疫细胞或它们的组合;以及(ii)药学上可接受的载体。

[1348] 65.一种试剂盒,所述试剂盒包含第1项至第49项中任一项所定义的抗原结合多肽或第1项至第49项中任一项所述的抗原结合多肽复合物、第50项至第54项中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、第55项或第56项所述的多肽、第57项至第59项中任一项所述的多核苷酸、第60项所述的载体、第61项所述的宿主细胞、第62项所述的CAR、第63项所述的免疫细胞、第64项所述的药物组合物或它们的组合。

[1349] 66.如第1项至第49项中任一项所定义的抗原结合多肽、第1项至第49项中任一项所述的抗原结合多肽复合物、第50项至第54项中任一项所述的抗体或抗原结合片段、第55项或第56项所述的多肽、第57项至第59项中任一项所述的多核苷酸、第60项所述的载体、第61项所述的宿主细胞、第62项所述的CAR、第63项所述的免疫细胞、第64项所述的药物组合物或它们的组合,其用于治疗或预防有需要的受试者的疾病。

[1350] 67.如第66项使用的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或抗原结合片段、多肽、多核苷酸、载体、宿主细胞、CAR、免疫细胞或药物组合物,其中所述疾病是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、AIDS相关复合征(ARC)或HIV相关机会性感染,任选地其中所述抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物如第21项至第30项中的任一项所定义。

[1351] 68.如第67项使用的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或抗原结合片段、多肽、多核苷酸、载体、宿主细胞、CAR、免疫细胞或药物组合物,其中所述HIV是HIV-1。

[1352] 69.如第66项使用的抗原结合多肽、抗原结合多肽复合物、抗体或抗原结合片段、多肽、多核苷酸、载体、宿主细胞、CAR、免疫细胞或药物组合物,其中所述疾病是癌症,任选地其中所述抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物如第17项或第18项中所定义。

[1353] 70.如第1项至第49项中任一项所定义的抗原结合多肽、第1项至第49项中任一项所述的抗原结合多肽复合物、第50项至第54项中任一项所述的抗体或抗原结合片段、第55项或第56项所述的多肽、第57项至第59项中任一项所述的多核苷酸、第60项所述的载体、第61项所述的宿主细胞、第62项所述的CAR、第63项所述的免疫细胞、第64项所述的药物组合物或它们的组合,其用于治疗或预防个体的病毒感染,任选地其中所述病毒是流感病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、衣原体、腺病毒科、哺乳动物腺病毒、禽腺病毒、疱疹病毒科、单纯疱疹病毒1、单纯疱疹病毒2、单纯疱疹病毒5、单纯疱疹病毒6、光滑病毒科、光滑病毒、MS2期肠道菌、异光滑病毒、痘病毒科、脊椎动物痘病毒亚科、副痘病毒、禽痘病毒、羊痘病毒、兔痘病毒、猪痘病毒、软疣痘病毒、昆虫痘病毒亚科、乳多空病毒科、多瘤病毒、乳头瘤病毒、副粘液病毒科、副粘液病毒、副流感病毒1、移动病毒、麻疹病毒、鲁比拉病毒、腮腺炎病毒、肺病毒科、肺病毒、偏肺病毒、禽肺病毒、人类间质肺炎病毒、微小核糖核酸病毒科、肠病毒、鼻病毒、肝病毒、人类甲型肝炎病毒、心病毒、口蹄疫病毒、呼肠孤病毒科、正呼肠孤病毒、环状病毒、轮状病毒、质型多角体病毒、斐济病毒、植物呼肠孤病毒、水稻病毒、逆转录病毒科、哺乳动物B型逆转录病毒、哺乳动物C型逆转录病毒、禽类C型逆转录病毒、D型逆转录病毒组、BLV-HTLV逆转录病毒、慢病毒、人类免疫缺陷病毒1、人类免疫缺陷病毒2、HTLV-I和HTLV-II病毒、SARS冠状病毒、单纯疱疹E病毒、埃-巴二氏病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒(HCV、HAV、HBV、HDV、HEV)、刚地弓形虫病毒、梅毒密螺旋体病毒、人类嗜T淋巴细胞病毒、脑炎病毒、西尼罗河病毒、登革热病毒、水痘带状疱疹病毒、麻疹、腮腺炎、德国麻疹、泡沫病毒、黄病毒科、丙型肝炎病毒、肝脱氧核糖核酸病毒科、乙型肝炎病毒、披膜病毒科、α病毒辛德毕斯病毒、风疹病毒、德国麻疹病毒、弹状病毒科、水疱病毒、狂犬病毒、短暂热病毒、质型弹状病毒、核型弹状病毒、沙粒病毒科、沙粒病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒、伊派病毒、拉沙病毒、冠状病毒科、冠状病毒或环曲病毒;和/或其中所述抗原结合多肽或抗原结合多肽复合物如第19项或第20项中所定义。

[1354] 实施例

[1355] 以下实施例是为了进一步说明本公开的方面而提供,并且不希望将本公开局限于任何特定的应用或操作理论。

[1356] 实施例1

[1357] 三特异性抗体构建体的设计

[1358] 三特异性抗体构型的非限制性实例示于图1A至图1E中。靶向人类CD3、CD28、CD38和CD19的抗体重链可变结构域(VH)和轻链可变结构域(VL)序列选自公开可获得的数据库(例如GenBank)或专利,以说明构建三特异性抗体的各种形式的可行性。在恒定结构域的不同基序(例如CL、CH1、CH2、CH3)存在和不存在下,对以不同次序和取向将VH区与VL区连接的各种长度和序列中的接头进行测试。当需要Fc异二聚时,将“杵”和“臼”突变整合至抗体Fc区的各自的半部中。需要时,还可以将效应功能突变或半衰期延长突变并入Fc序列中。每个三特异性抗体分子的氨基酸序列组装后,对编码这些序列的DNA进行密码子优化,合成(Cambridge Biologics,LLC,Brookline,MA)并且克隆至真核表达载体中。

[1359] 实施例2

[1360] 三特异性抗体表达和纯化

[1361] 使用聚乙烯亚胺(PEI;Polyscience),通过将表达质粒以2.5-3.0×10^6/ml的密度短暂转染至Expi293F细胞中来产生三特异性抗体。将质粒DNA和PEI分别在OPTi-MEM(LifeTech)中稀释并且随后混合。混合后10分钟,将质粒/PEI混合物以1:3(w:w)的比率添加至细胞培养物中。转染后16至20小时,添加丙戊酸和丙酸钠,直至最终浓度分别为0.5mM和5mM。转染后5天收获上清液,并且经由0.45um过滤器过滤。然后首先通过使用蛋白质A树脂的亲和色谱法、根据制造商的标准程序、以分批模式纯化三特异性抗体。使用IgG洗脱缓冲液(Thermo Fischer Scientific)从蛋白质A洗脱抗体之后,将所述抗体在10mM组氨酸(pH6.0)+25mM NaCl中透析过夜。使用Hiload16/600Superdex 200PG或Superdex 200Increase 10/300GL(Cytiva Lifesciences),通过尺寸排阻色谱法进一步纯化抗体。收集具有正确洗脱型态的级分并浓缩,以便进一步表征。

[1362] 实施例3

[1363] 三特异性抗体ELISA结合分析

[1364] 使用ELISA结合测定来测试三特异性抗体对其靶抗原的结合。在4℃下,将三特异性抗体的每个结合位点的靶蛋白涂覆于96孔Immuno板(Thermo Fisher Scientific)的孔中过夜。在室温下,使用含有5%脱脂乳+2%牛血清白蛋白(BSA)的磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)+0.25%Tween将经涂覆的板封闭一小时,然后用PBS+0.25%Tween20洗涤三次。将连续稀释的三特异性抗体和对照分子添加至板中并且在室温下孵育1小时。将板用PBS+0.25%Tween 20洗涤三次,与辣根过氧化酶(HPR)缀合的检测抗体一起在室温下孵育一小时,再次洗涤,然后与过氧化酶底物(KPL,Gaithersburg,MD,USA)一起显色。通过添加100μl的KPL TMB BlueSTOP溶液终止反应之后,使用读板器在OD_{650}处进行读板并且用GraphPad Prism分析数据。

[1365] 图2A至图2C显示了三特异性aCD28aCD3/aCD38scFv、aCD28aCD3/aCD38Fab、aCD28aCD3/aCD38scFab、aCD28aCD3/aCD38CLCH1或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图2A)、CD28(图2B)和CD38(图2C)的ELISA结果。

[1366] 图5A至图5D显示了三特异性aCD28aCD3CL1CH1/aCD38scFvCL、aCD28aCD3CL1CH1/aCD19scFvCL或同型对照(对照IgG)结合至CD3(A)、CD28(B)、CD19(C)和CD38(D)的ELISA结果。

[1367] 实施例4

[1368] T细胞活化测定

[1369] 使用体外T细胞活化测定来测试三特异性抗体引起的T细胞活化。将纯化的人类外周血单核细胞(PBMC,Blood Research Component,Brookline,MA,USA)再悬浮于培养基(含有10%胎牛血清(FBS)并且补充有青霉素链霉素的RPMI1640)(Gibco)中(2.5×10^5个细胞/ml)。首先将连续稀释的三特异性抗体和对照抗体涂覆至96孔平底培养板上,在37℃组织培养恒温箱中孵育2至4小时。然后将PBMC(200μL)添加至含有抗体的每个孔中并且在37℃组织培养恒温箱中孵育16至24小时。将细胞离心,针对T细胞标志物(诸如CD3、CD4、CD8、活化标志物CD69)用荧光标记的抗体染色,并且通过Attune流式细胞仪(Thermo Fisher Scientific,USA)分析。使用FlowJo软件分析数据。

[1370] 图3显示了三特异性抗体aCD28aCD3L1/aCD38scFv、aCD3aCD28/aCD38scFv、aCD28aCD3/aCD38scFab、aCD3aCD28/aCD38scFab、PMA/IO阳性或阴性同型(对照IgG)对照对来自三位不同供体的CD2+T细胞的活化(CD69+)。

[1371] 实施例5

[1372] 体外溶胞测定

[1373] 使用体外溶胞测定来确定三特异性抗体介导T细胞对淋巴瘤肿瘤细胞Z-138的细胞溶解。通过Ficoll分离术从正常人类供体分离PBMC。将靶标淋巴瘤癌细胞Z-138用膜染料PKH-26(Sigma-Aldrich)标记并且在37℃组织培养恒温箱中与作为效应细胞的人类PBMC一起以10:1的效应子与靶标(E:T)比率共培养16小时。孵育开始时,向细胞中添加三特异性抗体的滴定液。孵育后,将细胞短暂离心,然后用固定活性染料(Fixable Viability dye)(Invitrogen)染色。洗涤细胞,然后在Attune流式细胞仪(Thermo Fisher Scientific,USA)上运作,随后使用FlowJo软件进行分析。通过圈选PKH-26+肿瘤细胞并确定固定活性染料染色呈阳性的死亡细胞的百分比来计算杀灭百分比。

[1374] 图4A至图4C显示了三特异性抗体aCD28aCD3L1/aCD38scFv、aCD3aCD28/aCD38scFv、aCD28aCD3/aCD38scFab、aCD3aCD28/aCD38scFab、PMA/IO或同型对照(对照IgG)介导来自三位不同供体(分别为图4A至图4C)的T细胞对淋巴瘤肿瘤细胞的细胞溶解。

[1375] 实施例6

[1376] 双特异性和四特异性抗体构建体的设计

[1377] 双特异性和四特异性抗体构型的非限制性实例示于图6A至图6F、图13A至图13C和图21A至图21D中。此类实例包括但不限于包含第一多肽和第二多肽的抗原结合多肽复合物,其各自包含SEQ ID NO:132-170中的任一者的氨基酸序列。

[1378] 靶向人类CD3、CD28、CD38、CD19和Her2的抗体重链可变结构域(VH)和轻链可变结构域(VL)序列选自公开可获得的数据库(例如GenBank)或专利,以说明构建本发明的示例性双特异性和四特异性抗体的可行性。在恒定结构域的不同基序(例如CL、CH1、CH2、CH3)存在和不存在下,对以不同次序和取向将VH区与VL区连接的各种长度和序列的接头进行测试。当需要Fc异二聚时,将“杵”和“臼”取代整合至抗体Fc区的各自的半部中。需要时,还可以将效应功能突变或半衰期延长突变并入Fc区中。每个双特异性或四特异性抗体分子的氨基酸序列组装后,对编码这些序列的DNA进行密码子优化,合成(Cambridge Biologics,LLC,Brookline,MA)并且克隆至真核表达载体中。

[1379] 实施例7

[1380] 抗体表达和纯化

[1381] 使用聚乙烯亚胺(PEI;Polyscience),通过将1或2种表达质粒以2.5-3.0×10^6/ml的密度短暂转染至Expi293F细胞中来产生双特异性和四特异性抗体。将质粒DNA和PEI分别在OPTi-MEM(LifeTech)中稀释并且随后混合。混合后10分钟,将质粒/PEI混合物以1:3(w:w)的比率添加至细胞培养物中。转染后16至20小时,添加丙戊酸和丙酸钠,直至最终浓度分别为0.5mM和5mM。转染后5天收获上清液,并且经由0.45um过滤器过滤。然后首先通过使用装填镍的亲和树脂(Ni-NTA,如果经His标记)或蛋白质A(如果含有Fc)的亲和色谱法,根据制造商的标准程序,以分批模式纯化双特异性和四特异性抗体。使用500mM咪唑(如果经His标记)从Ni-NTA洗脱抗体或使用IgG洗脱缓冲液(Thermo Fischer Scientific)从蛋白质A

洗脱抗体之后,将所述抗体在10mM组氨酸(pH6.0)+25mM NaCl中透析过夜。使用Hiload16/600Superdex 200PG或Superdex 200Increase 10/300GL(Cytiva Lifesciences),通过尺寸排阻色谱法进一步纯化抗体。收集具有正确洗脱型态的级分并浓缩,以供SDS-PAGE进一步表征。

[1382] 图7显示了经Ni-NTA纯化的具有组氨酸标签的如图6A中所描绘的双特异性分子的SDS-PAGE结果。

[1383] 图9显示了经蛋白质A纯化的具有LALAPA Fc的如图6B中所描绘的双特异性四价分子的SDS-PAGE结果。

[1384] 实施例8

[1385] ELISA结合测定

[1386] 使用ELISA结合测定来测试双特异性和四特异性抗体对其靶抗原的结合。在4℃下,将双特异性和四特异性抗体的每个结合位点的靶蛋白涂覆于96孔Immuno板(Thermo Fisher Scientific)的孔中过夜。在室温下,使用含有5%脱脂乳+2%牛血清白蛋白(BSA)的磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)+0.25%Tween将经涂覆的板封闭一小时,然后用PBS+0.25%Tween 20洗涤三次。将连续稀释的抗体和对照分子添加至板中并且在室温下孵育1小时。将板用PBS+0.25%Tween 20洗涤三次,与辣根过氧化酶(HPR)缀合的检测抗体一起在室温下孵育一小时,再次洗涤,然后与过氧化酶底物(KPL,Gaithersburg,MD,USA)一起显色。通过添加100μl的KPL TMB BlueSTOP溶液终止反应之后,使用读板器在OD_{650}处进行读板并且用GraphPad Prism分析数据。

[1387] 图8A至图8B显示了双特异性分子aCD19aCD38-His或同型对照(对照IgG)结合至CD19(图8A)和CD38(图8B)的ELISA结果。

[1388] 图10A至图10B显示了双特异性四价aCD28aCD3LALAPAFc、aCD3aCD28LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图10A)和CD28(图10B)的ELISA结果。

[1389] 图12A至图12B显示了双特异性aCD28aCD3LALAPAFc或aCD3aCD28LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图12A)和CD28(图12B)的ELISA结果。

[1390] 图14A至图14D显示了四特异性aCD28aCD3CD19CD38LALAPAFc、aCD3aCD28CD19CD38LALAPAFc、aCD28aCD3CD19CD38LALAPAFc或aCD28aCD3CD38CD19LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图14A)、CD28(图14B)、CD19(图14C)和CD38(图14D)的ELISA结果。

[1391] 图17显示了取向和接头两者均可能影响四特异性分子的表达。

[1392] 图18A至图18D显示了如图17中所描绘的具有不同接头长度的四特异性aCD28aCD3CD19CD38LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图18A)、CD28(图18B)、CD19(图18C)和CD38(图18D)的ELISA结果。

[1393] 图19A至图19D显示了如图17中所描绘的具有不同接头的四特异性aCD28aCD3CH1/CD19CD38CL LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图19A)、CD28(图19B)、CD38(图19C)和CD19(图19D)的ELISA结果。

[1394] 图20A至图20D显示了四特异性aCD28aCD3CD38CD19LALAPAFc、aCD28aCD3CD38CD19LALAPAFc、aCD28aCD3CD38CD19LALAPAFc或aCD3aCD28CD19CD38LALAPAFc或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图20A)、CD28(图20B)、CD38

(图20C)和CD19(图20D)的ELISA结果。

[1395] 图20E至图20H显示了四特异性aCD28aCD3L1/aCD38aCD19L1_HHLL、aCD28aCD3L1/aCD19aCD38L1_HHLL、aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL、aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL或同型对照(对照HuIgG)结合至CD3(图20E)、CD28(图20F)、CD38(图20G)和CD19(图20H)的ELISA结果。

[1396] 实施例9

[1397] T细胞活化测定

[1398] 使用体外T细胞活化测定来测试双特异性和四特异性抗体引起的T细胞活化。将纯化的人类外周血单核细胞(PBMC,Blood Research Component,Brookline,MA,USA)再悬浮于培养基(含有10％FBS并且补充有青霉素链霉素的RPMI1640)(Gibco)中(2.5×10^5个细胞/ml)。首先将连续稀释的双特异性抗体、四特异性抗体和对照抗体涂覆至96孔平底培养板上,在37℃组织培养恒温箱中孵育2至4小时。然后将PBMC(200μL)添加至含有抗体的每个孔中并且在37℃组织培养恒温箱中孵育16至24小时。将细胞离心,针对T细胞标志物(诸如CD3、CD4、CD8、活化标志物CD69)用荧光标记的抗体染色,并且通过Attune流式细胞仪(Thermo Fisher Scientific,USA)分析。使用FlowJo软件分析数据。

[1399] 图16A至图16B显示了四特异性分子aCD28aCD3/aCD19CD38L1LALAPAFc或aCD3aCD28/CD19CD38L1LALAPAFc或抗CD3 mAb对来自三位不同供体的CD4+(图16A)或CD8+(图16B)T细胞的活化(CD69+)。

[1400] 实施例10

[1401] NFkB荧光素酶报导体测定

[1402] 使用核因子κB(NFkB)荧光素酶报导体测定对双特异性和四特异性抗体构建体的功能作进一步分析。对于这种测定,根据制造商的方案制备荧光素酶报导体Jurkat稳定细胞系(Signosis,CA,USA)和Jurkat-Lucia™NFAT细胞(InvivoGen,CA,USA)。简单来说,使细胞在37℃水浴中解冻2分钟并且缓缓地转移至含有10mL预温热的R10培养基的15mL锥形离心管中。将细胞在室温下以300g离心5分钟。去除上清液之后,将细胞再悬浮于20mL预温热培养基中并且转移至75cm^2培养瓶中,随后在哺乳动物组织培养恒温箱中孵育直至细胞生长并稳定(约3至4天)。使细胞在培养基+选择性抗生素中维持并且通常在解冻之后7天使用。

[1403] 为了进行抗体刺激,用PBS连续稀释双特异性抗体、四特异性抗体或对照抗体并且涂覆至96孔平底培养板上,在37℃组织培养恒温箱中孵育2至4小时。将NFkB荧光素酶报导体Jurkat稳定细胞再悬浮至2×10^6个细胞/mL,将100μl细胞添加至含有抗体的每个孔中并且在哺乳动物恒温箱中孵育24小时。随后取出测定板并且允许其相对于环境温度平衡(10至15分钟)。在测定板的每个孔中添加50μl的Bio-Glo™试剂(Promega目录号G7941)(环境温度)。5分钟后,使用Varioskan微孔板读取器(Thermo Fisher)测量发光活性。使用GraphPad Prism软件标绘数据。将Jurkat-Lucia™NFAT细胞再悬浮至7.5×10^5个细胞/mL,将200μl细胞添加至含有抗体的每个孔中并且在哺乳动物恒温箱中孵育24小时。将20μL细胞培养上清液吸移至新的96孔白壁微量滴定板中。然后将50μL的Quanti-Luc溶液(InvivoGen)添加至每个孔中,随后使用Varioskan微孔板读取器(Thermo Fisher)测量发光活性。使用GraphPad Prism软件标绘数据。

[1404] 图11显示了双特异性四价aCD28aCD3L1LALAPAFc或aCD3aCD28L1LALAPAFc对NFκB通路的活化。

[1405] 图15显示了四特异性aCD28aCD3/aCD19CD38L1LALAPAFc或aCD3aCD28/CD19CD38L1LALAPAFc对NFκB通路的活化。

[1406] 实施例11

[1407] 三特异性抗体构建体的设计

[1408] 多特异性抗体构型的非限制性实例示于图22和图24中。此类实例包括但不限于抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含有包含SEQ ID NO:171-184中的任一者的氨基酸序列的第一多肽和包含SEQ ID NO:185-187中的任一者的氨基酸序列的第二多肽。

[1409] 靶向人类CD3、CD19、CD20、CD28和CD38的抗体重链可变结构域(VH)和轻链可变结构域(VL)选自公开可获得的数据库(例如GenBank)或专利,以说明构建三特异性抗体的各种形式的可行性。在恒定结构域的不同基序(例如CL、CH1、CH2、CH3)存在和不存在下,对以不同次序和取向将VH区与VL区连接的各种长度和序列中的接头进行测试。当需要Fc异二聚时,将“杵”和“臼”突变整合至抗体Fc区的各自的半部中。需要时,还可以将效应功能突变或半衰期延长突变并入Fc序列中。每个多特异性抗体分子的氨基酸序列组装后,对编码这些序列的DNA进行密码子优化,合成(Cambridge Biologics,LLC,Brookline,MA)并且克隆至真核表达载体中。

[1410] 实施例12

[1411] 多特异性抗体表达和纯化

[1412] 使用聚乙烯亚胺(PEI;Polyscience),通过将表达质粒以2.5-3.0×10^6/ml的密度短暂转染至Expi293F细胞中来产生多特异性抗体。将质粒DNA和PEI分别在OPTi-MEM(LifeTech)中稀释并且随后混合。混合后10分钟,将质粒/PEI混合物以1:3(w:w)的比率添加至细胞培养物中。转染后16至20小时,添加丙戊酸和丙酸钠,直至最终浓度分别为0.5mM和5mM。转染后5天收获上清液,并且经由0.45um过滤器过滤。然后首先通过使用蛋白质A树脂的亲和色谱法、根据制造商的标准程序、以分批模式纯化多特异性抗体。使用IgG洗脱缓冲液(Thermo Fischer Scientific)从蛋白质A洗脱抗体之后,将所述抗体在10mM组氨酸(pH6.0)+25mM NaCl中透析过夜。使用Hiload16/600Superdex 200PG或Superdex 200Increase 10/300GL(Cytiva Lifesciences),通过尺寸排阻色谱法进一步纯化抗体。收集具有正确洗脱型态的级分并浓缩,以便进一步表征。

[1413] 实施例13

[1414] 多特异性抗体ELISA结合分析

[1415] 使用ELISA结合测定来测试多特异性抗体对其靶抗原的结合。在4℃下,将多特异性抗体的每个结合位点的靶蛋白涂覆于96孔Immuno板(Thermo Fisher Scientific)的孔中过夜。在室温下,使用含有5%脱脂乳+2%牛血清白蛋白(BSA)的磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)+0.25%Tween将经涂覆的板封闭一小时,然后用PBS+0.25%Tween20洗涤三次。将连续稀释的多特异性抗体和对照分子添加至板中并且在室温下孵育1小时。将板用PBS+0.25%Tween 20洗涤三次,与辣根过氧化酶(HPR)缀合的检测抗体一起在室温下孵育一小时,再次洗涤,然后与过氧化酶底物(KPL,Gaithersburg,MD,USA)一起显色。通过添加100μl

的KPL TMB BlueSTOP溶液终止反应之后,使用读板器在OD_{650}处进行读板并且用GraphPad Prism分析数据。

[1416] 图23A至图23D显示了四特异性aCD28aCD3LHaCD38/aCD19scFv、aCD28aCD3HLaCD38/aCD19scFv或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图23A)、CD28(图23B)、CD38(图23C)和CD19(图23D)的ELISA结果。

[1417] 图25A至图25D显示了四特异性aCD28aCD3LHaCD38/aCD19aCD20、aCD28aCD3LHaCD38/aCD20aCD19、aCD28aCD3HLaCD38/aCD19aCD20、aCD28aCD3HLaCD38/aCD20aCD19或同型对照(对照IgG)结合至CD3(图25A)、CD28(图25B)、CD38(图25C)和CD19(图25D)的ELISA结果。

[1418] 实施例14

[1419] 额外抗体构建体的设计

[1420] 额外抗体构型的非限制性实例示于图26中。此类实例包括但不限于抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含有包含SEQ ID NO:188-199中的任一者的氨基酸序列的第一多肽和包含SEQ ID NO:188-199中的任一者的氨基酸序列的第二多肽。

[1421] 实施例15

[1422] 经遮蔽的多特异性分子的设计

[1423] 经遮蔽的四特异性抗体构型的非限制性实例示于图27、图28和图33中。此类实例包括但不限于抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含两种或三种各自具有SEQ ID NO:200-315中的任一者的序列的多肽。在图27中,抗体可变结构域(Fv)显示为重链/轻链对,其中Fv1-Fv3靶向肿瘤相关抗原(TAA)或免疫共刺激受体,并且第四Fv靶向CD3(αCD3或aCD3)。在一些方面,Fv3与αCD3之间的接头含有一个或多个蛋白酶识别位点。在一些方面,三种Fv靶向人类Trop2(aTROP2)、cMet(acMET)和CD28(aCD28)并且第四种Fv靶向CD3。参见图28和图33。

[1424] 靶向人类CD3、CD28、Trop2和cMet的抗体重链可变结构域(VH)和轻链可变结构域(VL)序列选自公开可获得的数据库(例如GenBank)或专利,以说明构建三特异性抗体的各种形式的可行性。在恒定结构域的不同基序(例如CL、CH1、CH2、CH3)存在和不存在下,对以不同次序和取向将VH区与VL区连接的各种长度和序列中的接头进行测试。当需要Fc异二聚时,将“杵”和“臼”突变整合至抗体Fc区的各自的半部中。需要时,还可以将效应功能突变或半衰期延长突变并入Fc序列中。每个三特异性抗体分子的氨基酸序列组装后,对编码这些序列的DNA进行密码子优化,合成(Cambridge Biologics,LLC,Brookline,MA)并且克隆至真核表达载体中。

[1425] 实施例16

[1426] 经遮蔽和未遮蔽的多特异性分子的表达和纯化

[1427] 通过使用PEI(Polyscience)将表达质粒以$2.5\text{-}3.0\times10^6$/ml的密度短暂转染至Expi293F细胞中来产生经遮蔽和未遮蔽的抗体。将质粒DNA和PEI分别在OPTi-MEM(LifeTech)中稀释并且随后混合。混合后10分钟,将质粒/PEI混合物以1:3(w:w)的比率添加至细胞培养物中。转染后16至20小时,添加丙戊酸和丙酸钠,直至最终浓度分别为0.5mM和5mM。转染后5天收获上清液,并且经由0.45μm过滤器过滤。然后首先通过使用蛋白质A树脂的亲和色谱法、根据制造商的标准程序、以分批模式纯化多特异性抗体。使用IgG洗脱缓

冲液(Thermo Fischer Scientific)从蛋白质A洗脱抗体之后,将所述抗体在10mM组氨酸(pH6.0)+25mM NaCl中透析过夜。使用Hiload 16/600Superdex 200PG或Superdex 200Increase 10/300GL(Cytiva Lifesciences),通过尺寸排阻色谱法进一步纯化抗体。收集具有正确洗脱型态的级分并浓缩,以便进一步表征。

[1428] 实施例17

[1429] 经遮蔽的多特异性分子的体外蛋白酶处理

[1430] 在37℃下,将1ug/ml经纯化并且经遮蔽的多特异性分子与0.2μg/ml活化间质蛋白酶(MTP)(R&D systems,目录号3946-SEB)或0.4μg/mlMMP9(R&Dsystem,目录号911_MP)一起孵育4小时。使2μg经消化的蛋白质在SDS-PAGE上运作。

[1431] 图28显示了所描绘的示例性经遮蔽四特异性分子的体外裂解的SDS-PAGE结果。分子正如所说明,经MTP或MMP9蛋白酶处理。GS:不可裂解接头序列位于轻链(LC)和重链(HC)两者上。LC_mmp:MMP2敏感性接头序列位于LC上,并且不可裂解接头序列位于HC上。HC_mtp:MTP敏感性接头序列位于HC上,并且不可裂解接头序列位于LC上。

[1432] 实施例18

[1433] 经遮蔽和未遮蔽的多特异性分子的ELISA结合测定

[1434] 使用ELISA结合测定来测试多特异性分子对其靶抗原的结合。在4℃下,将多特异性分子的每个结合位点的靶蛋白涂覆于96孔Immuno板(Thermo Fisher Scientific)的孔中过夜。在室温下,使用含有5%脱脂乳+2%BSA的PBS+0.25%Tween将经涂覆的板封闭一小时,然后用PBS+0.25%Tween 20洗涤三次。将连续稀释的多特异性分子和对照分子添加至板中并且在室温下孵育1小时。将板用PBS+0.25%Tween 20洗涤三次,与HPR缀合的检测抗体一起在室温下孵育一小时,再次洗涤,然后与过氧化酶底物(KPL,Gaithersburg,MD,USA)一起显色。通过添加100μL的KPLTMBBlueSTOP溶液终止反应之后,使用读板器在OD_{650}处进行读板并且用GraphPad Prism分析数据。

[1435] 图29显示了经蛋白酶处理或未经蛋白酶处理的如图28中所描绘的示例性经遮蔽四特异性分子或阴性同型(对照IgG1)的ELISA结合结果。测试分子对Trop2和cMet的结合亲和力,所述分子正如所说明,被MTP或MMP9裂解或未被其裂解。蛋白酶处理不影响对这两种靶标的亲和力。

[1436] 图30显示了经蛋白酶处理或未经蛋白酶处理的如图28中所描绘的示例性经遮蔽四特异性分子或阴性同型(对照IgG1)的ELISA结合结果。测试分子对CD28的结合亲和力,所述分子正如所说明,被MTP或MMP9裂解或未被其裂解。蛋白酶处理不影响对此两种目标的亲和力。

[1437] 图31显示了经蛋白酶处理或未经蛋白酶处理的如图28中所描绘的示例性经遮蔽四特异性分子或阴性同型(对照IgG1)的ELISA结合结果。测试分子对CD3的结合亲和力,所述分子正如所说明,被MTP或MMP9裂解或未被其裂解。

[1438] 图33显示了所描绘的示例性未遮蔽四特异性分子或阴性同型(hIgG1LALPA)对照针对其相应靶标hTrop2、hcMet、hCD28和hCD3的ELISA结合结果。

[1439] 实施例19

[1440] T细胞活化测定

[1441] 使用体外T细胞活化测定来测试多特异性分子引起的T细胞活化。将纯化的人类

PBMC(Blood Research Component,Brookline,MA,USA)再悬浮于培养基(含有10％FBS并且补充有青霉素链霉素的RPMI1640)(Gibco)中(2.5×10^5个细胞/ml)。首先将连续稀释的多特异性分子和对照分子涂覆至96孔平底培养板上,在37℃组织培养恒温箱中孵育2至4小时。然后将PBMC(200μL)添加至含有分子的每个孔中并且在37℃组织培养恒温箱中孵育16至24小时。将细胞短暂离心,针对T细胞活化标志物CD69用荧光标记的抗体染色,并且通过Attune流式细胞仪(Thermo Fisher Scientific,USA)加以分析。使用FlowJo软件分析数据。

[1442] 图34显示了示例性未遮蔽四特异性分子或阴性同型(IgG1LALPA)对照对来自两位不同供体的PBMC的CD2+T细胞的CD69+活化。

[1443] 实施例20

[1444] 体外溶胞测定

[1445] 使用体外溶胞测定来确定三特异性抗体介导T细胞对淋巴瘤肿瘤细胞Z-138的细胞溶解。通过Ficoll分离术从正常人类供体分离PBMC。体外细胞毒性测定是使用Agilent×CELLigenceRTCAMP系统测量电阻抗来实时监测细胞表型变化。所述系统使用整合于组织培养E-Plate96的每个孔底部中的指叉式微电极测量阻抗。简单来说,在37℃下,将肿瘤细胞HCC1954作为靶细胞(T)以每孔培养物20K接种至E-plate 96中过夜,随后在5倍连续稀释的多特异性抗体或人类IgG1同型对照存在下以每孔200K添加作为免疫效应细胞(E)的人类PBMC细胞。添加效应细胞时,将细胞阻抗(依细胞指数测量)归一化,并且在长达160小时期间连续地每30分钟监测一次。细胞毒性如下计算:溶胞％＝100-(实验归一化细胞指数/相同浓度的对照抗体组归一化细胞指数的平均值)×100。

[1446] 图32显示了如图28中所描绘的示例性经遮蔽四特异性分子或阴性同型(对照IgG1)介导PBMC(E:T:10:1)对HCC1954肿瘤细胞的细胞溶解,所述PBMC来自两位供体(KP63250和KP63251)的PBMC。

[1447] 实施例21

[1448] 额外抗体构建体的设计

[1449] 图35中显示了额外抗体构型的另一个非限制性实例。抗体可变结构域(Fv)连同Fc结构域一起作为重链/轻链对显示。还显示了(TNF)肿瘤坏死因子超级家族(TNFSF)配体(例如4-1BBL或OX-40L)的胞外结构域的三聚体。TNF可以存在于抗体的两个臂上(显示于图33中)或存在于一个臂上并且不存在于另一臂上。这个实例包括但不限于抗原结合多肽复合物,所述抗原结合多肽复合物包含具有SEQ ID NO:316-326和697中的任一者的氨基酸序列的第一多肽和具有SEQ ID NO:316-326和697中的任一者的氨基酸序列的第二多肽。

[1450] 实施例22

[1451] 额外抗体构建体的BLI和流式细胞术分析

[1452] 图36A中显示了四价双特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX846(SEQ ID NO:617-620)。制备的其它实例包括MX847(SEQ ID NO:621-624)、MX850(SEQ ID NO:625-628)、MX852(SEQ ID NO:633-636)和MX854(SEQ ID NO:641-644)。如下通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX846对CD3的结合(图36B),并且通过流式细胞术分析MX846对CD20的结合(图36C)。

[1453] 通过生物层干涉测量术进行的结合动力学分析

[1454] 在Octet®R8(Sartorius)上,通过His标签捕捉将His标记的重组CD3、BMCA或CD28负载于HIS1K生物传感器上(100nM配体,300秒,1000RPM)。基线步骤(100秒,1000RPM)之后,监测与每个测试分子(100nM分析物)的结合(300秒,1000RPM)。然后监测解离(300秒,1000RPM)。

[1455] 所有测定步骤都在24℃下、在1x动力学缓冲液(1x PBS pH 7.4;0.1%BSA;0.02%Tween-20)中进行。每个动力学循环之前,将HIS1K生物传感器在1.5pH甘氨酸中再生(5秒,1000RPM)并且在1x动力学缓冲液中和(5秒,1000RPM)连续5次,然后在1x动力学缓冲液中恢复平衡(100秒;1000RPM)。

[1456] 结合模型的拟合采用1:1结合模型并且将结合与解离一起拟合。通过最后五秒的基线步骤确定基线。

[1457] 通过流式细胞术测量的体外细胞表面结合

[1458] 将hCD20转染的Expi293细胞以每孔1×10e5个细胞接种于96U形底板中。以最终浓度1至10μg/ml添加TASER抗体或人类IgG1同型对照并且在冰上或在4℃下孵育20至30分钟。接着,将细胞短暂离心并且用抗人Fc PE(Jackson Immuno Research目录号109-115-098)和活性染料(Invitrogen目录号65-0864-14)染色。通过流式细胞术分析染色的细胞并且结合能力作为总活细胞中的PE阳性群体呈现。

[1459] 图36B和图36C中的结果显示MX846结合至CD3和CD20。

[1460] 实施例23

[1461] 额外抗体构建体的BLI和流式细胞术分析

[1462] 图37A中显示了四价三特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX855(SEQ ID NO:645-648)。使用上述方法,通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX855对CD3和CD28的结合(图37B),并且通过流式细胞术分析MX855对CD20的结合(图37C)。图37B和图37C中的结果显示MX855结合至CD3、CD28和CD20。

[1463] 实施例24

[1464] 额外抗体构建体的BLI和流式细胞术分析

[1465] 图38A中显示了四特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX851(SEQ ID NO:629-632)。使用上述方法,通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX851对CD3、CD28和BCMA的结合(图38B),并且通过流式细胞术分析MX851对CD20的结合(图38C)。图38B和图38C中的结果显示MX851结合至CD3、CD28、BCMA和CD20。

[1466] 实施例25

[1467] 额外抗体构建体的BLI和流式细胞术分析

[1468] 图39A中显示了四特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX853(SEQ ID NO:637-640)。使用上述方法,通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX853对CD3、CD28和BCMA的结合(图39B),并且通过流式细胞术分析MX853对CD20的结合(图39C)。图39B和图39C中的结果显示MX853结合至CD3、CD28、BCMA和CD20。

[1469] 实施例26

[1470] 额外抗体构建体对套细胞淋巴瘤的杀灭

[1471] 分析四价四特异性MX851和四价三特异性MX855体外介导T细胞对Z-138肿瘤细胞的杀灭。B-淋巴瘤Z-138经PKH26(Sigma目录号PKH26GL-1KT)预标记并且在5倍连续稀释的

TASER抗体或人类IgG1同型对照(hIgG1LALAPA)存在下、作为靶细胞(T)以每孔20K接种至96孔U形底板中。使用Dynabeads® Untouched™人类T细胞试剂盒(Invitrogen目录号11344D)从健康供体PBMC中分离出的人类泛T细胞作为免疫效应细胞(E)以每孔60K(E:T=3:1)添加并且在37℃下孵育24至48小时。孵育之后,将细胞短暂离心并且用活性染料eFluor™660(Invitrogen目录号65-0864-14)染色。通过流式细胞术分析所染色细胞中的活细胞计数。如下计算细胞毒性:溶胞%=100-(实验活细胞数目/相同浓度的对照抗体组活细胞数目的平均值)×100。

[1472] 图40A至图40B中的结果显示,MX851(图40A)和MX855(图40B)两者均介导Z-138肿瘤细胞的杀灭。

[1473] 实施例27

[1474] 额外抗体构建体的BLI分析

[1475] 图41A中显示了三特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX894(SEQ ID NO:649-652;VRC01scFv/PGT121x10e8v4L1IgG1LS)。分析MX894对10e8融合肽的结合,并且如下通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX894对CD4位点依赖性和CD4位点非依赖性HIV刺突蛋白的结合。

[1476] 通过生物层干涉测量术进行的结合动力学分析

[1477] 在Octet® R8(Sartorius)上,通过His标签捕捉将His标记的重组HIVRCS3、HIVgp140ΔCD4或HIV10e8肽负载于HIS1K生物传感器上(100nM配体,300秒,1000RPM)。基线步骤(100秒,1000RPM)之后,监测与所示每个测试分子(100nM分析物)的结合(300秒,1000RPM)。然后监测解离(300秒,1000RPM)。

[1478] 所有测定步骤都在24℃下、在1x动力学缓冲液(1x PBS pH 7.4;0.1%BSA;0.02%Tween-20)中进行。每个动力学循环之前,将HIS1K生物传感器在1.5pH甘氨酸中再生(5秒,1000RPM)并且在1x动力学缓冲液中和(5秒,1000RPM)连续5次,然后在1x动力学缓冲液中恢复平衡(100秒;1000RPM)。

[1479] 结合模型的拟合采用1:1结合模型并且将结合与解离一起拟合。通过最后五秒的基线步骤确定基线。

[1480] 图41B至图41D中的结果显示MX894结合至10e8融合肽(图41B)以及CD4位点依赖性(图41C)和CD4位点非依赖性(图41D)HIV刺突蛋白。

[1481] 实施例28

[1482] 额外抗体构建体的BLI分析

[1483] 图42A中显示了四特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX873(SEQ ID NO:653-656;VRC26.25 x 10-1074L9/VRC01 xPGT121L1 IgG1LS)。如上文所描述通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX873对CD4位点依赖性和CD4位点非依赖性HIV刺突蛋白的结合。

[1484] 图42B至图42C中的结果显示MX873结合至CD4位点依赖性(图42B)和CD4位点非依赖性(图42C)HIV刺突蛋白。

[1485] 实施例29

[1486] 额外抗体构建体的BLI分析

[1487] 图43A中显示了四特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX875(SEQ ID NO:657-660;10-1074x VRC26.25L9/VRC01 xPGT121L1 IgG1LS)。如上文所描述通过生物层

干涉测量术(BLI)分析MX875对CD4位点依赖性和CD4位点非依赖性HIV刺突蛋白的结合。

[1488] 图43B至图43C中的结果显示MX875结合至CD4位点依赖性(图43B)和CD4位点非依赖性(图43C)HIV刺突蛋白。

[1489] 实施例30

[1490] 额外抗体构建体的BLI分析

[1491] 图44A中显示了四特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX877(SEQ ID NO:661-644;STAR_VRC26.25 x PGT128L9/STAR_VRC01 x PGT121L1 IgG1LS)。如上文所描述通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX877对CD4位点依赖性和CD4位点非依赖性HIV刺突蛋白的结合。

[1492] 图44B至图44C中的结果显示MX877结合至CD4位点依赖性(图44B)和CD4位点非依赖性(图44C)HIV刺突蛋白。

[1493] 实施例31

[1494] 额外抗体构建体的BLI分析

[1495] 图45A中显示了三价双特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX848(SEQ ID NO:673-678)。额外三价双特异性抗体构型也制备为MX849(SEQ ID NO:679-684)。如下通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX848对CD3的结合(图45B),并且通过流式细胞术分析MX848对CD20的结合(图45C)。

[1496] 生物层干涉测量术进行的结合动力学分析

[1497] 在Octet®R8(Sartorius)上,通过His标签捕捉将His标记的重组CD3负载于HIS1K生物传感器上(100nM配体,300秒,1000RPM)。基线步骤(100秒,1000RPM)之后,监测与每个测试分子(100nM分析物)的结合(300秒,1000RPM)。然后监测解离(300秒,1000RPM)。

[1498] 所有测定步骤都在24℃下、在1x动力学缓冲液(1x PBS pH 7.4;0.1%BSA;0.02% Tween-20)中进行。每个动力学循环之前,将HIS1K生物传感器在1.5pH甘氨酸中再生(5秒,1000RPM)并且在1x动力学缓冲液中和(5秒,1000RPM)连续5次,然后在1x动力学缓冲液中恢复平衡(100秒;1000RPM)。

[1499] 结合模型的拟合采用1:1结合模型并且将结合与解离一起拟合。通过最后五秒的基线步骤确定基线。

[1500] 通过流式细胞术测量的体外细胞表面结合

[1501] 将hCD20转染的Expi293细胞以每孔1×10e5个细胞接种于96U形底板中。以最终浓度1至10μg/ml添加TASER抗体或人类IgG1同型对照并且在冰上或在4℃下孵育20至30分钟。然后将细胞短暂离心并且用抗人Fc PE(Jackson Immuno Research目录号109-115-098)和活性染料(Invitrogen目录号65-0864-14)染色。通过流式细胞术分析染色的细胞并且结合能力作为总活细胞中的PE阳性群体呈现。

[1502] 图45B至图45C中的结果显示MX848结合至CD3(图45B)和CD20(图45C)。

[1503] 实施例32

[1504] 额外抗体构建体的BLI分析

[1505] 图46A中显示了三特异性抗体构型的另一个非限制性实例,称为MX857(SEQ ID NO:691-696)。三特异性抗体构型的另一个实例也制备为MX856(SEQ ID NO:685-690)。如上文所描述通过生物层干涉测量术(BLI)分析MX857对CD3和CD28的结合,并且通过流式细胞

术分析MX857对CD20的结合。如下也分析了MX857介导T细胞杀灭套细胞淋巴瘤细胞系Z-138的能力。

[1506] 通过多特异性抗体介导的Z138肿瘤细胞的体外杀灭

[1507] B-淋巴瘤Z-138经PKH26(Sigma目录号PKH26GL-1KT)预标记并且在5倍连续稀释的TASER抗体或人类IgG1同型对照存在下、作为靶细胞(T)以每孔20K接种至96孔U形底板中。使用Dynabeads® Untouched™人类T细胞试剂盒(Invitrogen目录号11344D)从健康供体PBMC中分离出的人类泛T细胞作为免疫效应细胞(E)以每孔60K(E:T=3:1)添加并且在37℃下孵育24至48小时。孵育之后,将细胞短暂离心并且用活性染料eFluor™660(Invitrogen目录号65-0864-14)染色。通过流式细胞术分析所染色细胞中的活细胞计数。如下计算细胞毒性:溶胞%=100-(实验活细胞数目/相同浓度的对照抗体组活细胞数目的平均值)×100。

[1508] 图46B显示了MX857结合至CD3和CD28两者。图46C显示了MX857也结合至CD20。另外,图46D显示了MX857介导T细胞杀灭套细胞淋巴瘤细胞系Z-138。

[1509] 本申请中所提及的所有出版物、专利和专利申请在本文中通过引用整体并入本说明书,如同每个个别出版物、专利或专利申请特别地并个别地指示以引用的方式并入本文一样。另外,本申请中对任何参考文献的引用或识别不应解释为承认此种参考文献可作为本发明的先有技术。就所使用的章节标题来说,所述章节标题不应解释为必定具有限制性。

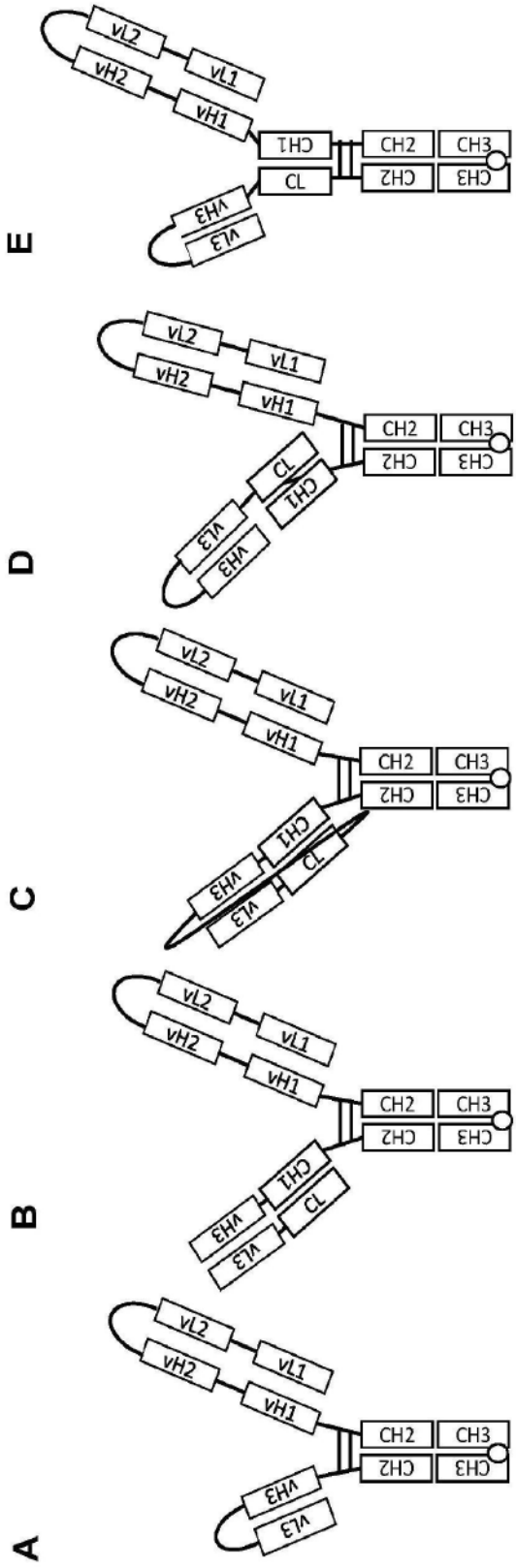

E
vL2
vL1
vH2
vH1
CH1
CL
CH2
CH3
CH2
CH3
vH3
vL3
D
vL2
vL1
vH2
vH1
CH2
CH3
CH2
CH3
CL
CH1
vL3
vH3
C
vL2
vL1
vH2
vH1
CH2
CH3
CH2
CH3
CH1
CL
vH3
vL3
B
vL2
vL1
vH2
vH1
CH2
CH3
CH2
CH3
CH1
CL
vH3
vL3
A
vL2
vL1
vH2
vH1
CH2
CH3
CH2
CH3
vH3
vL3

图1

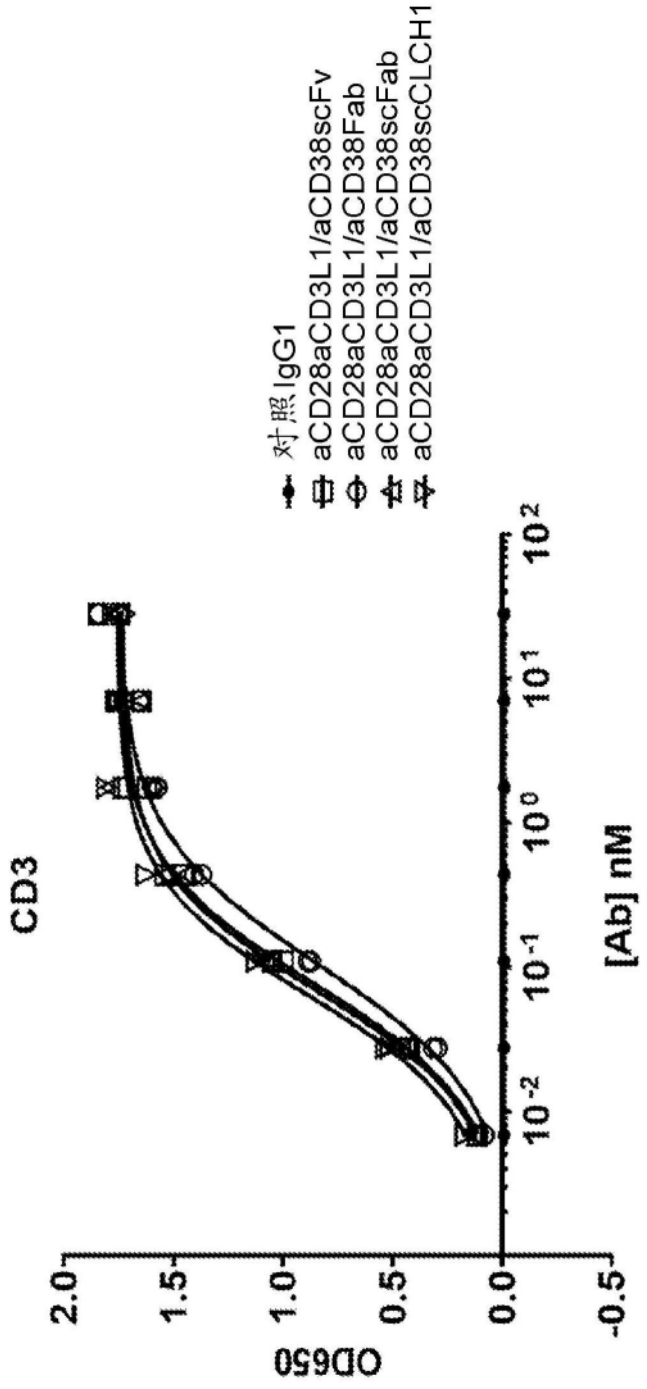

对照IgG1
aCD28aCD3L1/aCD38scFv
aCD28aCD3L1/aCD38Fab
aCD28aCD3L1/aCD38scFab
aCD28aCD3L1/aCD38scCLCH1
CD3
OD650
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM

图2A

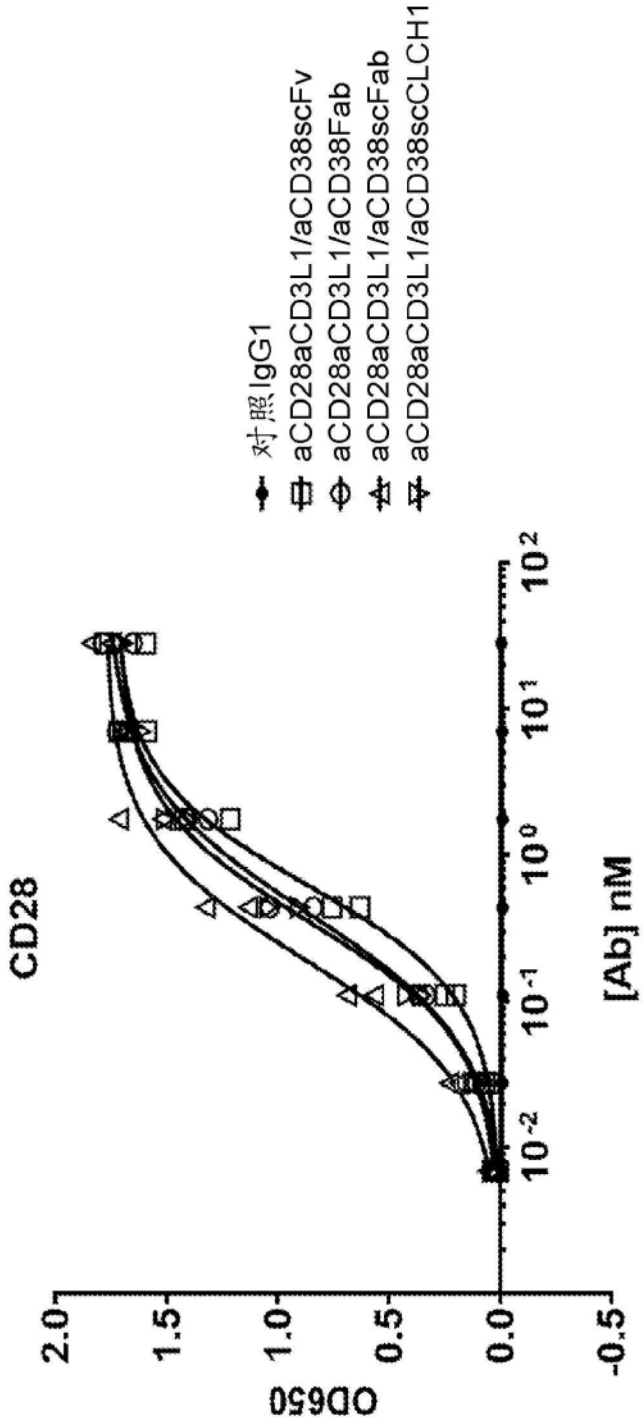

对照IgG1
aCD28aCD3L1/aCD38scFv
aCD28aCD3L1/aCD38Fab
aCD28aCD3L1/aCD38scFab
aCD28aCD3L1/aCD38scCLCH1
CD28
OD650
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM

图2B

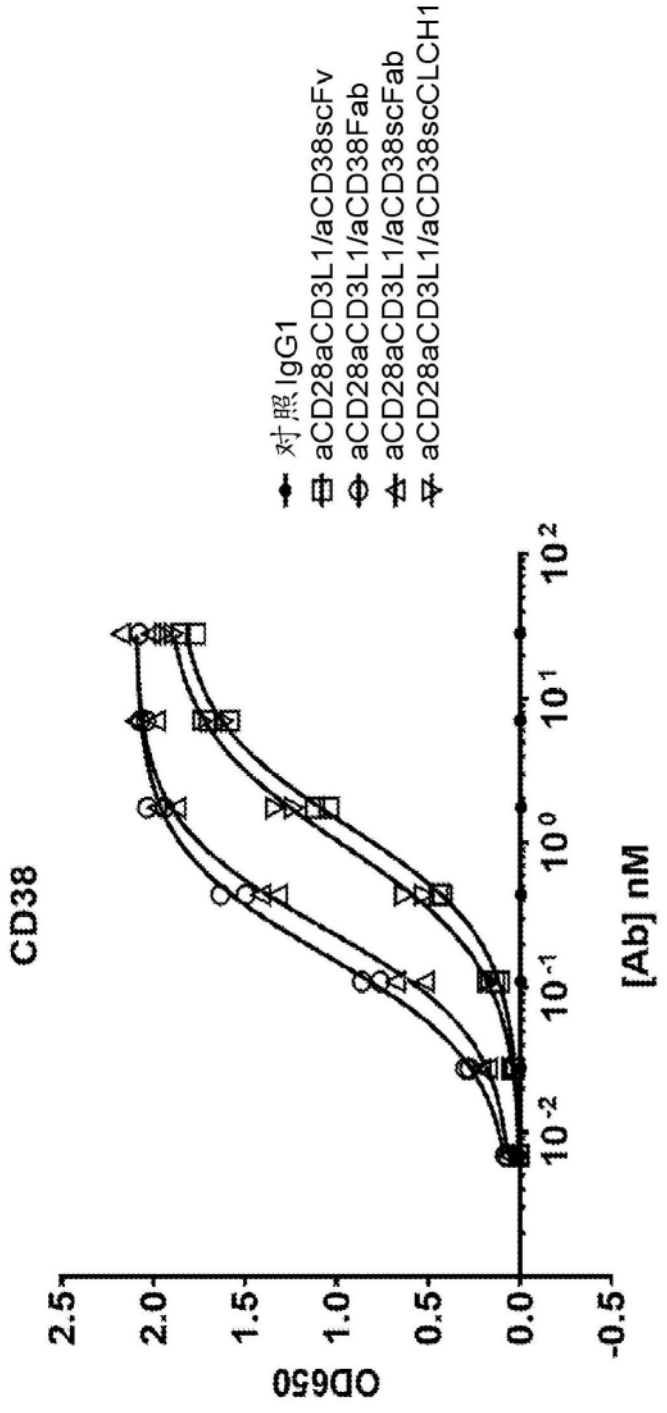

对照IgG1
aCD28aCD3L1/aCD38scFv
aCD28aCD3L1/aCD38Fab
aCD28aCD3L1/aCD38scFab
aCD28aCD3L1/aCD38scCLCH1
CD38
OD650
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM

图2C

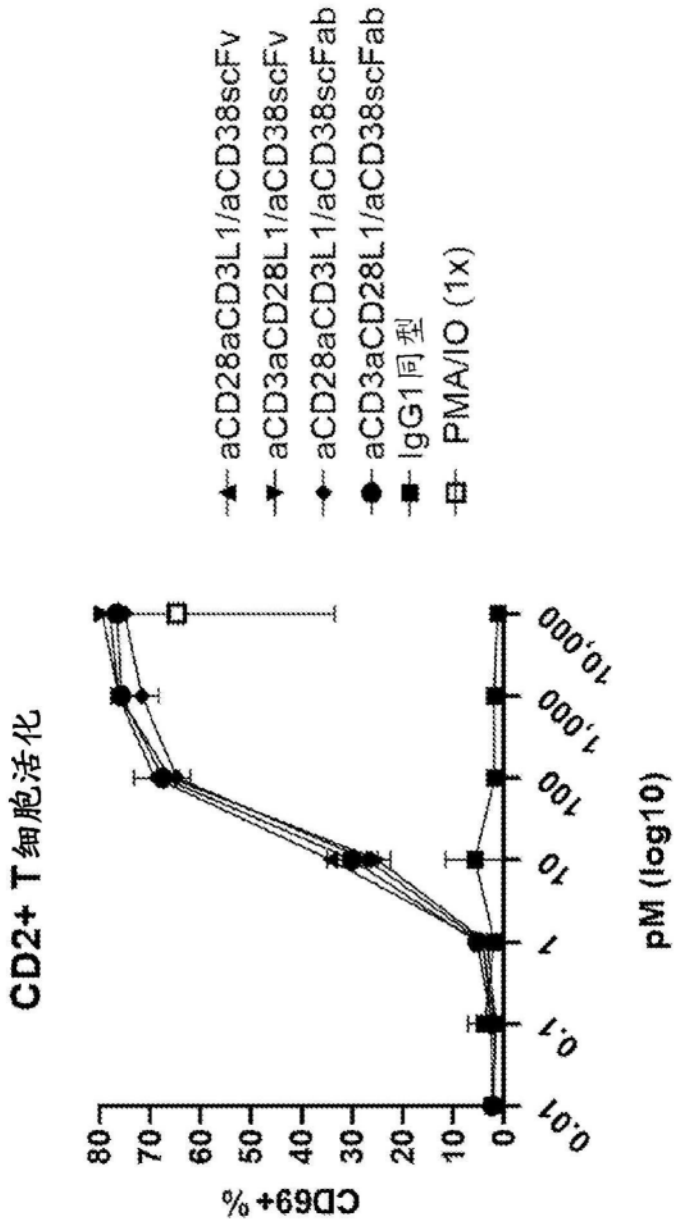

aCD28aCD3L1/aCD38scFv
aCD3aCD28L1/aCD38scFv
aCD28aCD3L1/aCD38scFab
aCD3aCD28L1/aCD38scFab
IgG1同型
PMA/IO (1x)
CD2+ T细胞活化
CD69+ %
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0.01
0.1
1
10
100
1,000
10,000
pM (log10)

图3

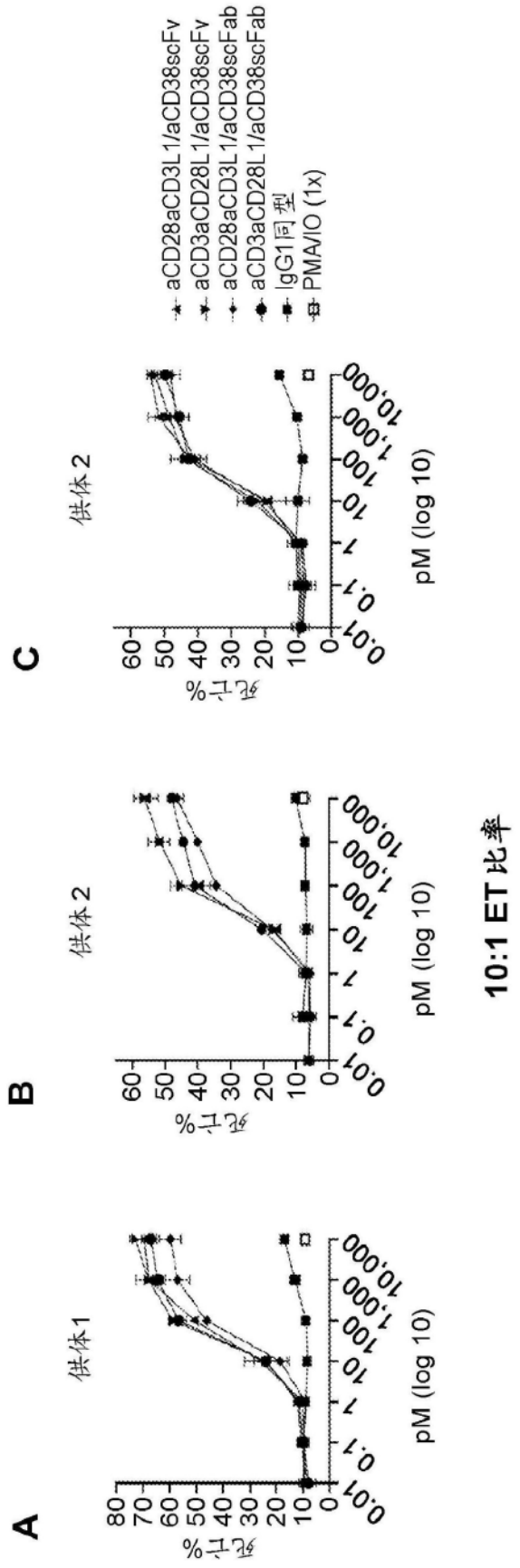

A
B
C
供体1
供体2
供体2
死亡%
pM (log 10)
0.07
0.7
7
10
100
1,000
10,000
aCD28aCD3L1/aCD38scFv
aCD3aCD28L1/aCD38scFv
aCD28aCD3L1/aCD38scFab
aCD3aCD28L1/aCD38scFab
IgG1同型
PMA/IO (1x)
10:1 ET 比率

图4

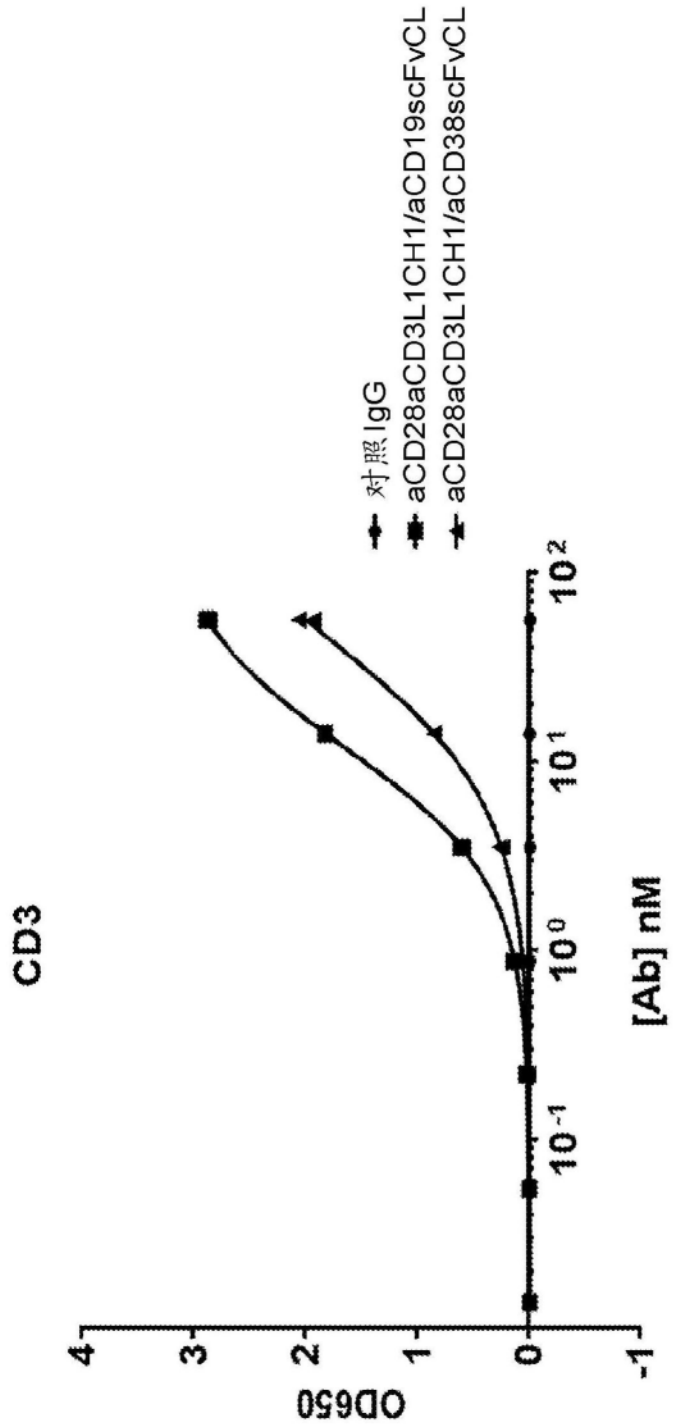

CD3
OD650
4
3
2
1
0
-1
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3L1CH1/aCD19scFvCL
aCD28aCD3L1CH1/aCD38scFvCL

图5A

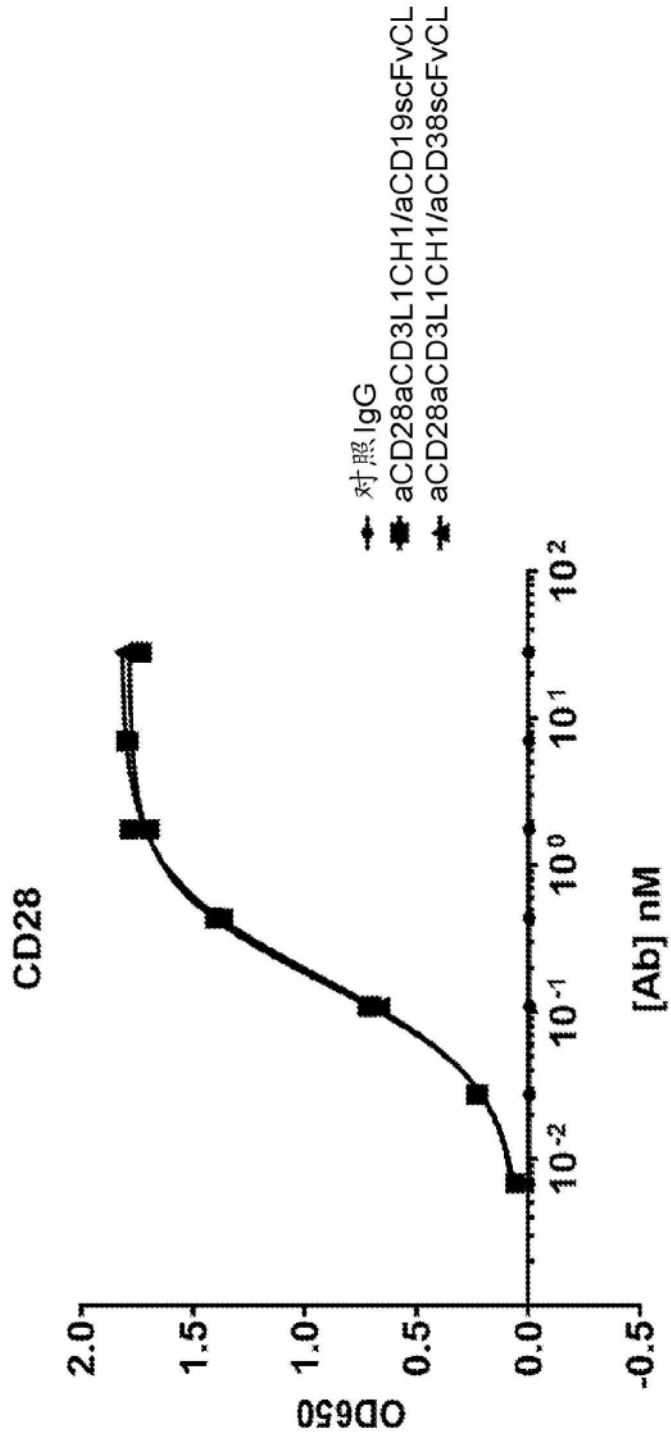

对照IgG
aCD28aCD3L1CH1/aCD19scFvCL
aCD28aCD3L1CH1/aCD38scFvCL
CD28
OD650
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM

图5B

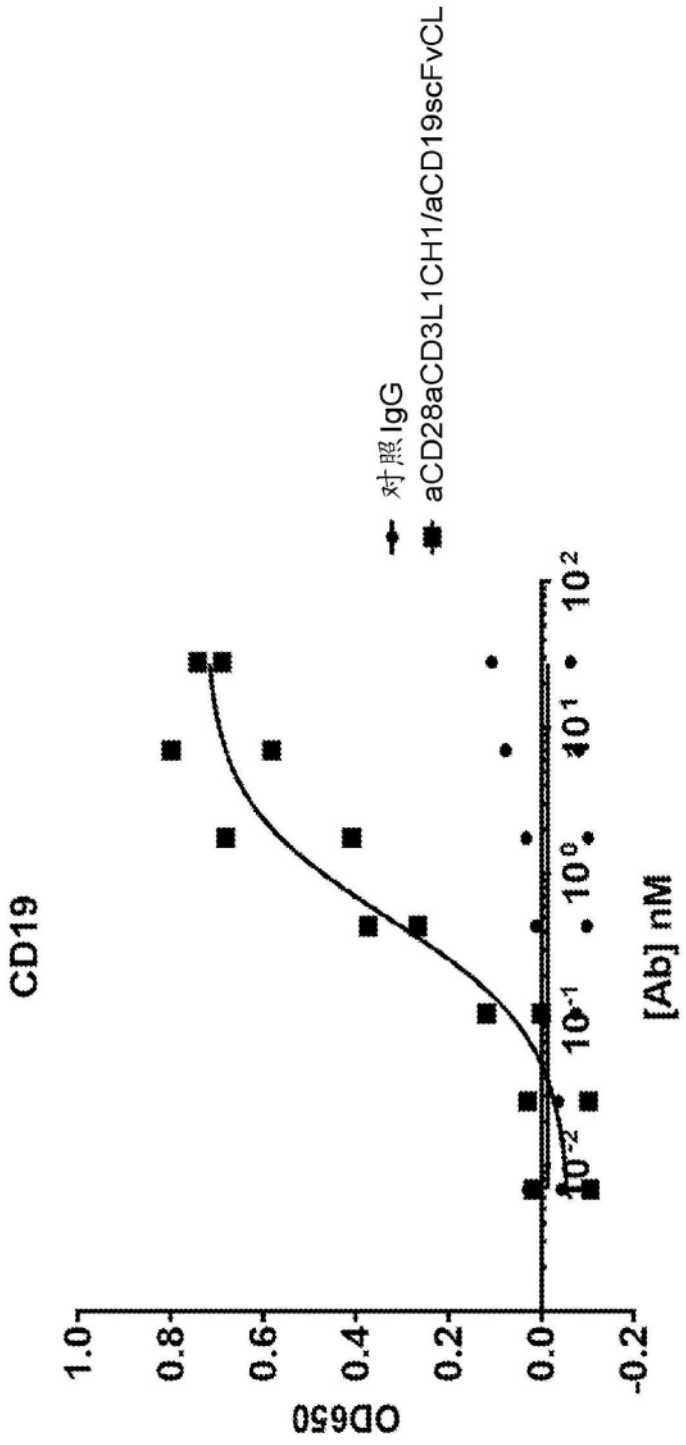

对照IgG
aCD28aCD3L1CH1/aCD19scFvCL
CD19
OD650
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
[Ab] nM

图5C

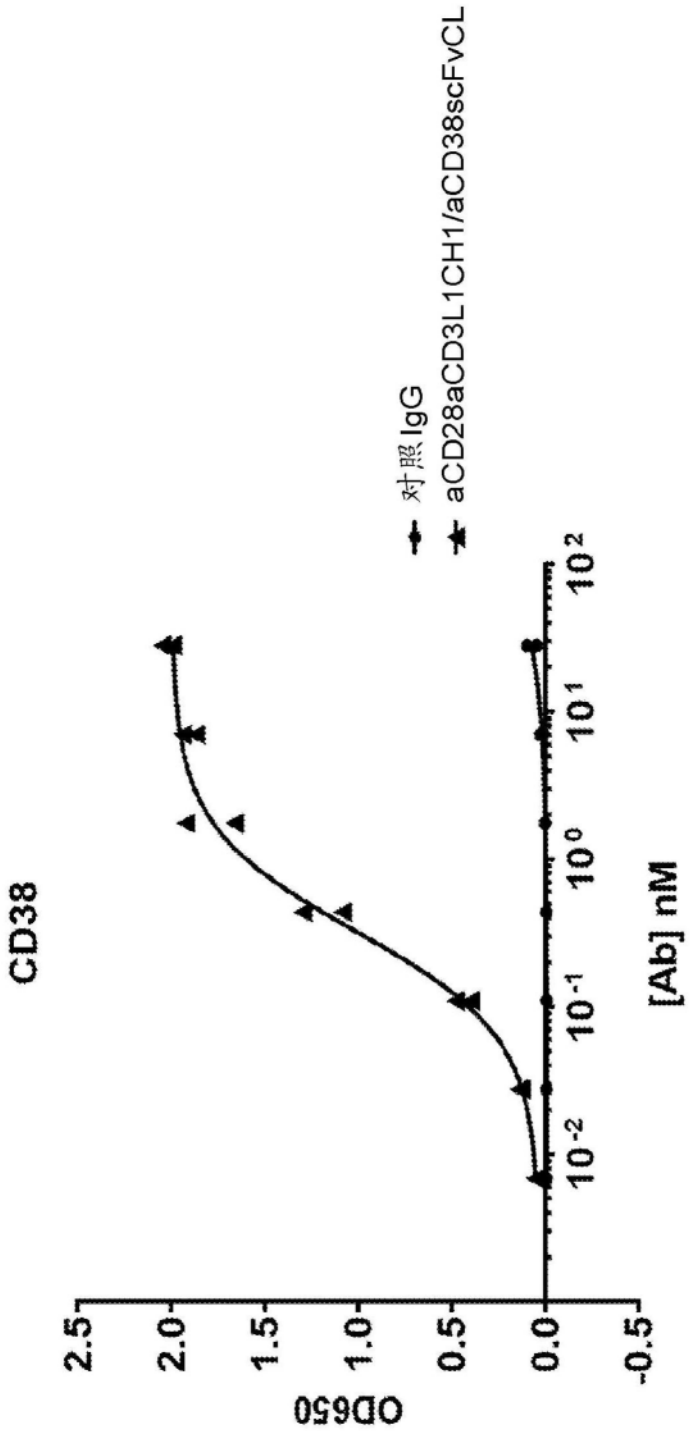

CD38
对照 IgG
aCD28aCD3L1CH1/aCD38scFvCL
OD650
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM

图5D

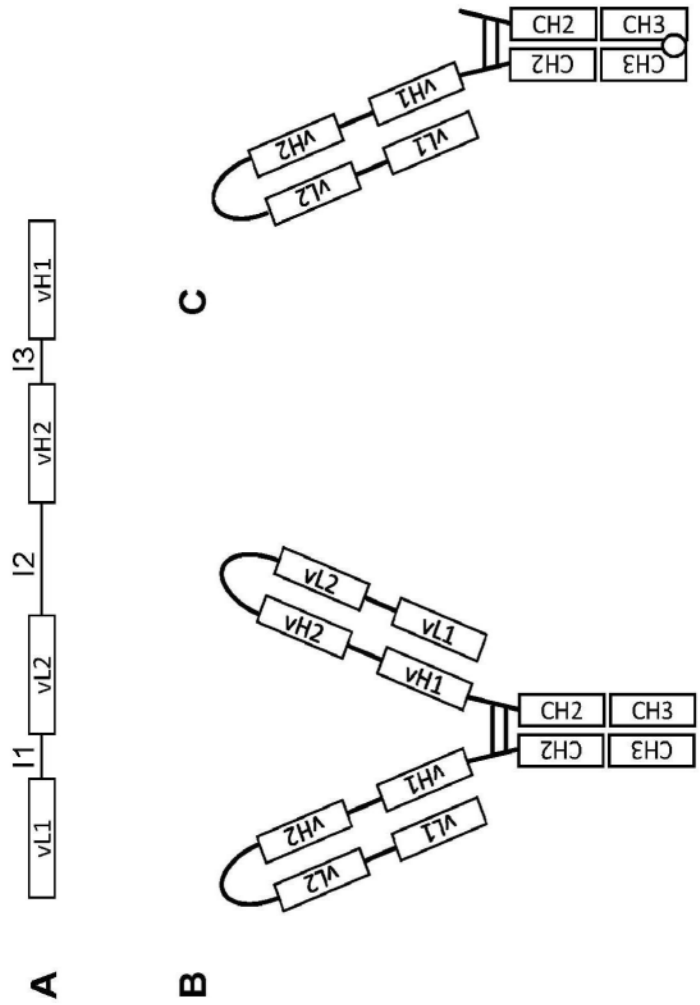

vH1
l3
vH2
l2
vL2
l1
vL1
A
CH2
CH3
CH2
CH3
vH1
vL1
vH2
vL2
C
vL2
vL1
vH2
vH1
CH2
CH3
CH2
CH3
vH1
vL1
vH2
vL2
B

图6

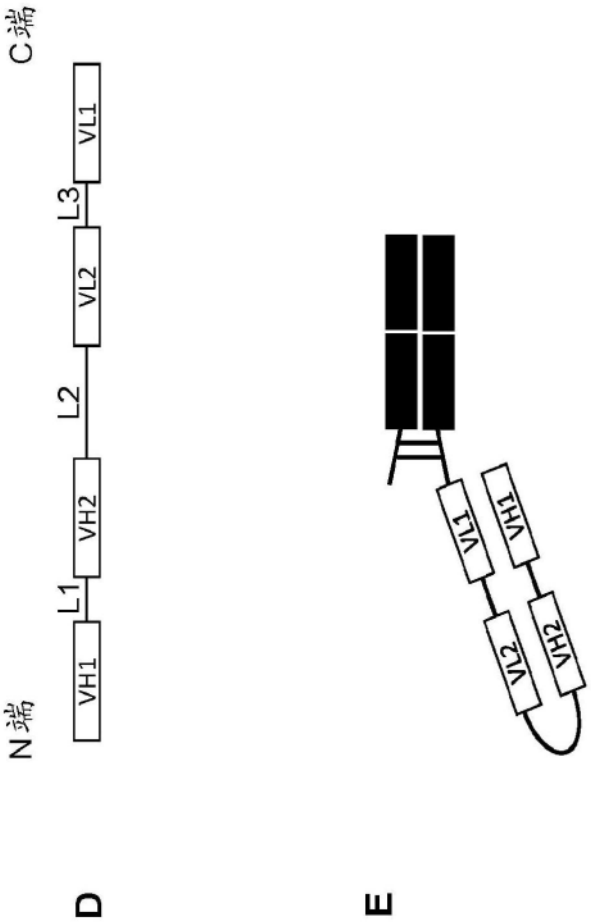


图6

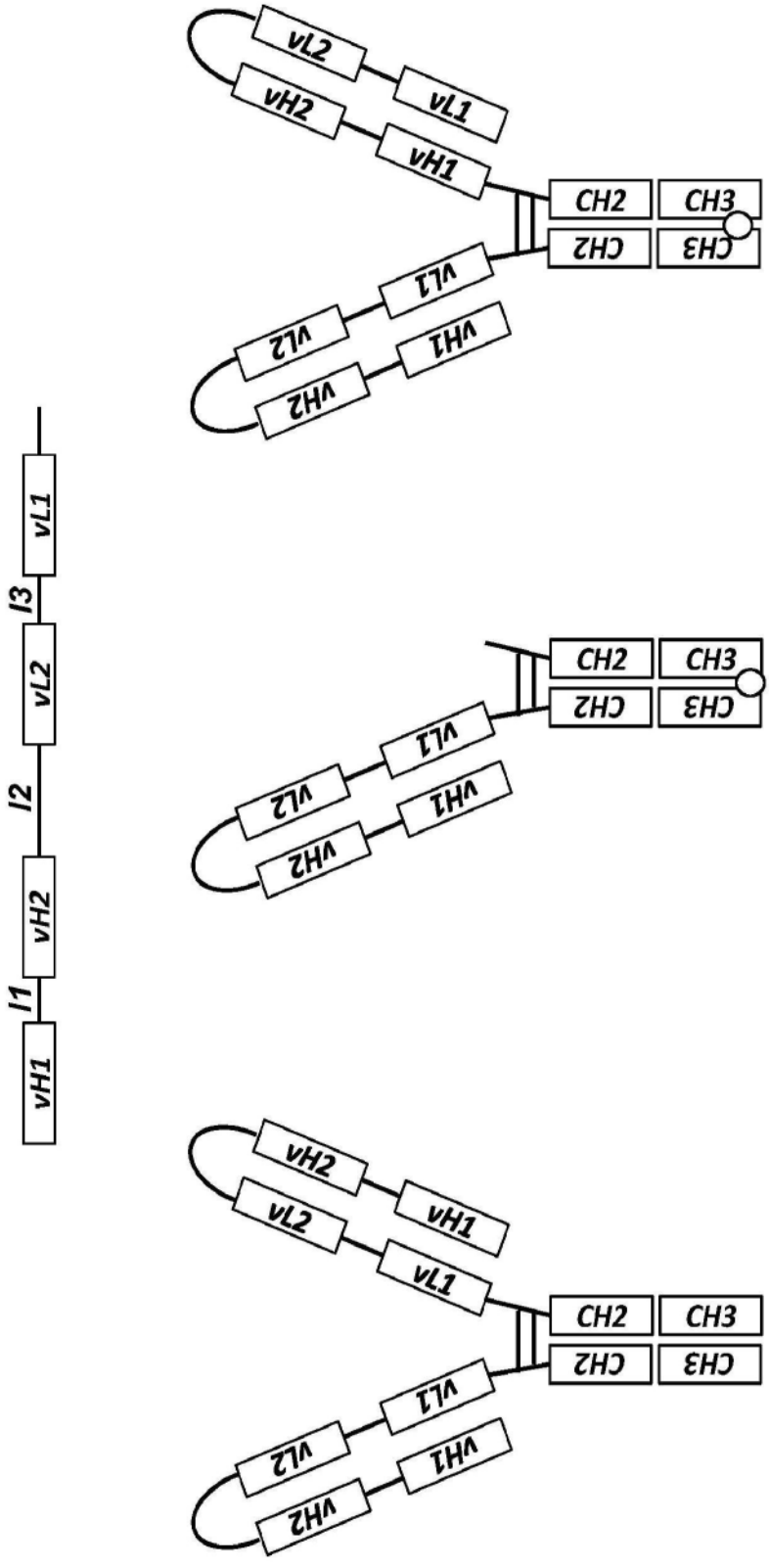


图6F

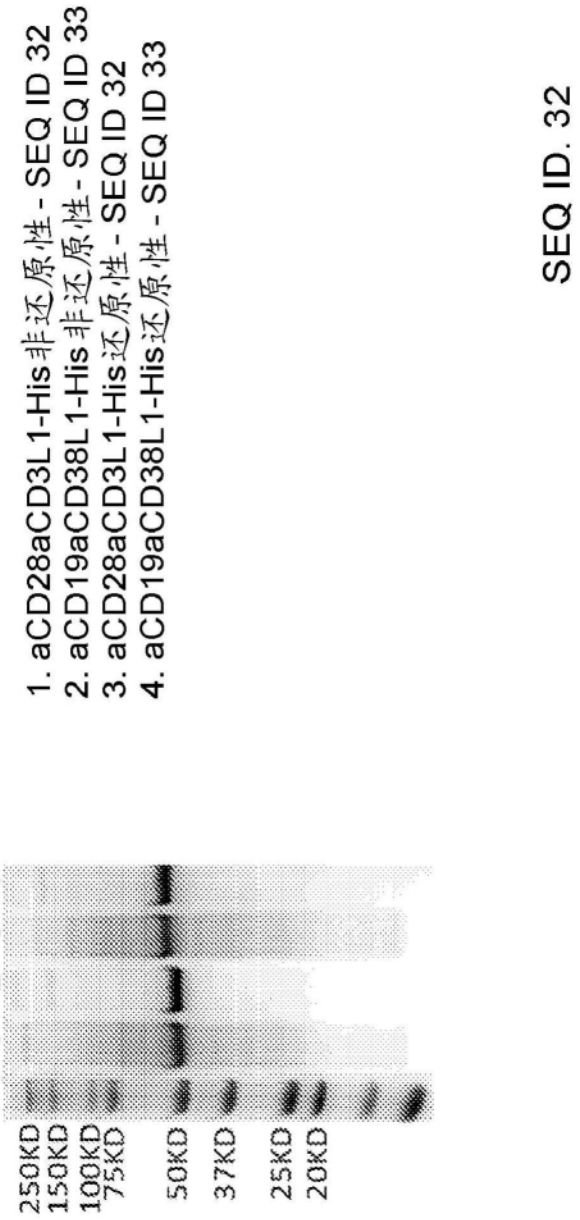

1. aCD28aCD3L1-His非还原性 - SEQ ID 32
2. aCD19aCD38L1-His非还原性 - SEQ ID 33
3. aCD28aCD3L1-His还原性 - SEQ ID 32
4. aCD19aCD38L1-His还原性 - SEQ ID 33
SEQ ID. 32
1
2
3
4
250KD
150KD
100KD
75KD
50KD
37KD
25KD
20KD

图7

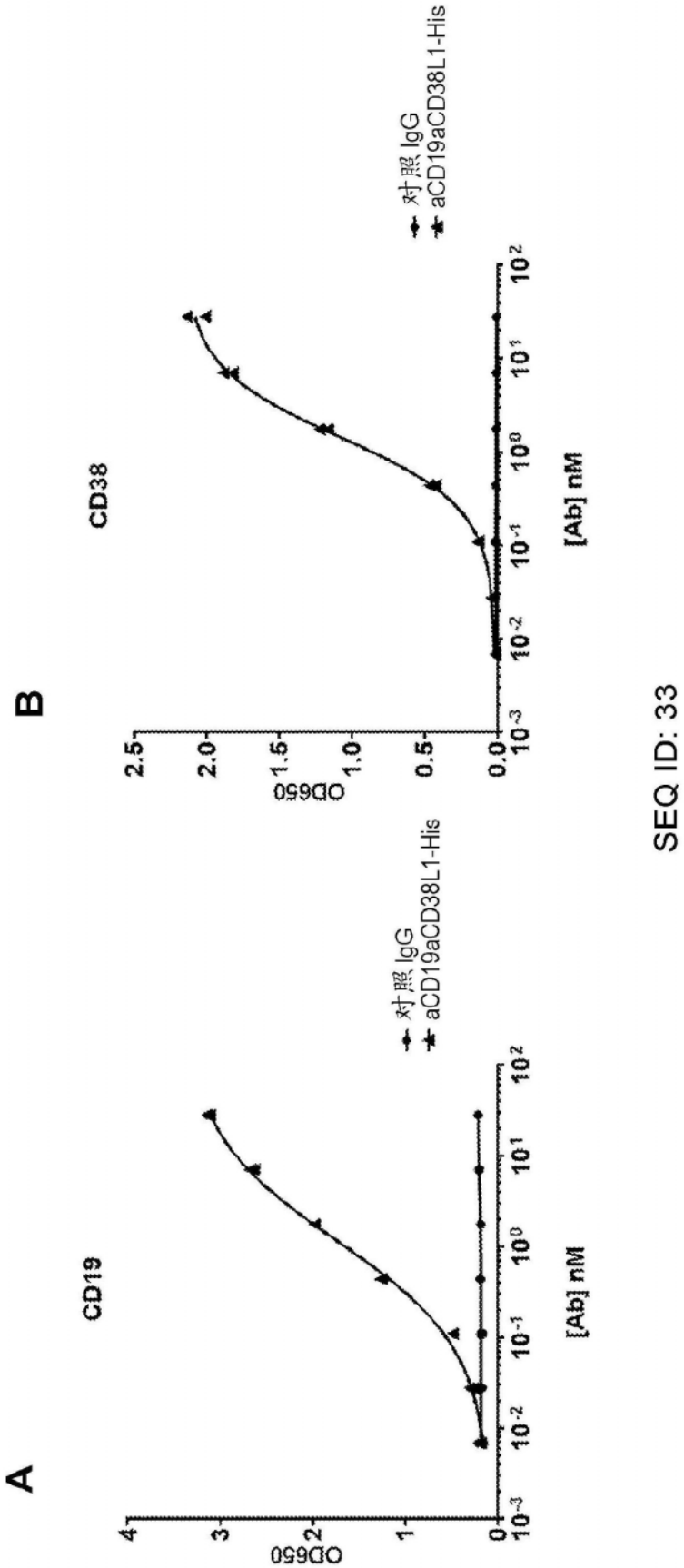

A
CD19
OD650
[Ab] nM
对照 IgG
aCD19aCD38L1-His
B
CD38
OD650
[Ab] nM
对照 IgG
aCD19aCD38L1-His
SEQ ID: 33

图8

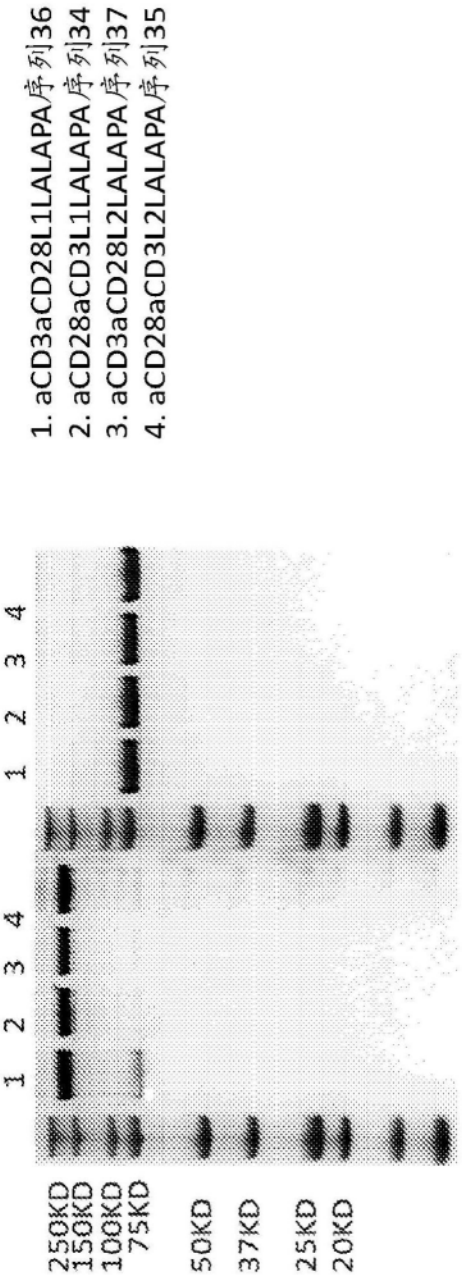

1. aCD3aCD28L1LALAPA序列36
2. aCD28aCD3L1LALAPA序列34
3. aCD3aCD28L2LALAPA序列37
4. aCD28aCD3L2LALAPA序列35
1 2 3 4
1 2 3 4
250KD
150KD
100KD
75KD
50KD
37KD
25KD
20KD

图9

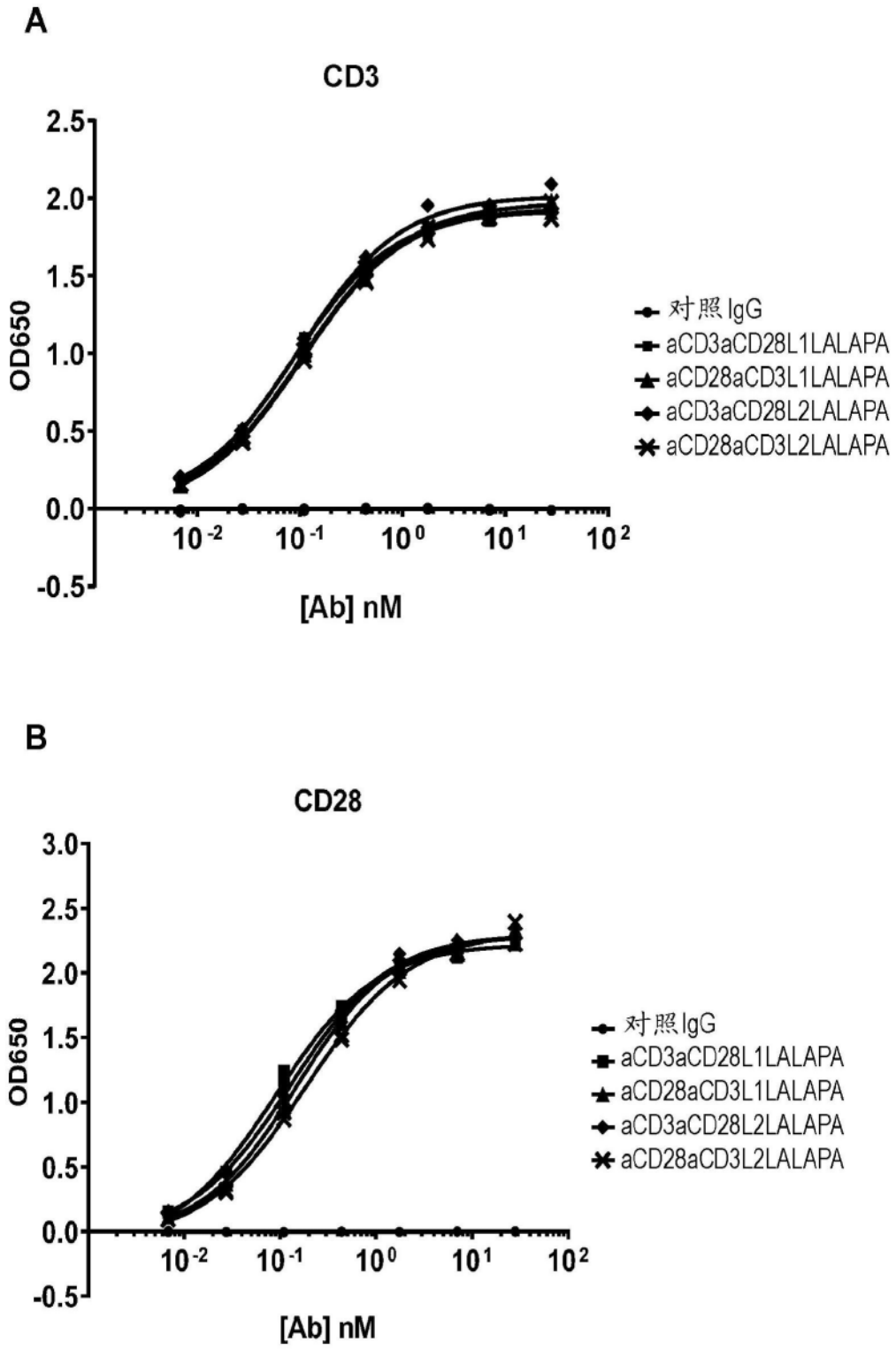

A
CD3
OD650
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM
对照IgG
aCD3aCD28L1LALAPA
aCD28aCD3L1LALAPA
aCD3aCD28L2LALAPA
aCD28aCD3L2LALAPA
B
CD28
OD650
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM
对照IgG
aCD3aCD28L1LALAPA
aCD28aCD3L1LALAPA
aCD3aCD28L2LALAPA
aCD28aCD3L2LALAPA

图10

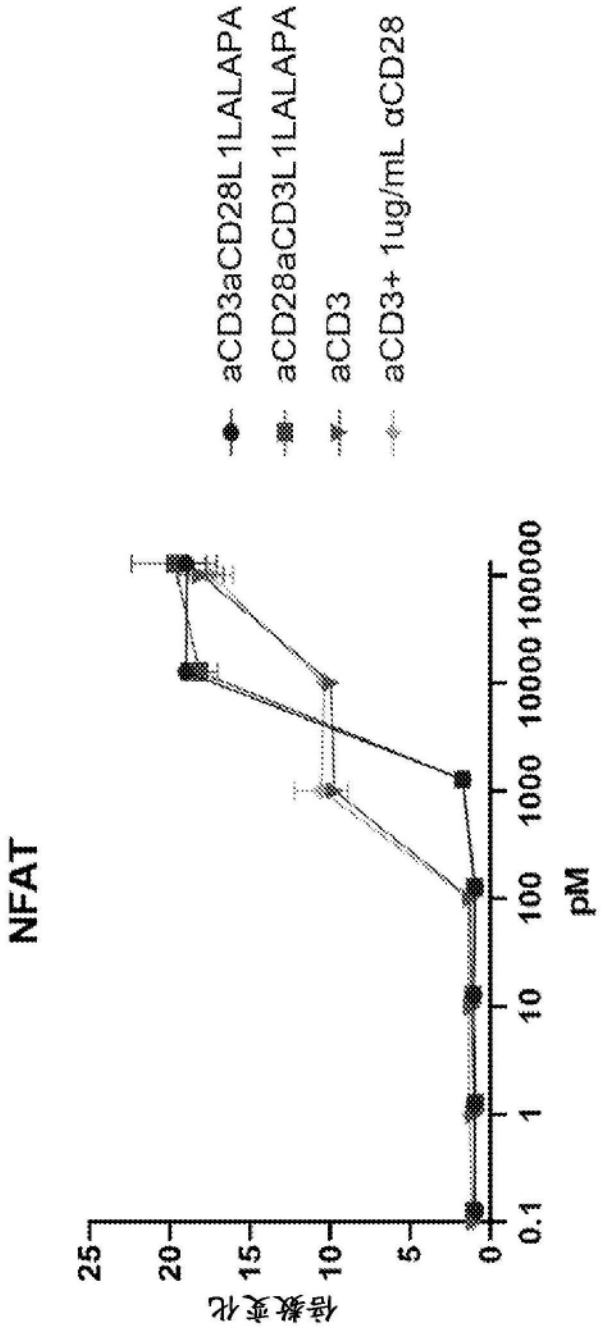

aCD3aCD28L1LALAPA
aCD28aCD3L1LALAPA
aCD3
aCD3+ 1ug/mL αCD28
NFAT
倍数变化
25
20
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
pM

图11

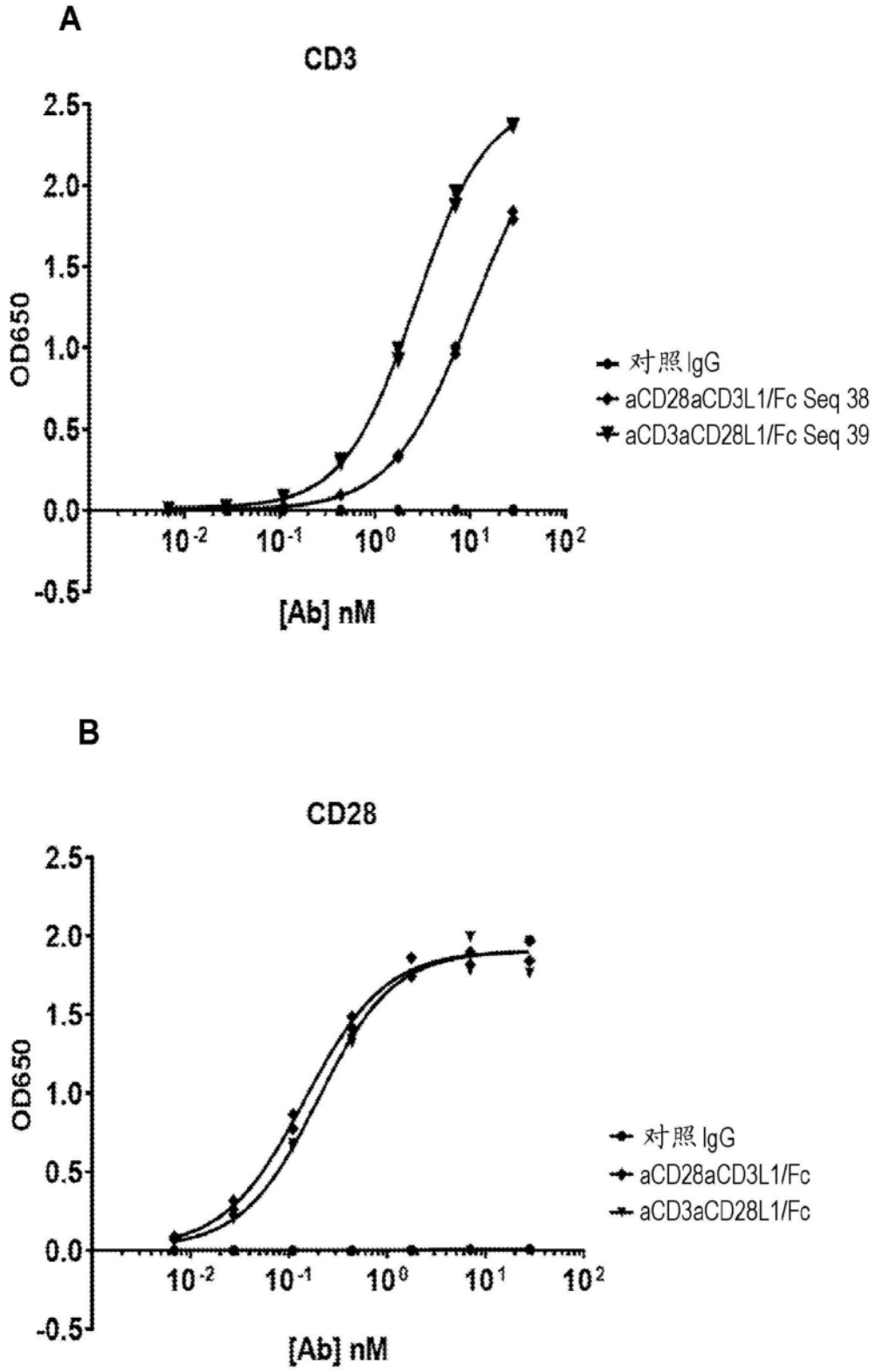

A
CD3
OD650
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3L1/Fc Seq 38
aCD3aCD28L1/Fc Seq 39
B
CD28
OD650
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3L1/Fc
aCD3aCD28L1/Fc

图12

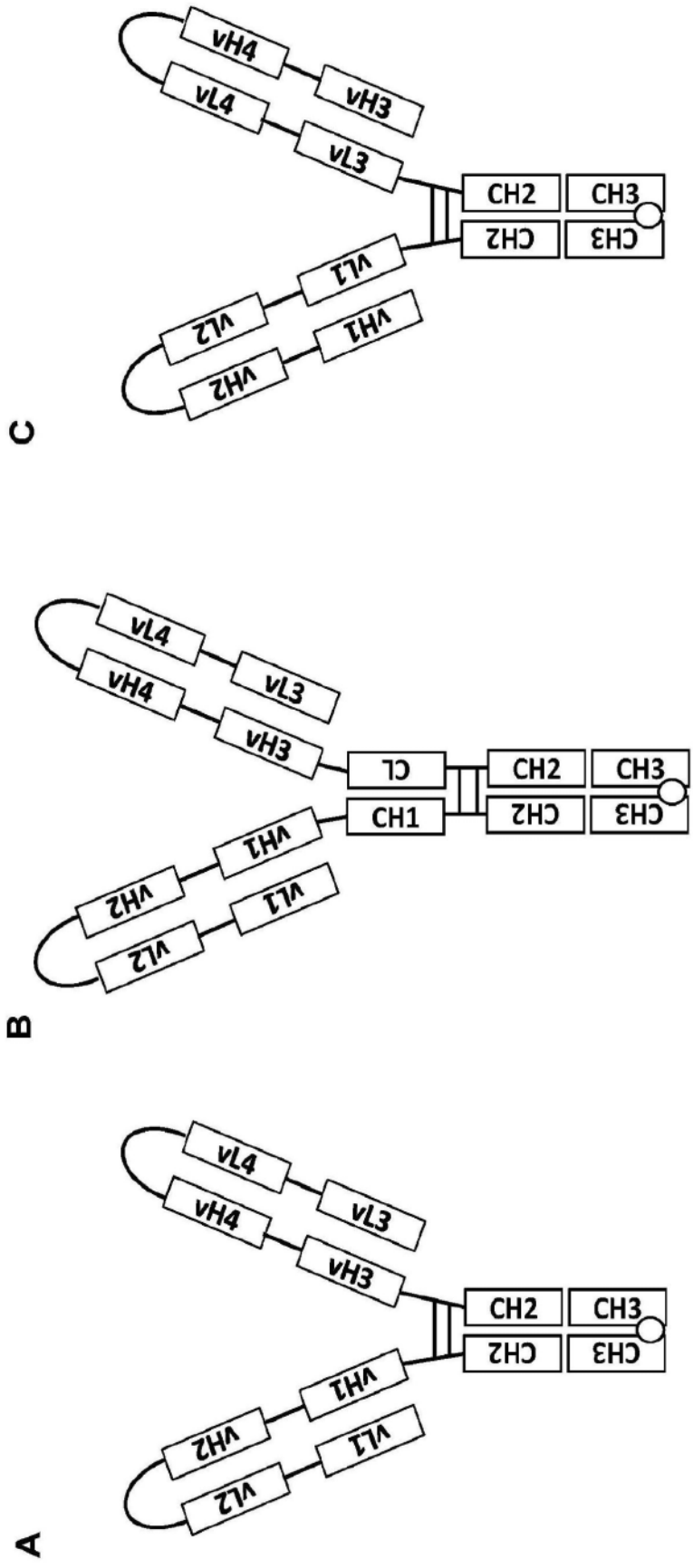

C
vH4
vH3
vL4
vL3
CH2
CH3
CH2
CH3
vL1
vL2
vH1
vH2
B
vL4
vL3
vH4
vH3
CL
CH1
CH2
CH3
CH2
CH3
vH1
vH2
vL1
vL2
A
vL4
vL3
vH4
vH3
CH2
CH3
CH2
CH3
vH1
vH2
vL1
vL2

图13

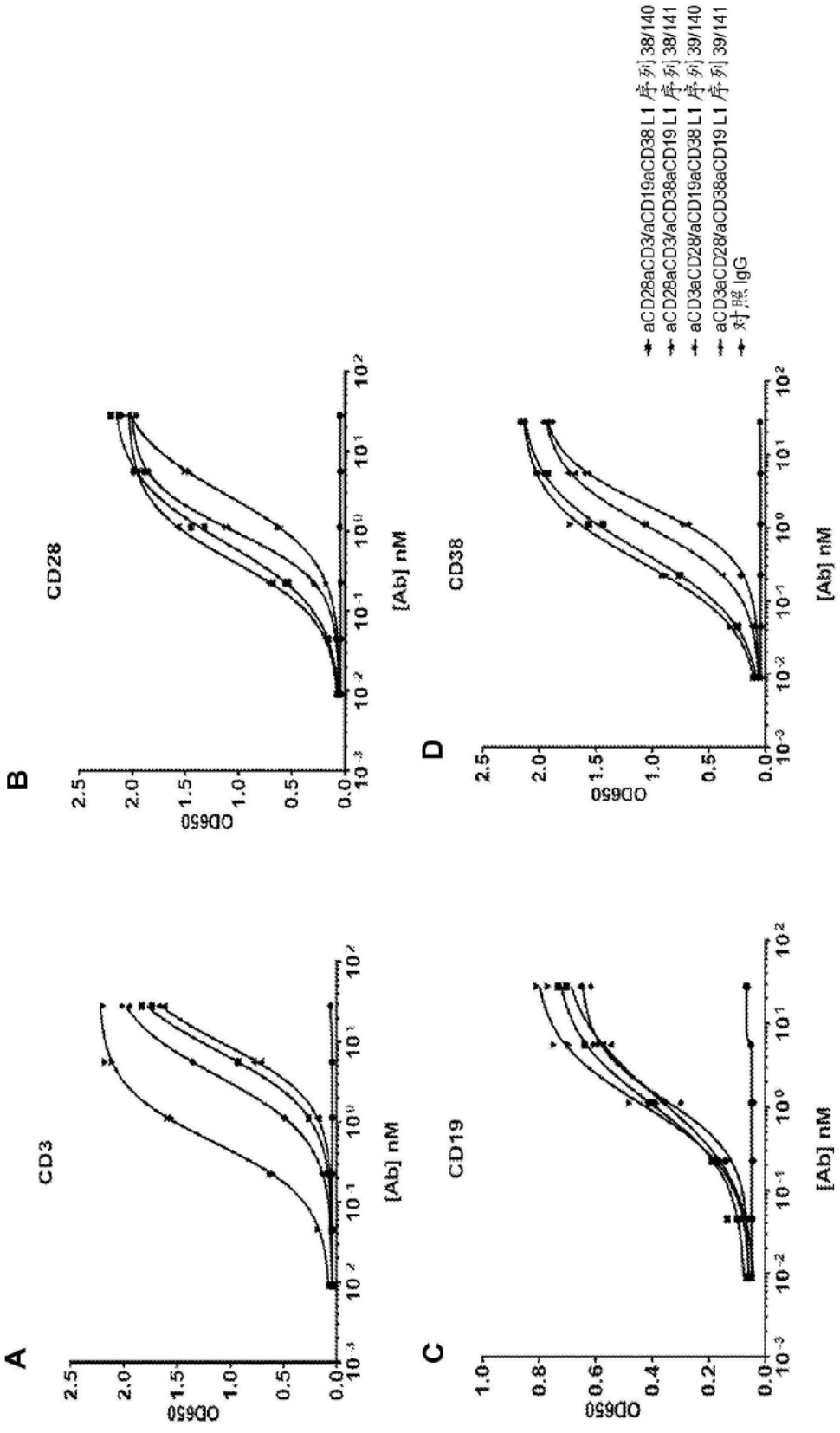

A
CD3
B
CD28
C
CD19
D
CD38
OD650
[Ab] nM
aCD28aCD3/aCD19aCD38L1 序列38/140
aCD28aCD3/aCD38aCD19L1 序列38/141
aCD3aCD28/aCD19aCD38L1 序列39/140
aCD3aCD28/aCD38aCD19L1 序列39/141
对照 IgG

图14

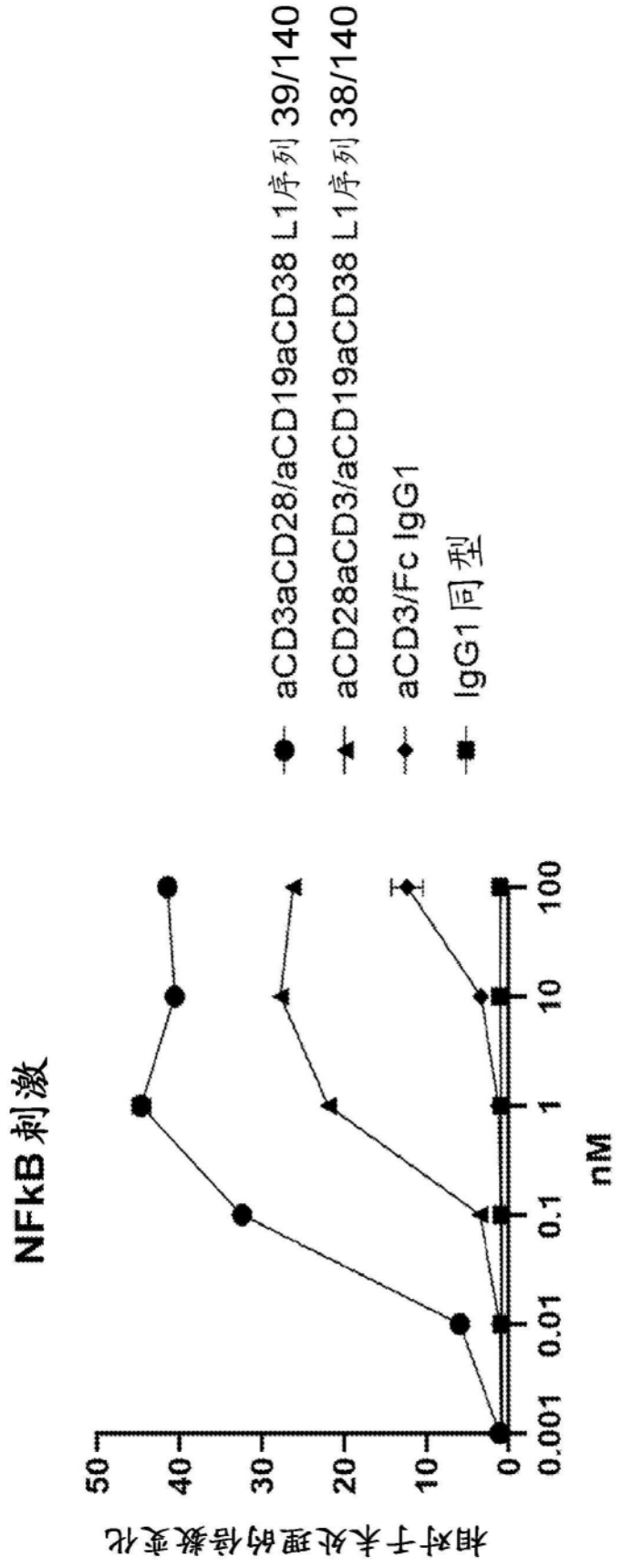

aCD3aCD28/aCD19aCD38 L1序列 39/140
aCD28aCD3/aCD19aCD38 L1序列 38/140
aCD3/Fc IgG1
IgG1同型
NFkB刺激
相对于未处理的倍数变化
50
40
30
20
10
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM

图15

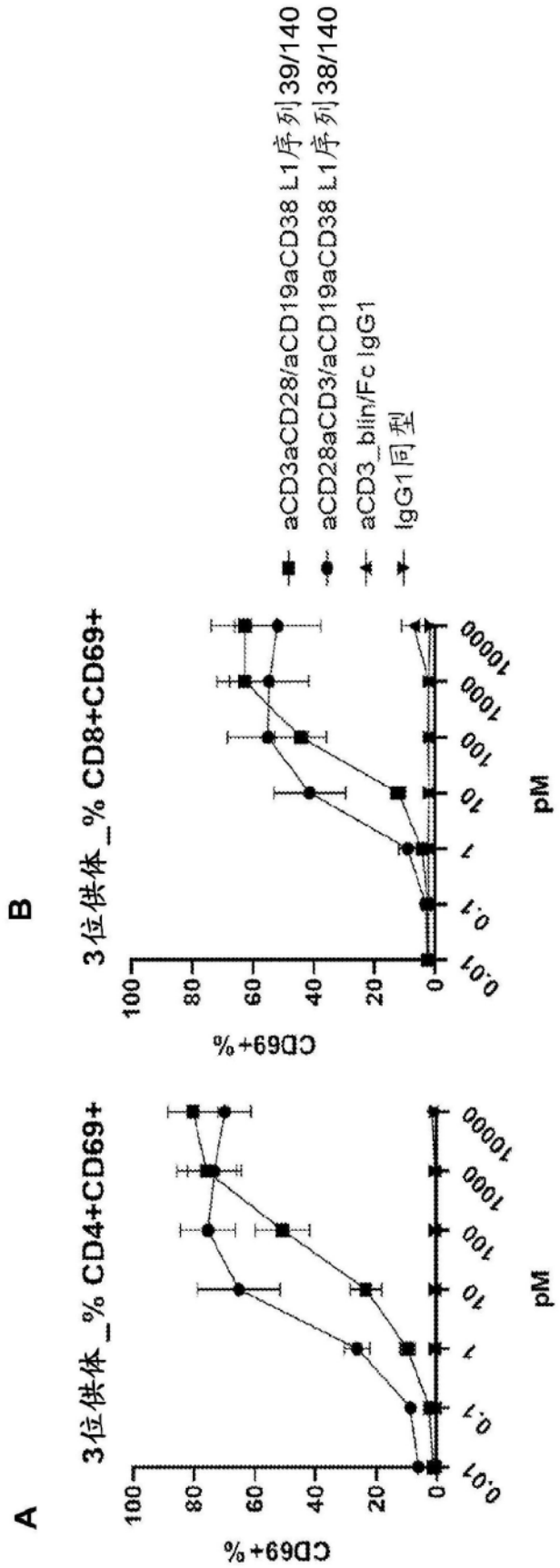

A
3位供体_% CD4+CD69+
CD69+%
100
80
60
40
20
0
0.07
0.1
1
10
100
1000
10000
pM
B
3位供体_% CD8+CD69+
CD69+%
aCD3aCD28/aCD19aCD38 L1序列 39/140
aCD28aCD3/aCD19aCD38 L1序列 38/140
aCD3_blin/Fc IgG1
IgG1同型

图16

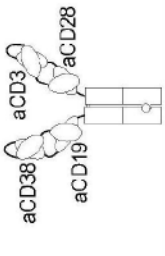
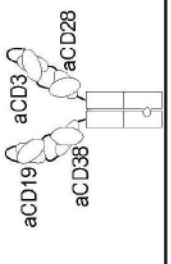
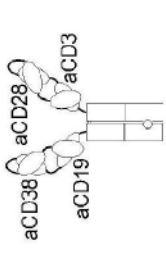
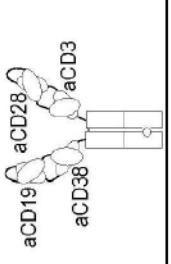
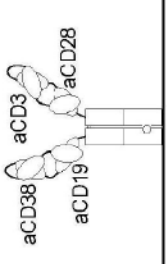
Ab	接头		产量 (mg/L)	
aCD28aCD3/aCD19aCD38 L1	ggssg		20.3	序列 38/140
aCD28aCD3/aCD38aCD19 L1	ggssg		3.43	序列 38/141
aCD3 X aCD28/aCD19aCD38 L1	ggssg		34.25	序列 39/140
aCD3aCD28/aCD38aCD19 L1	ggssg		9.25	序列 39/141
aCD28aCD3/aCD19aCD38 L3	g		4.13	序列 58/146
aCD28aCD3/aCD19aCD38 L4	sggsgssggs		22.61	序列 59/147

图17

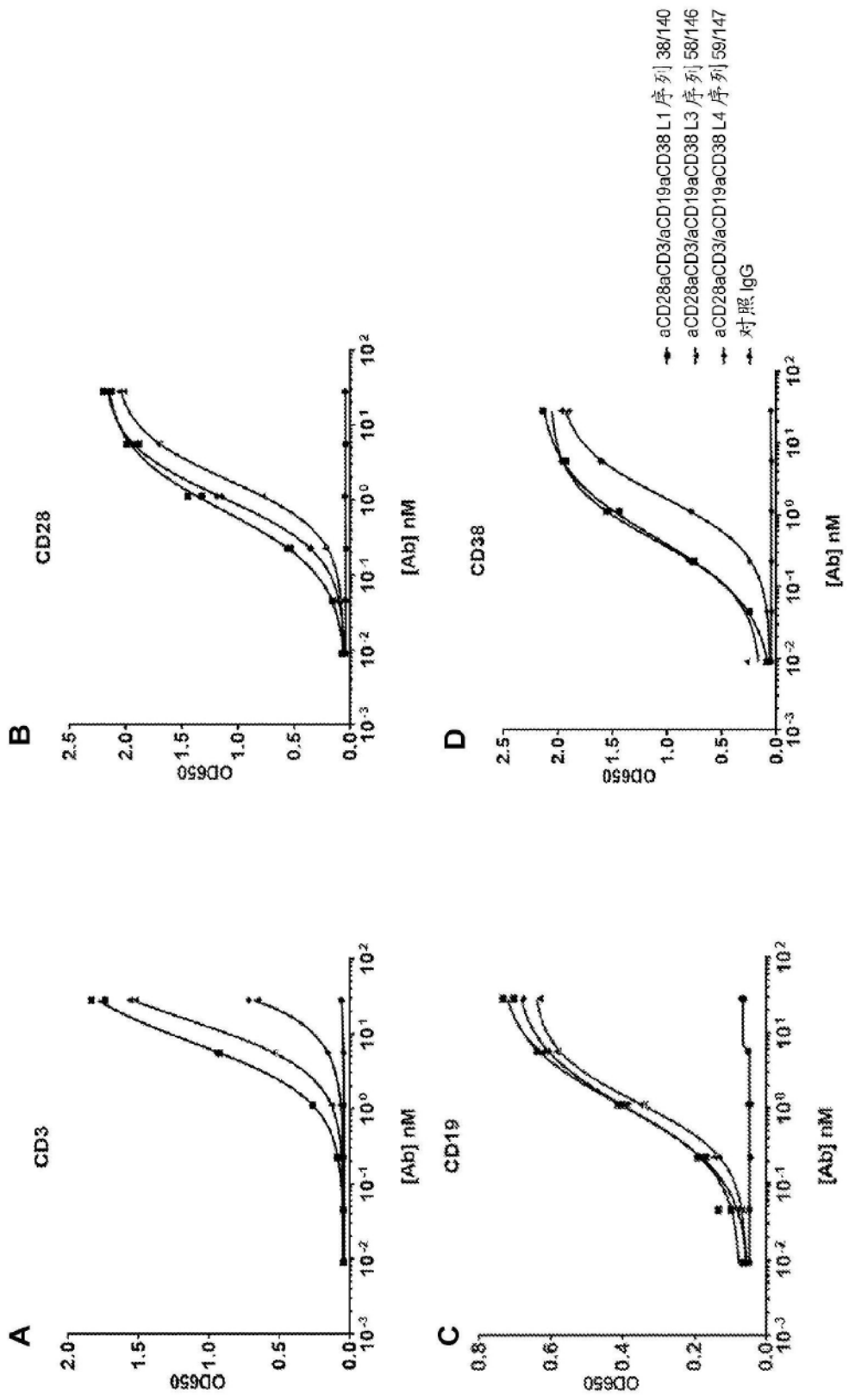

A
CD3
OD650
[Ab] nM
B
CD28
C
CD19
D
CD38
aCD28aCD3/aCD19aCD38 L1 序列 38/140
aCD28aCD3/aCD19aCD38 L3 序列 58/146
aCD28aCD3/aCD19aCD38 L4 序列 59/147
对照 IgG

图18

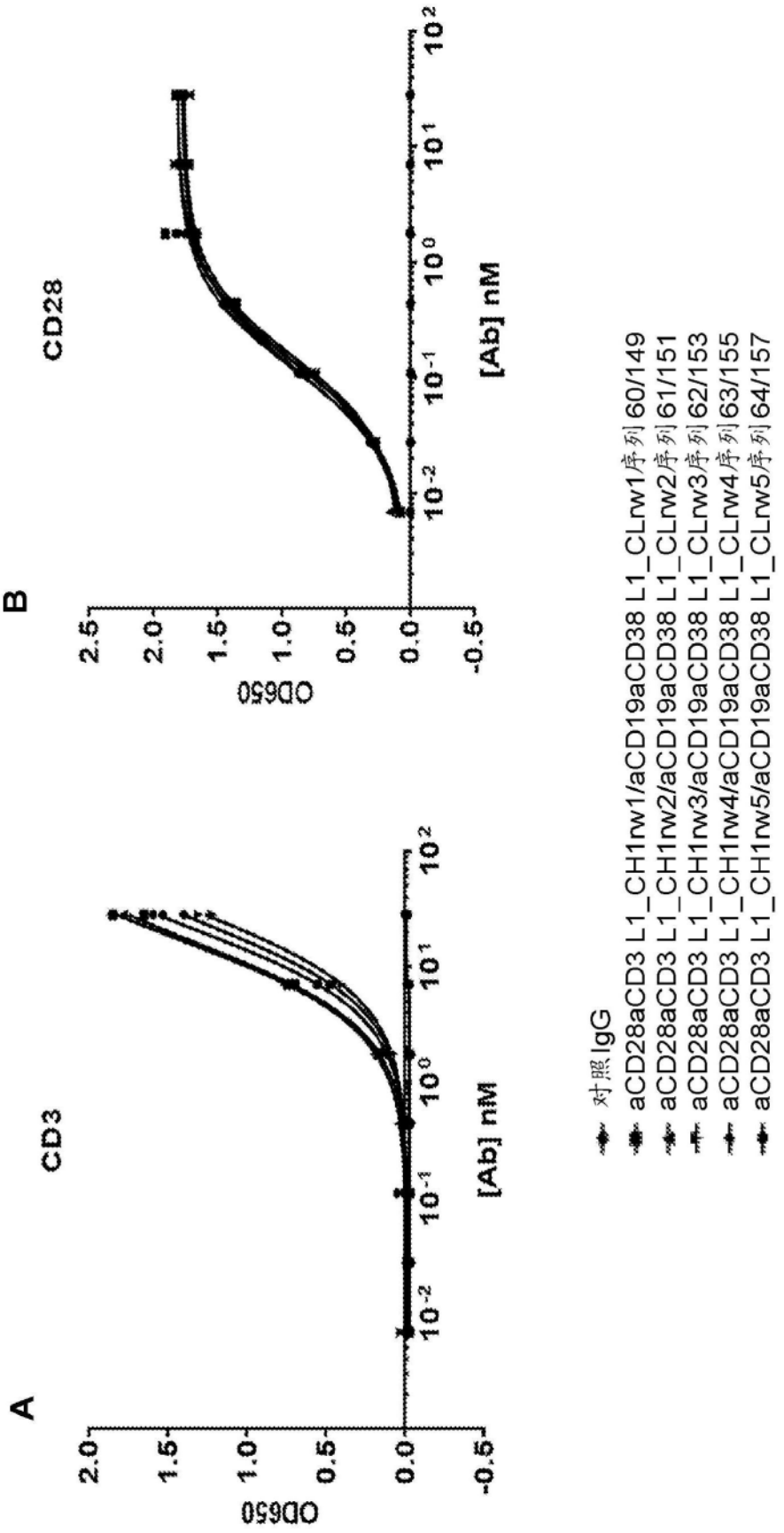

A
CD3
OD650
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
[Ab] nM
B
CD28
OD650
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3 L1_CH1rw1/aCD19aCD38 L1_CLrw1序列60/149
aCD28aCD3 L1_CH1rw2/aCD19aCD38 L1_CLrw2序列61/151
aCD28aCD3 L1_CH1rw3/aCD19aCD38 L1_CLrw3序列62/153
aCD28aCD3 L1_CH1rw4/aCD19aCD38 L1_CLrw4序列63/155
aCD28aCD3 L1_CH1rw5/aCD19aCD38 L1_CLrw5序列64/157

图19

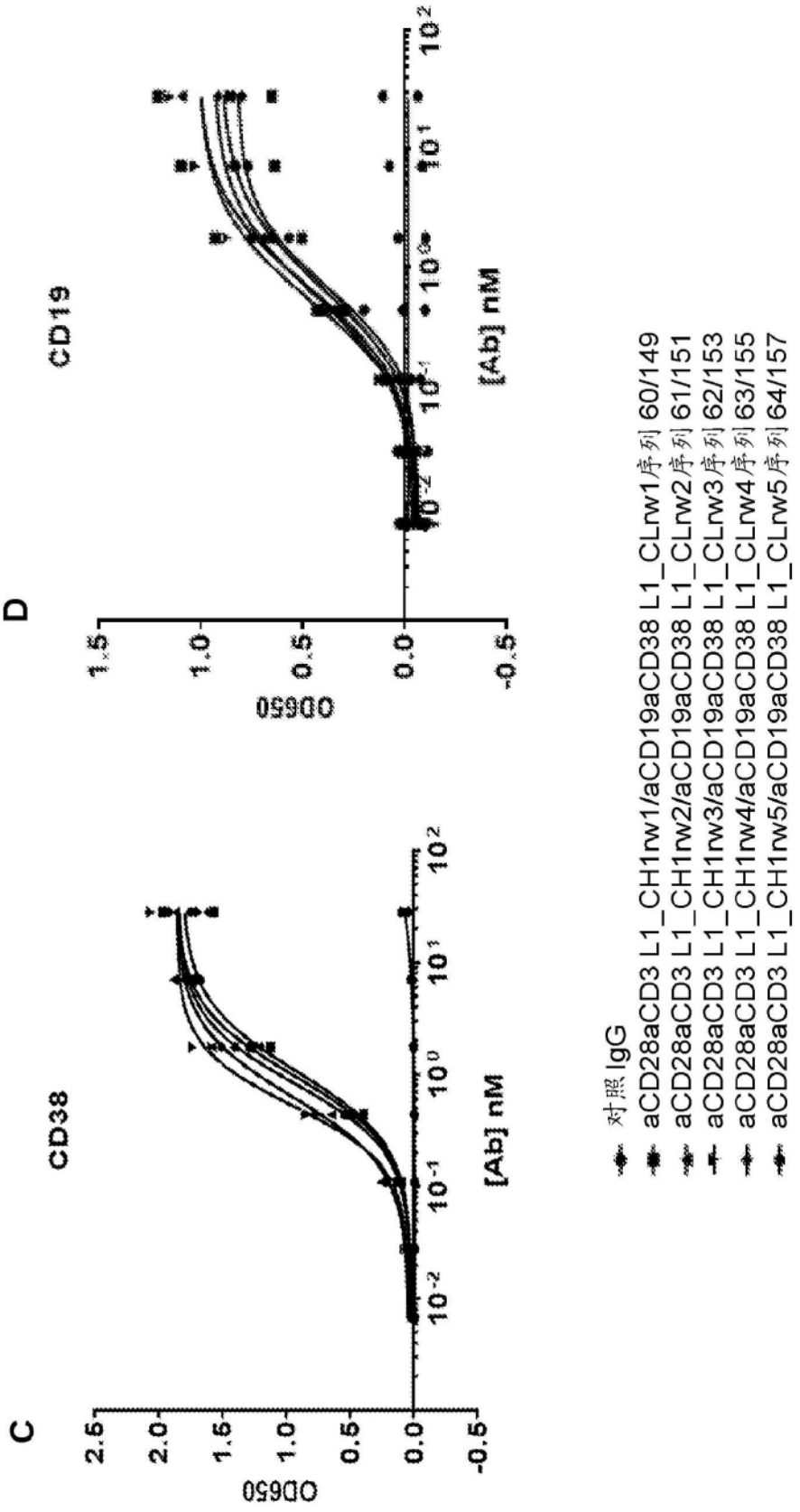

C
CD38
OD650
[Ab] nM
D
CD19
OD650
[Ab] nM
对照 IgG
aCD28aCD3 L1_CH1rw1/aCD19aCD38 L1_CLrw1序列 60/149
aCD28aCD3 L1_CH1rw2/aCD19aCD38 L1_CLrw2序列 61/151
aCD28aCD3 L1_CH1rw3/aCD19aCD38 L1_CLrw3序列 62/153
aCD28aCD3 L1_CH1rw4/aCD19aCD38 L1_CLrw4序列 63/155
aCD28aCD3 L1_CH1rw5/aCD19aCD38 L1_CLrw5序列 64/157

图19

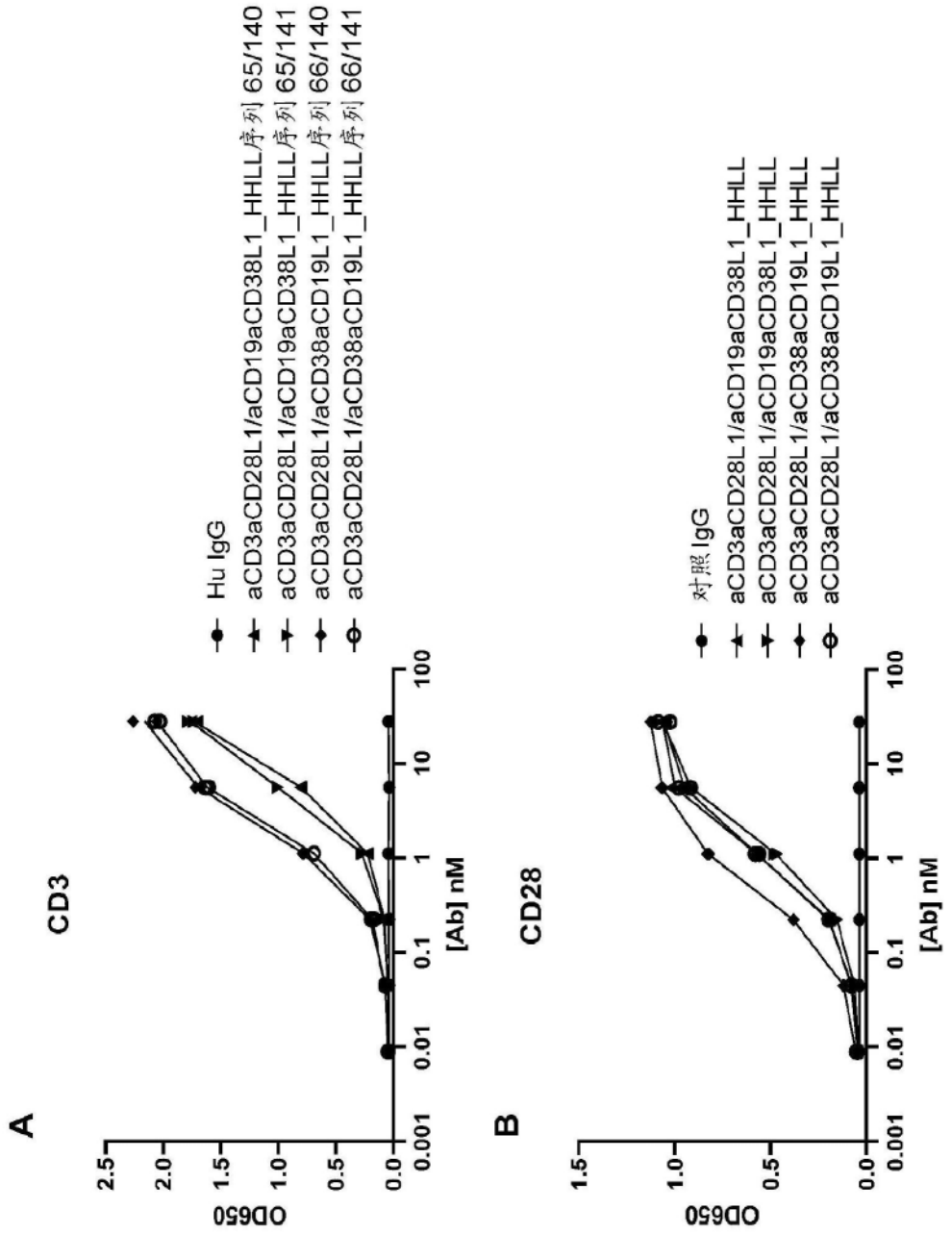

A
CD3
OD650
[Ab] nM
Hu IgG
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL序列 65/140
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL序列 65/141
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL序列 66/140
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL序列 66/141
B
CD28
OD650
[Ab] nM
对照 IgG
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL

图20

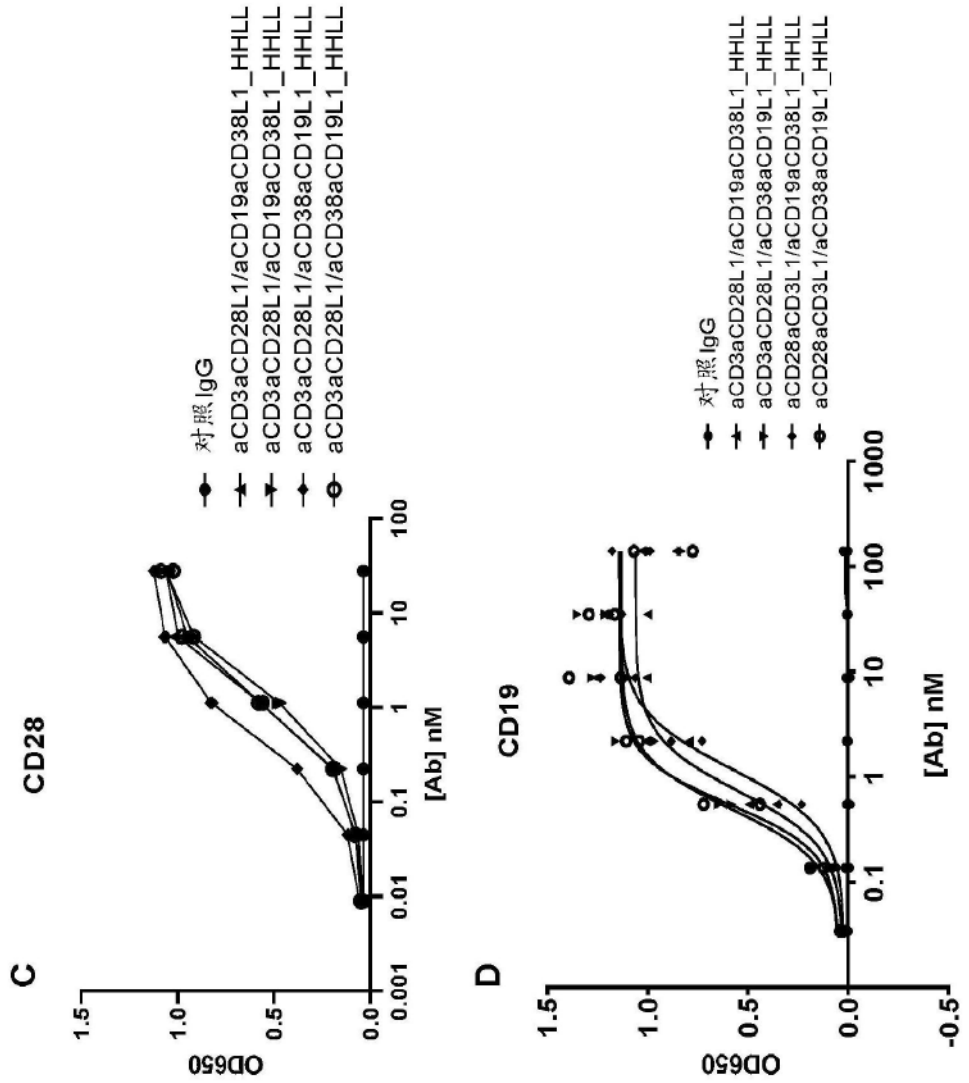

C
CD28
OD650
[Ab] nM
对照IgG
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL
D
CD19
OD650
[Ab] nM
对照IgG
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL
aCD28aCD3L1/aCD19aCD38L1_HHLL
aCD28aCD3L1/aCD38aCD19L1_HHLL

图20

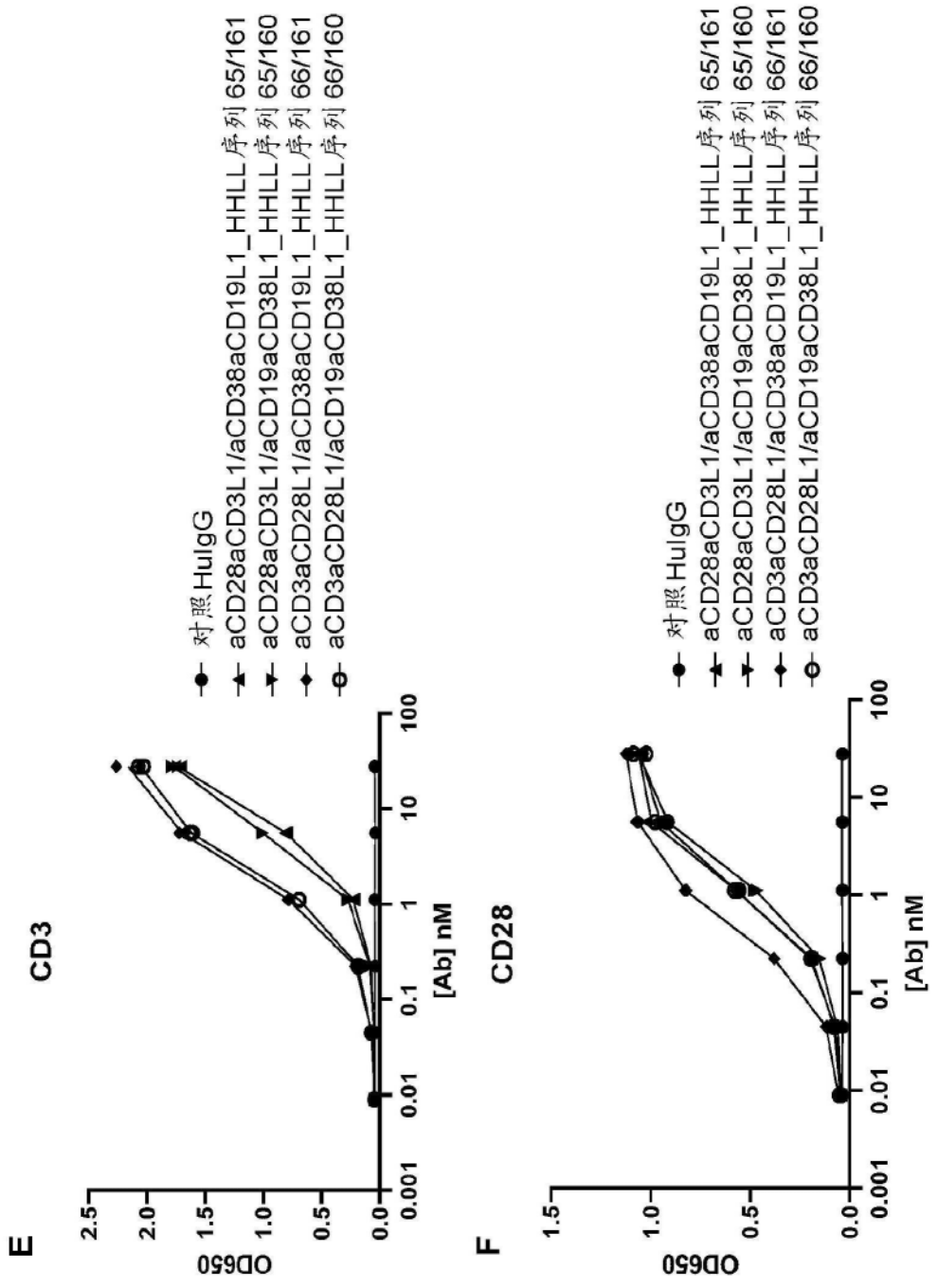

E
CD3
OD650
[Ab] nM
对照HuIgG
aCD28aCD3L1/aCD38aCD19L1_HHLL序列 65/161
aCD28aCD3L1/aCD19aCD38L1_HHLL序列 65/160
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL序列 66/161
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL序列 66/160
F
CD28
OD650
[Ab] nM
对照HuIgG
aCD28aCD3L1/aCD38aCD19L1_HHLL序列 65/161
aCD28aCD3L1/aCD19aCD38L1_HHLL序列 65/160
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL序列 66/161
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL序列 66/160

图20

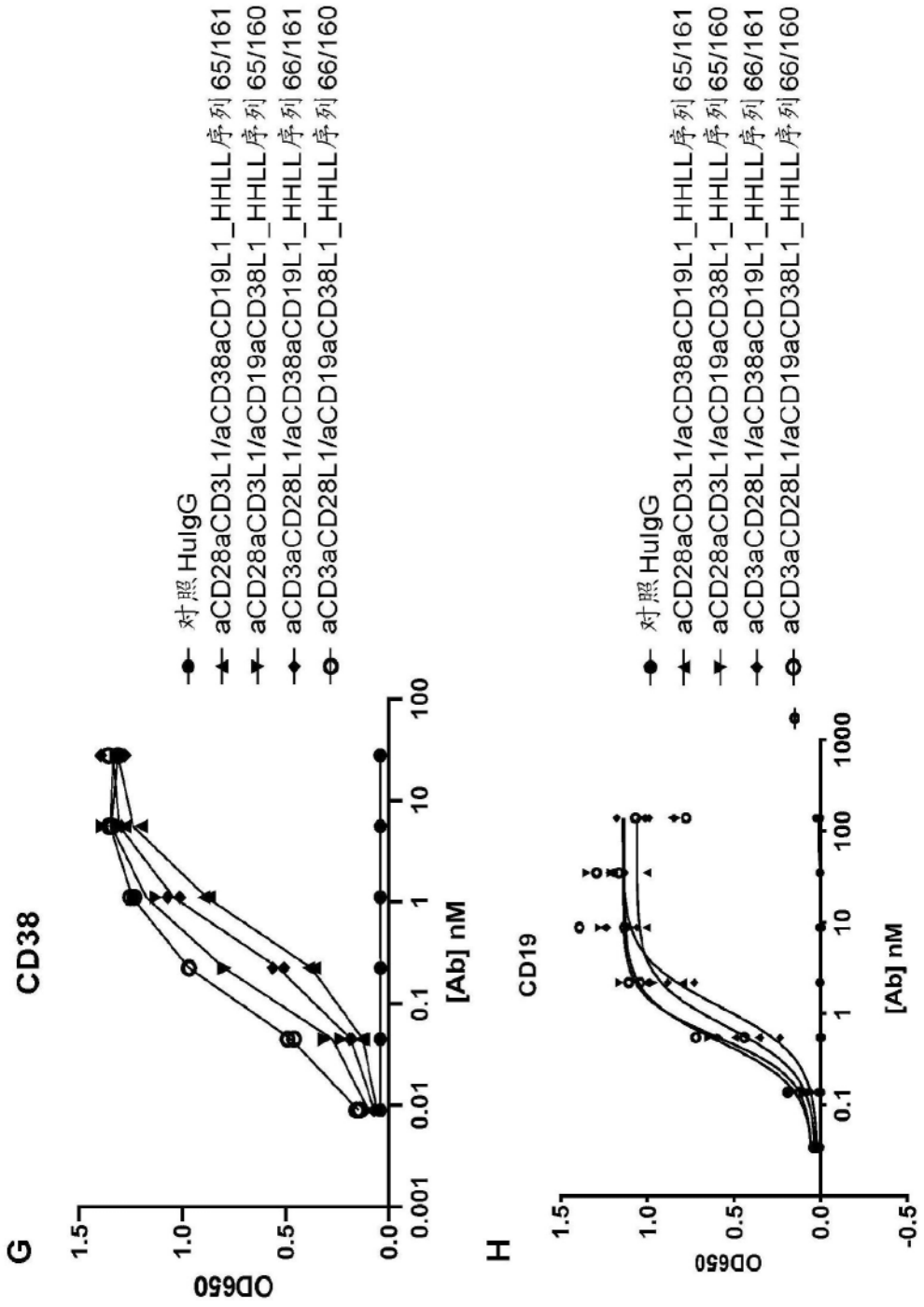

G
CD38
OD650
[Ab] nM
对照 HuIgG
aCD28aCD3L1/aCD38aCD19L1_HHLL序列 65/161
aCD28aCD3L1/aCD19aCD38L1_HHLL序列 65/160
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL序列 66/161
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL序列 66/160
H
CD19
OD650
[Ab] nM
对照 HuIgG
aCD28aCD3L1/aCD38aCD19L1_HHLL序列 65/161
aCD28aCD3L1/aCD19aCD38L1_HHLL序列 65/160
aCD3aCD28L1/aCD38aCD19L1_HHLL序列 66/161
aCD3aCD28L1/aCD19aCD38L1_HHLL序列 66/160

图20

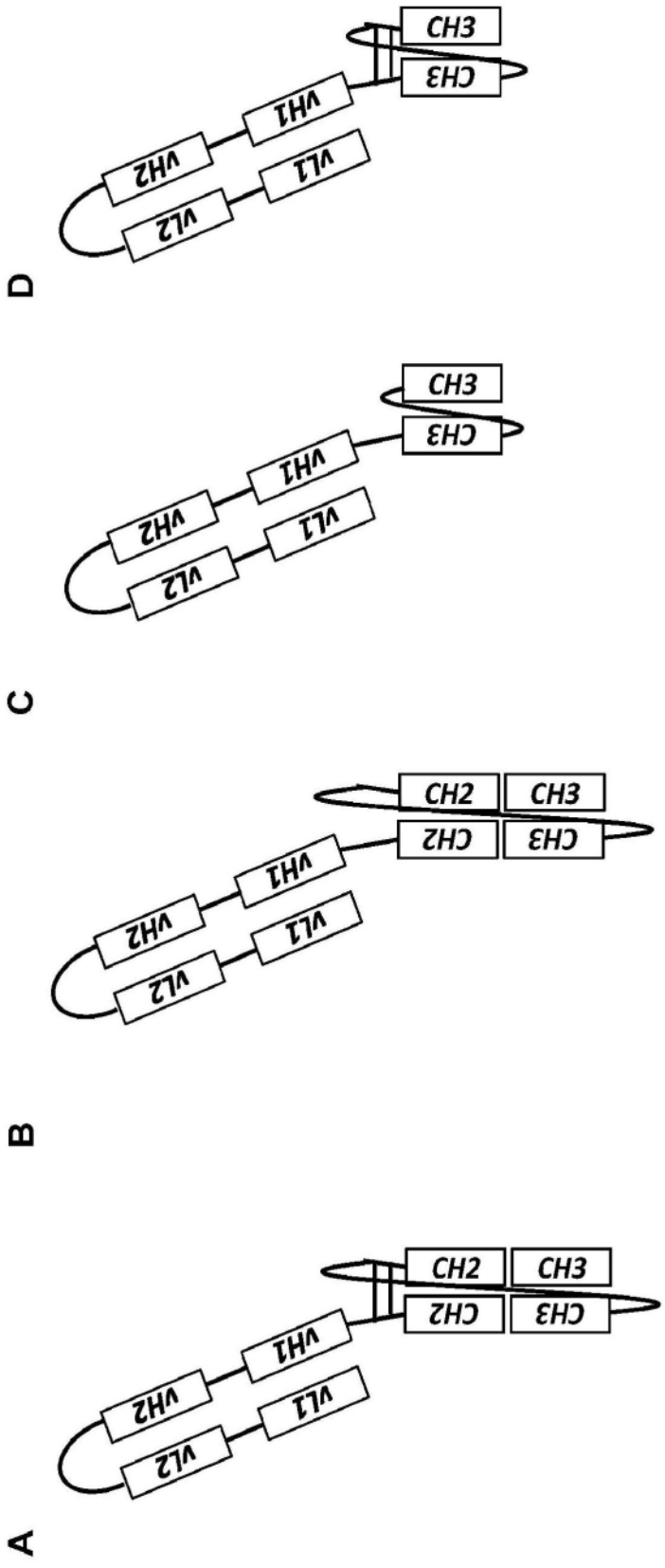

D
CH3
CH3
VH1
VH2
VL1
VL2
C
CH3
CH3
VH1
VH2
VL1
VL2
B
CH2
CH3
CH2
CH3
VH1
VH2
VL1
VL2
A
CH2
CH3
CH2
CH3
VH1
VH2
VL1
VL2

图21

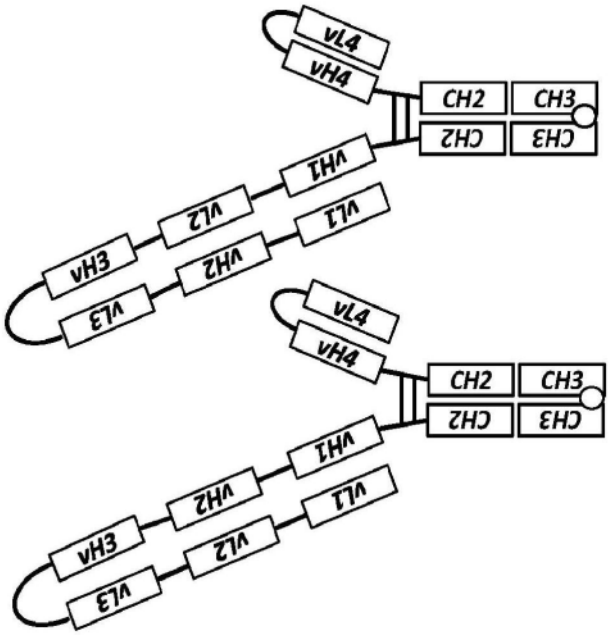

vL4
vH4
CH2
CH3
CH2
CH3
vH1
vL2
vL1
vH3
vH2
vL3
vL4
vH4
CH2
CH3
CH2
CH3
vH1
vH2
vL1
vH3
vL2
vL3

图22

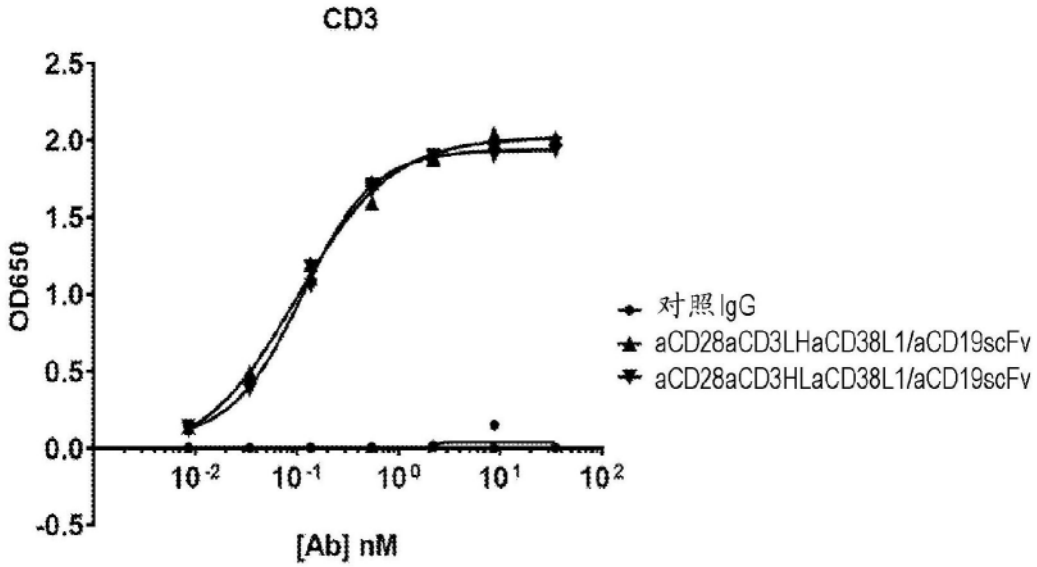

CD3
OD650
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD19scFv
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD19scFv

图23A

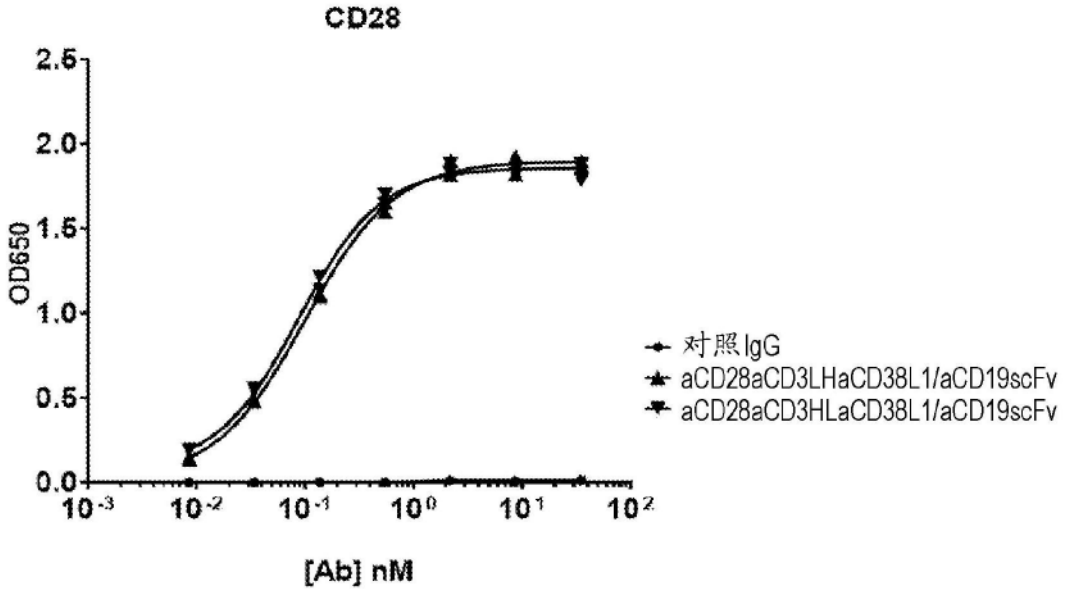

CD28
OD650
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10-3
10-2
10-1
100
101
102
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD19scFv
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD19scFv

图23B

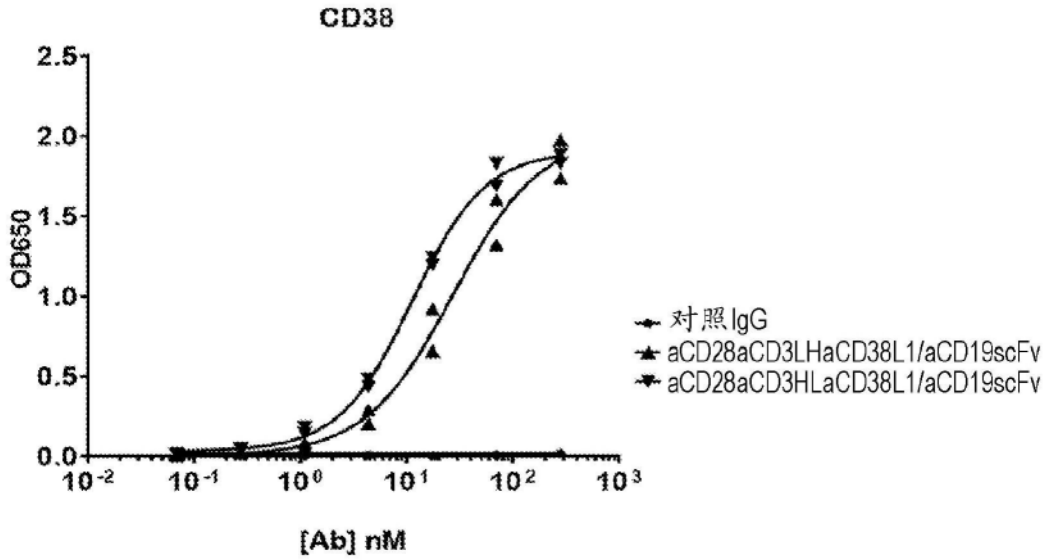

CD38
OD650
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10-2
10-1
100
101
102
103
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD19scFv
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD19scFv

图23C

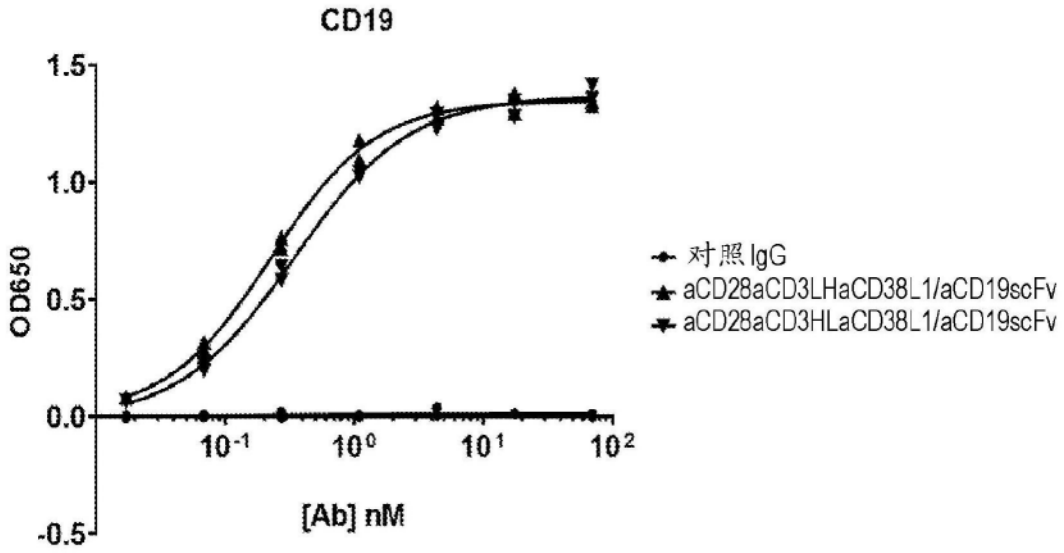

CD19
OD650
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
[Ab] nM
对照 IgG
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD19scFv
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD19scFv

图23D

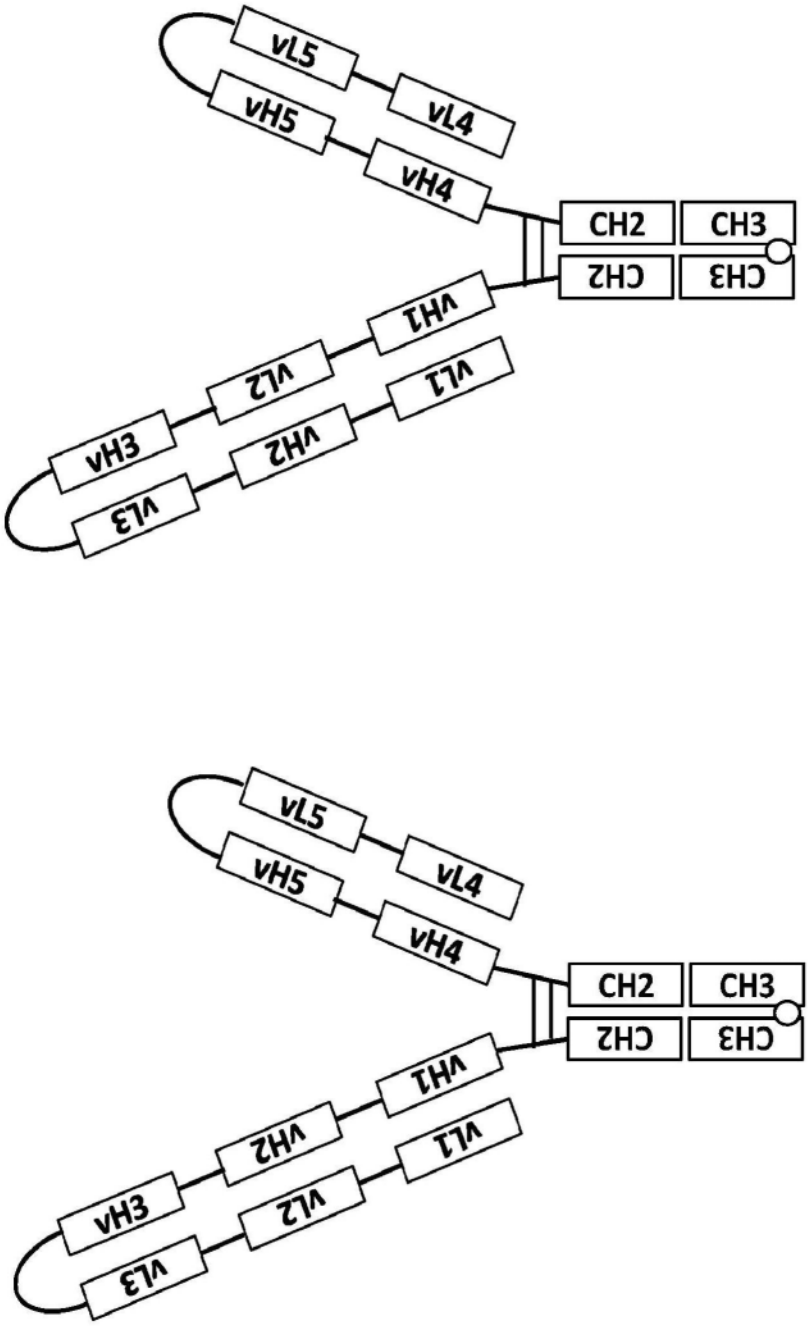

VL5
VH5
VL4
VH4
CH2
CH3
CH2
CH3
VH1
VL2
VL1
VH3
VH2
VL3
VL5
VH5
VL4
VH4
CH2
CH3
CH2
CH3
VH1
VH2
VL1
VH3
VL2
VL3

图24

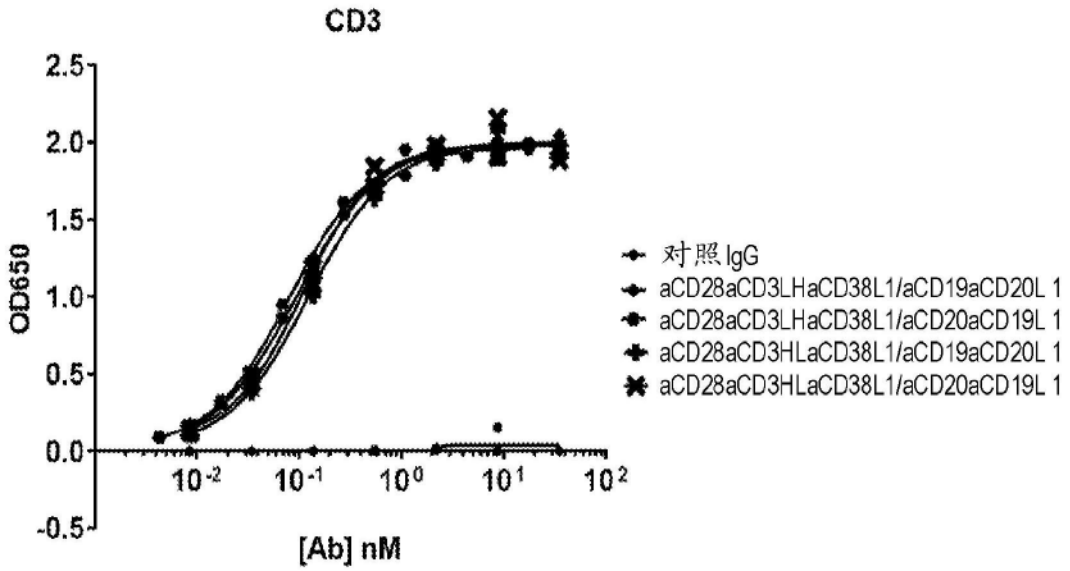

CD3
OD650
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD19aCD20L 1
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD20aCD19L 1
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD19aCD20L 1
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD20aCD19L 1

图25A

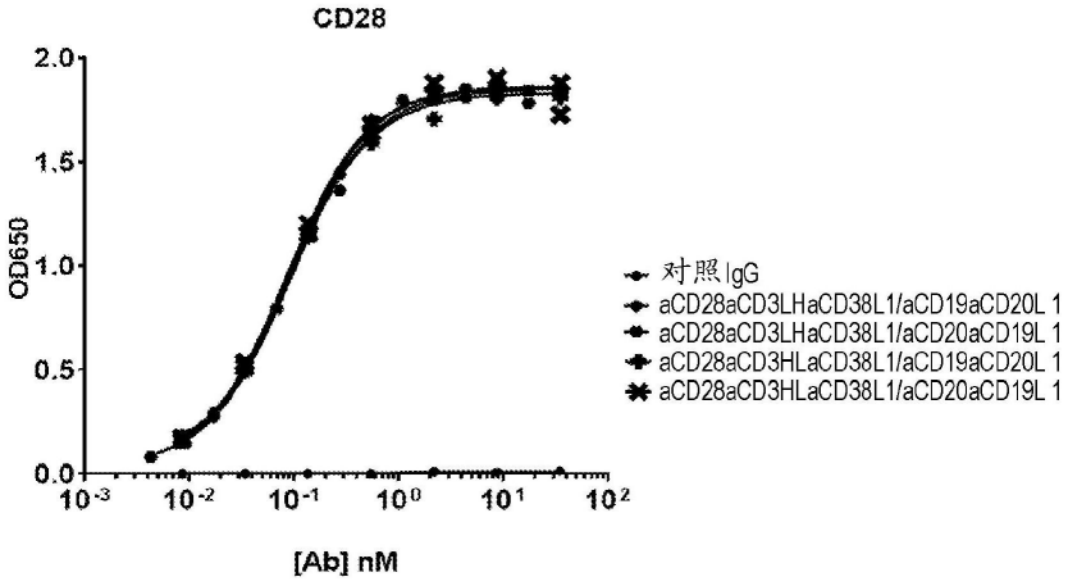

CD28
OD650
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10^{-3}
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD19aCD20L 1
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD20aCD19L 1
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD19aCD20L 1
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD20aCD19L 1

图25B

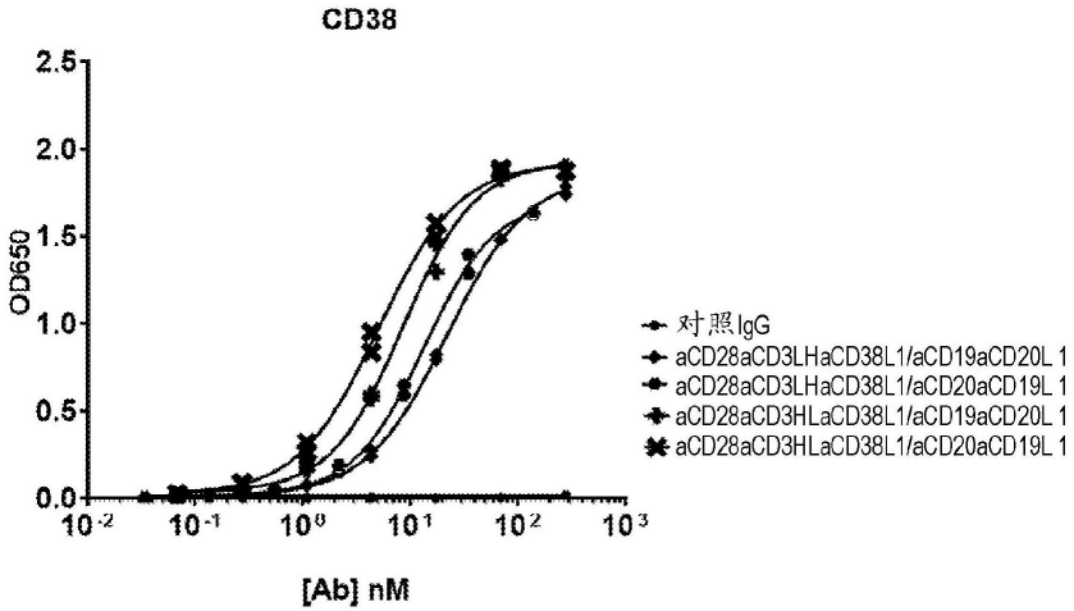

CD38
OD650
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD19aCD20L 1
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD20aCD19L 1
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD19aCD20L 1
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD20aCD19L 1

图25C

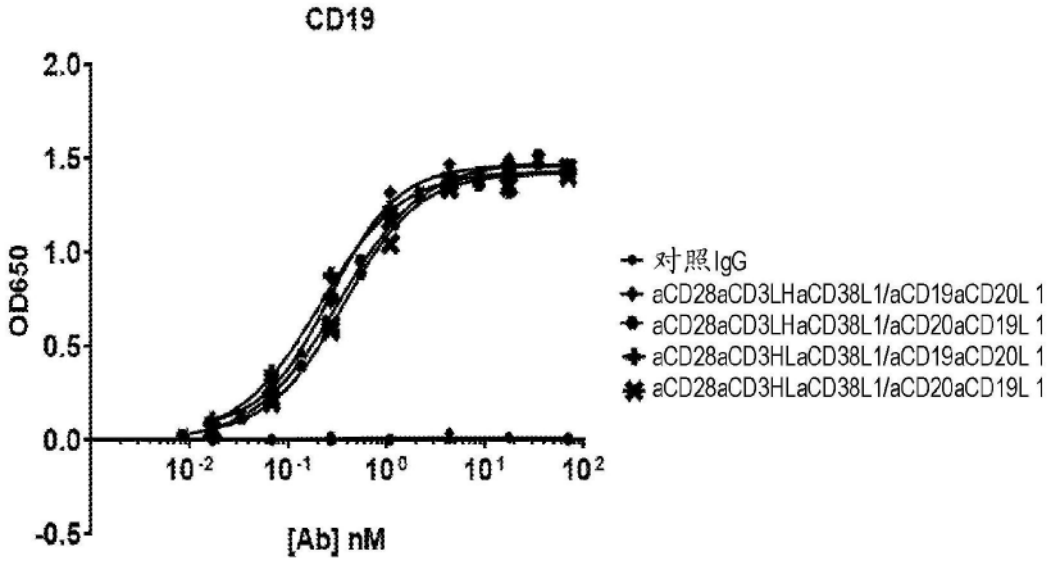

CD19
OD650
[Ab] nM
对照IgG
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD19aCD20L 1
aCD28aCD3LHaCD38L1/aCD20aCD19L 1
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD19aCD20L 1
aCD28aCD3HLaCD38L1/aCD20aCD19L 1

图25D

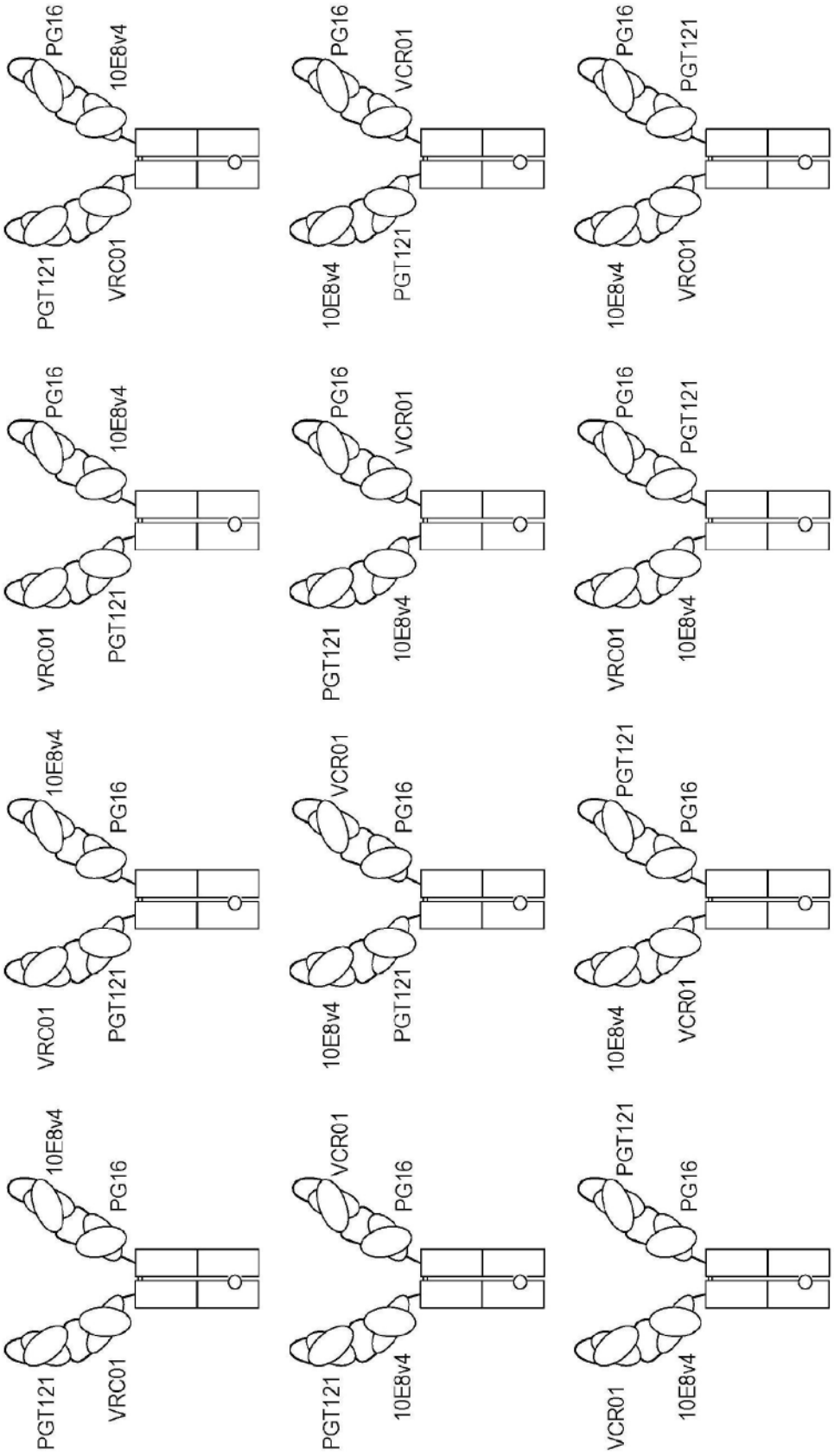

PG16
10E8v4
PGT121
VRC01
PG16
VCR01
10E8v4
PGT121
PG16
PGT121
10E8v4
VRC01
VRC01
PGT121
PG16
10E8v4
PGT121
VCR01
PG16
VRC01
10E8v4
PGT121
PG16
10E8v4
VRC01
PGT121
VCR01
PG16
10E8v4
PGT121
PGT121
PG16
VCR01
10E8v4
PG16
10E8v4
PGT121
VRC01
PGT121
PG16
VCR01
10E8v4

图26

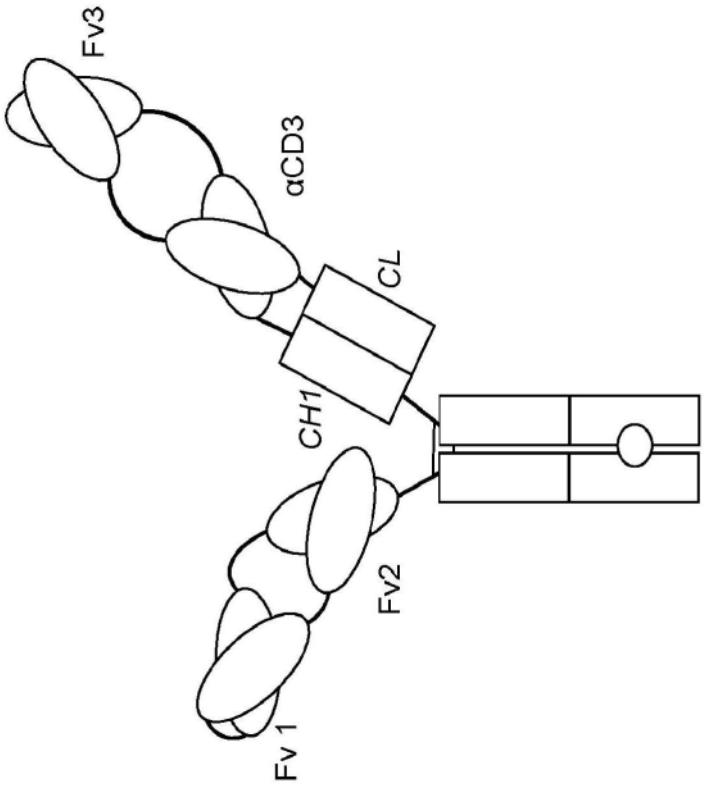
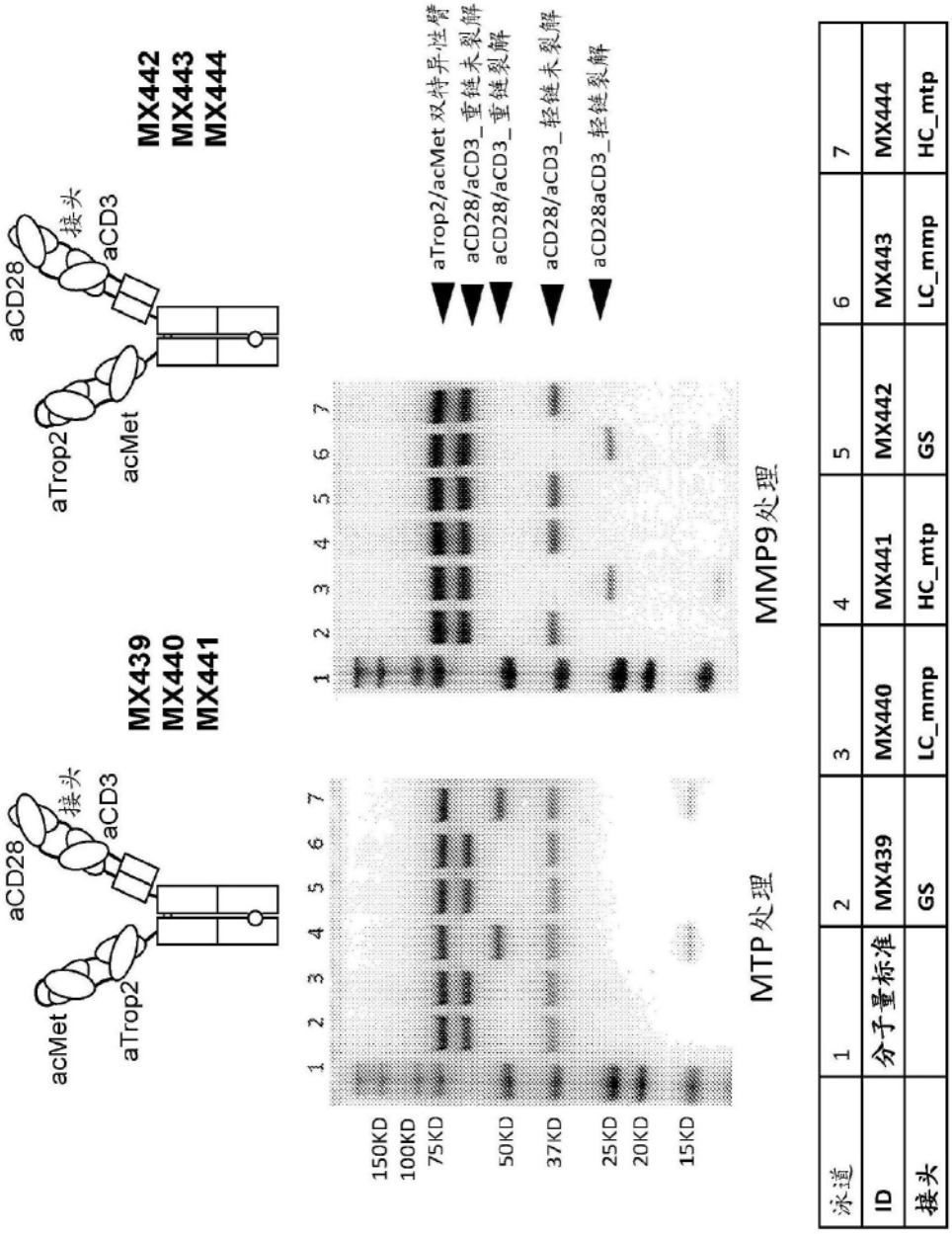


图27



泳道	1	2	3	4	5	6	7
ID	分子量标准	MX439	MX440	MX441	MX442	MX443	MX444
接头		GS	LC_mmp	HC_mtp	GS	LC_mmp	HC_mtp

图28

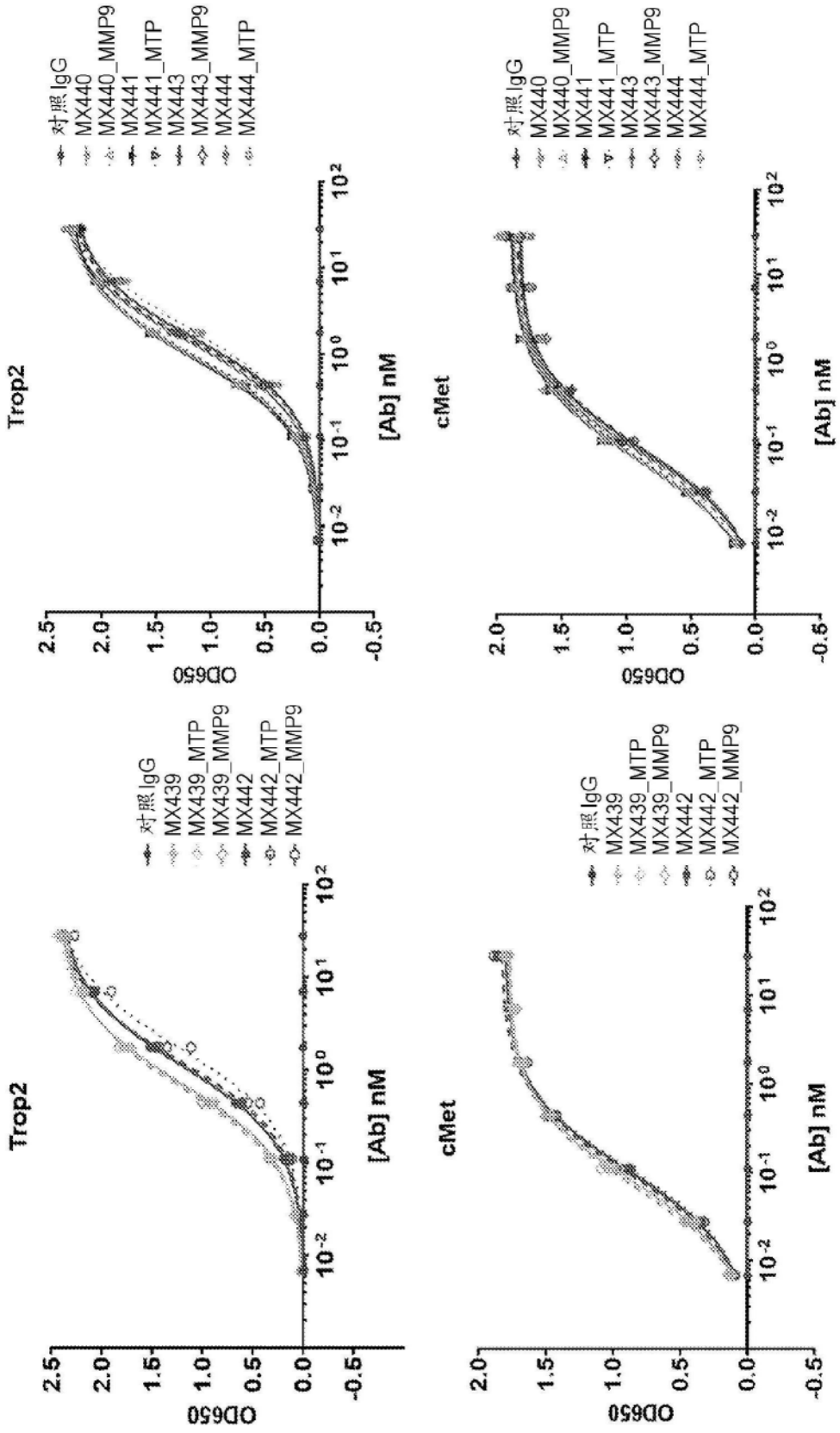

Trop2
cMet
[Ab] nM
OD650
对照IgG
MX440
MX440_MMP9
MX441
MX441_MTP
MX443
MX443_MMP9
MX444
MX444_MTP
MX439
MX439_MTP
MX439_MMP9
MX442
MX442_MTP
MX442_MMP9

图29

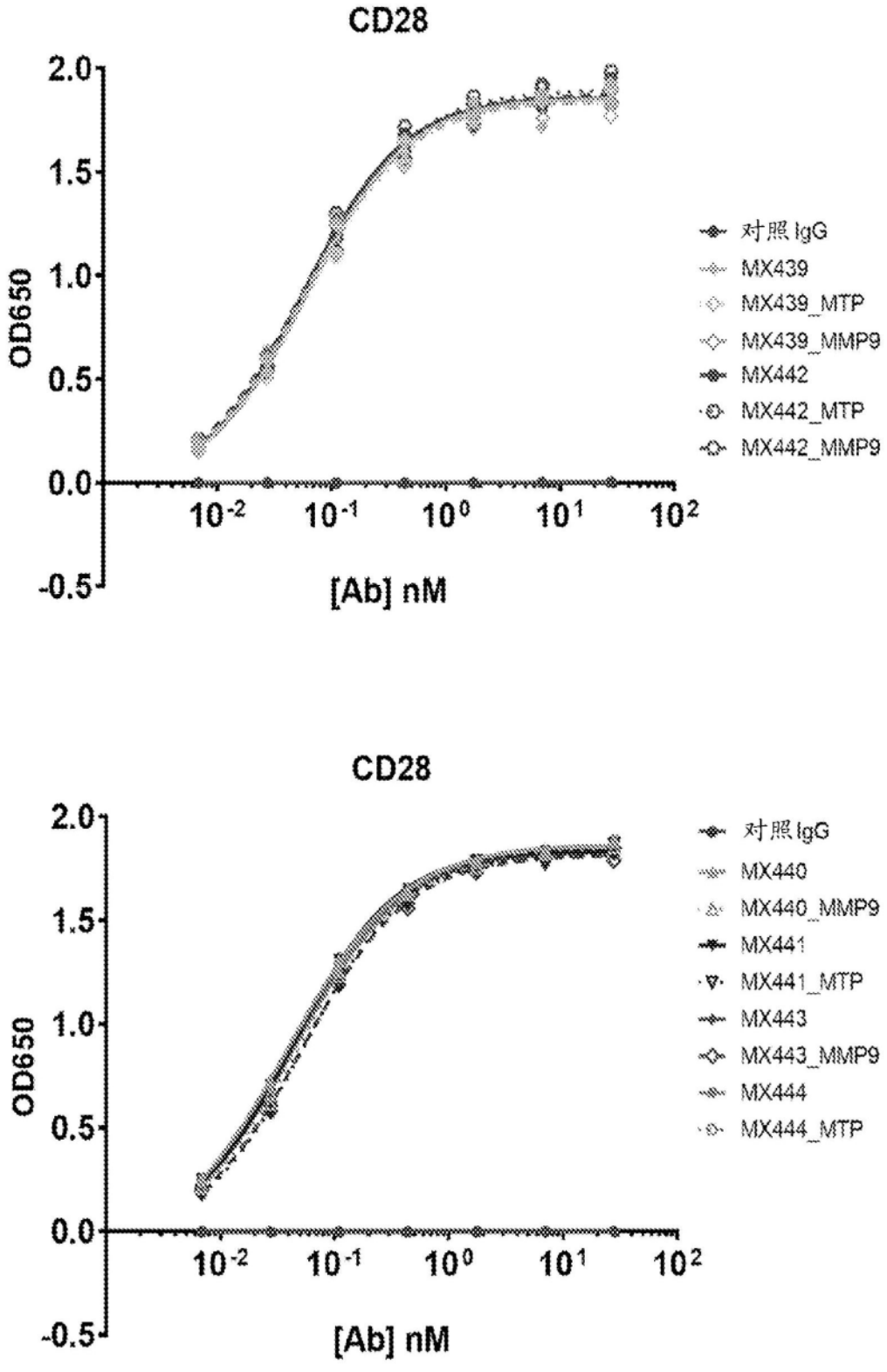

CD28
OD650
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
[Ab] nM
对照 IgG
MX439
MX439_MTP
MX439_MMP9
MX442
MX442_MTP
MX442_MMP9
CD28
OD650
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
[Ab] nM
对照 IgG
MX440
MX440_MMP9
MX441
MX441_MTP
MX443
MX443_MMP9
MX444
MX444_MTP

图30

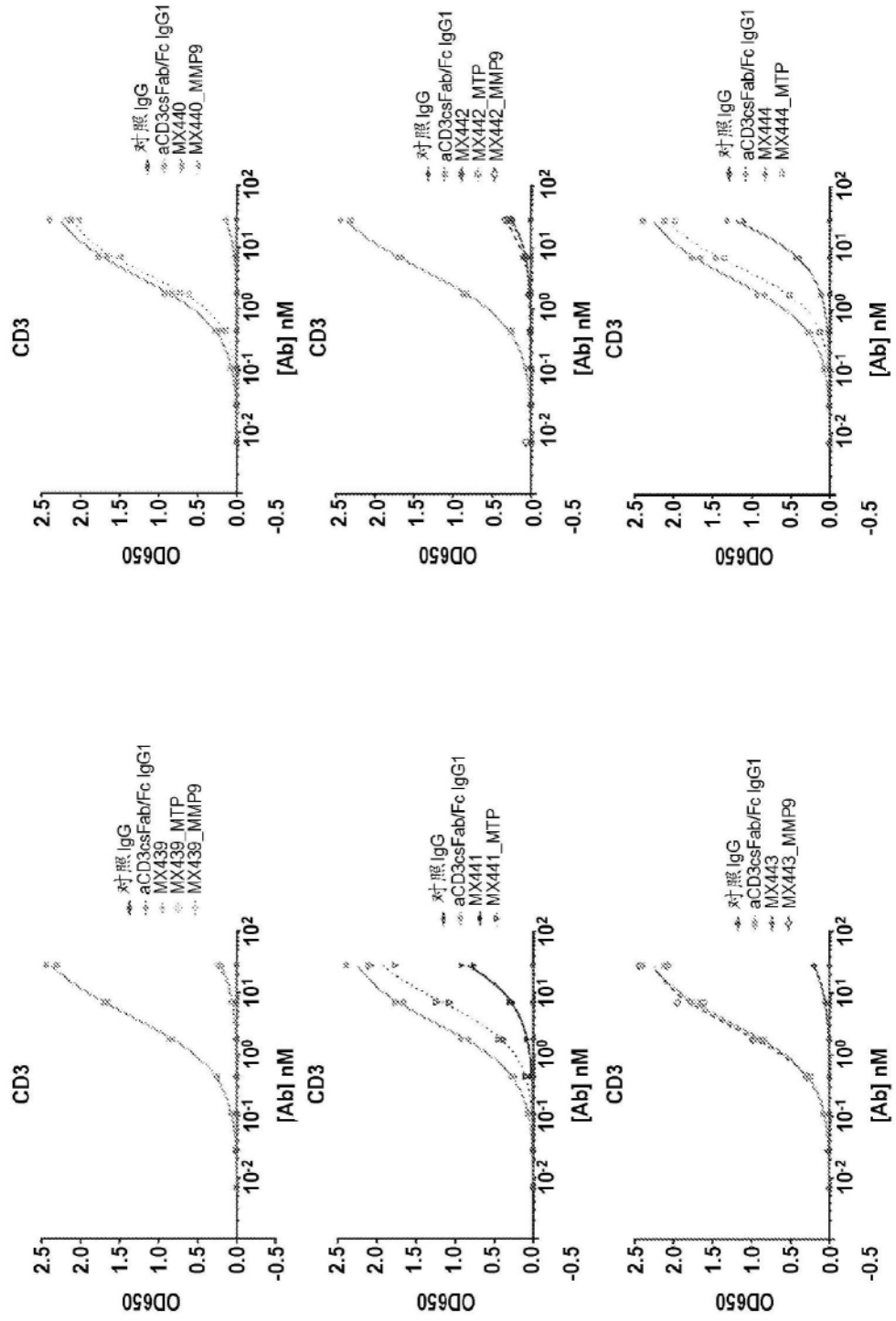

对照 IgG
aCD3csFab/Fc IgG1
MX440
MX440_MMP9
MX442
MX442_MTP
MX442_MMP9
MX444
MX444_MTP
MX439
MX439_MTP
MX439_MMP9
MX441
MX441_MTP
MX443
MX443_MMP9
CD3
[Ab] nM
OD650

图31

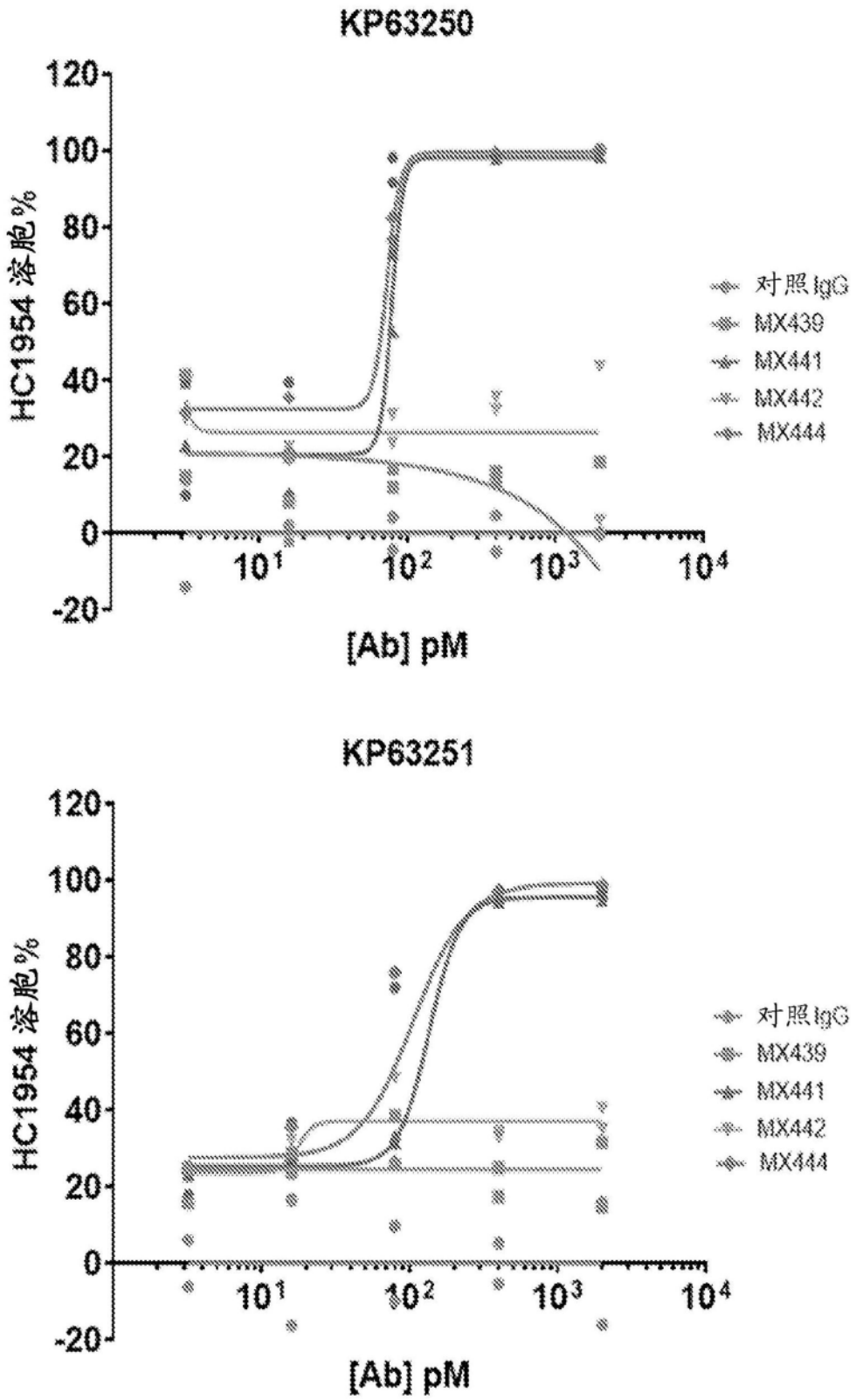

KP63250
HC1954 溶胞%
120
100
80
60
40
20
0
-20
10^1
10^2
10^3
10^4
[Ab] pM
对照IgG
MX439
MX441
MX442
MX444
KP63251
HC1954 溶胞%
120
100
80
60
40
20
0
-20
10^1
10^2
10^3
10^4
[Ab] pM
对照IgG
MX439
MX441
MX442
MX444

图32

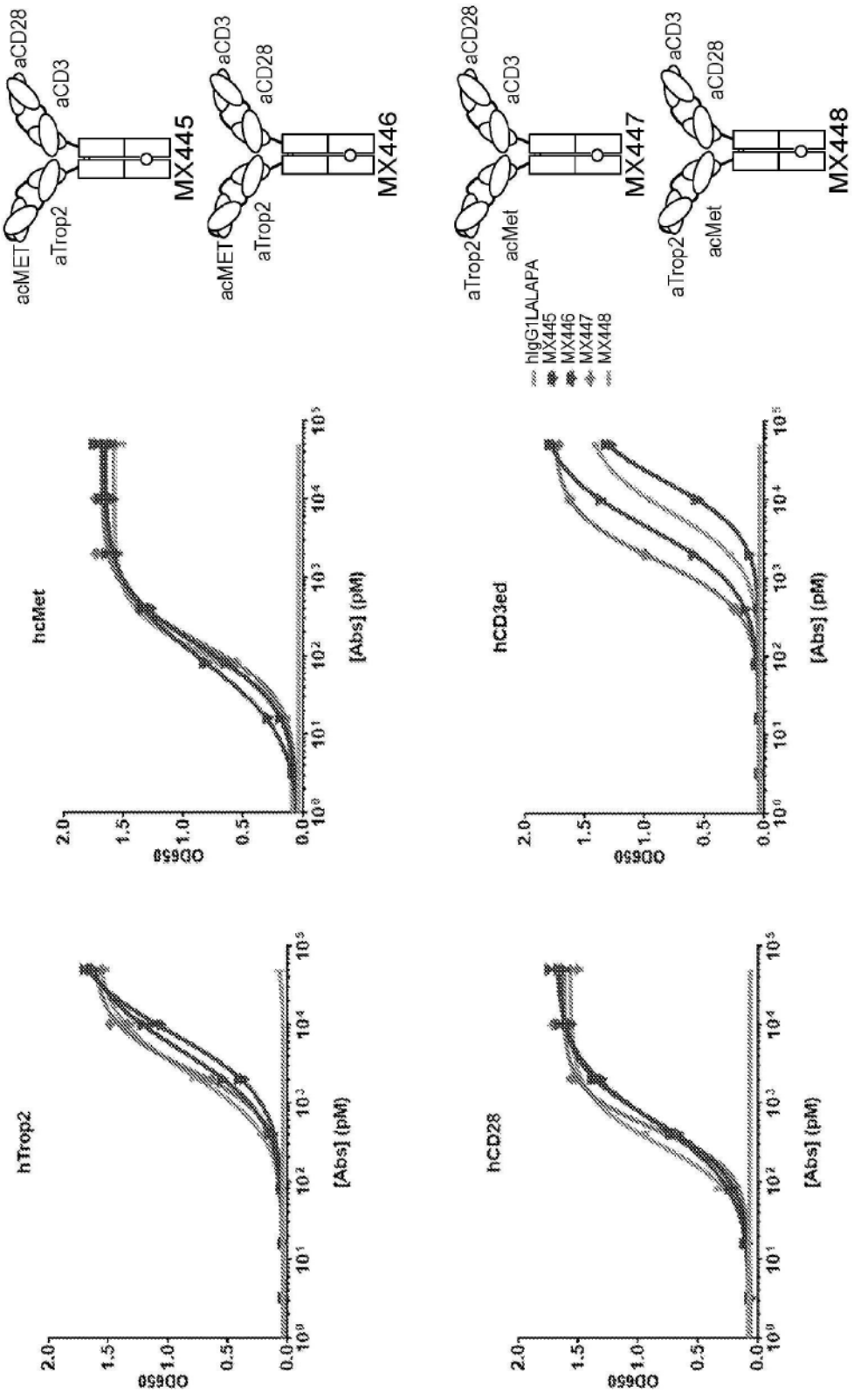

aCD28
aCD3
aTrop2
acMET
MX445
aCD3
aCD28
acMET
aTrop2
MX446
aCD28
aCD3
aTrop2
acMet
MX447
aCD3
aCD28
aTrop2
acMet
MX448
hIgG1LALAPA
MX445
MX446
MX447
MX448
hcMet
hCD3ed
hTrop2
hCD28
OD650
[Abs] (pM)

图33

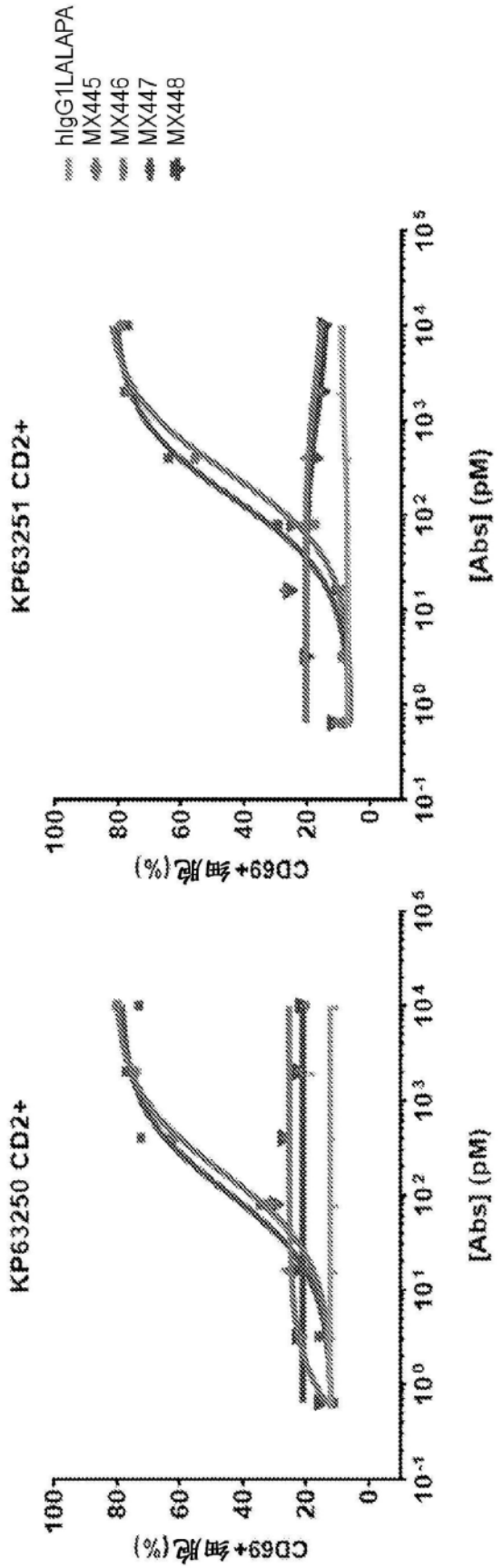

hIgG1LALAPA
MX445
MX446
MX447
MX448
KP63251 CD2+
KP63250 CD2+
CD69+细胞(%)
[Abs] (pM)
100
80
60
40
20
0
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
10^{5}

图34

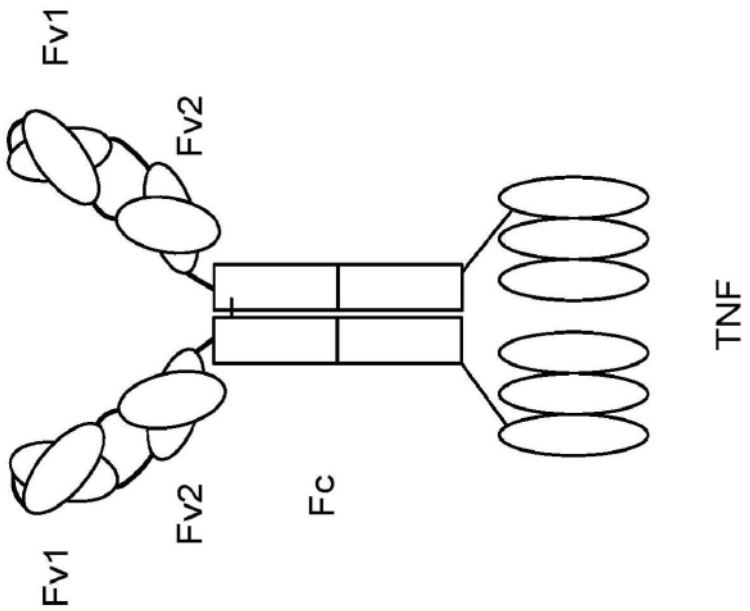


图35

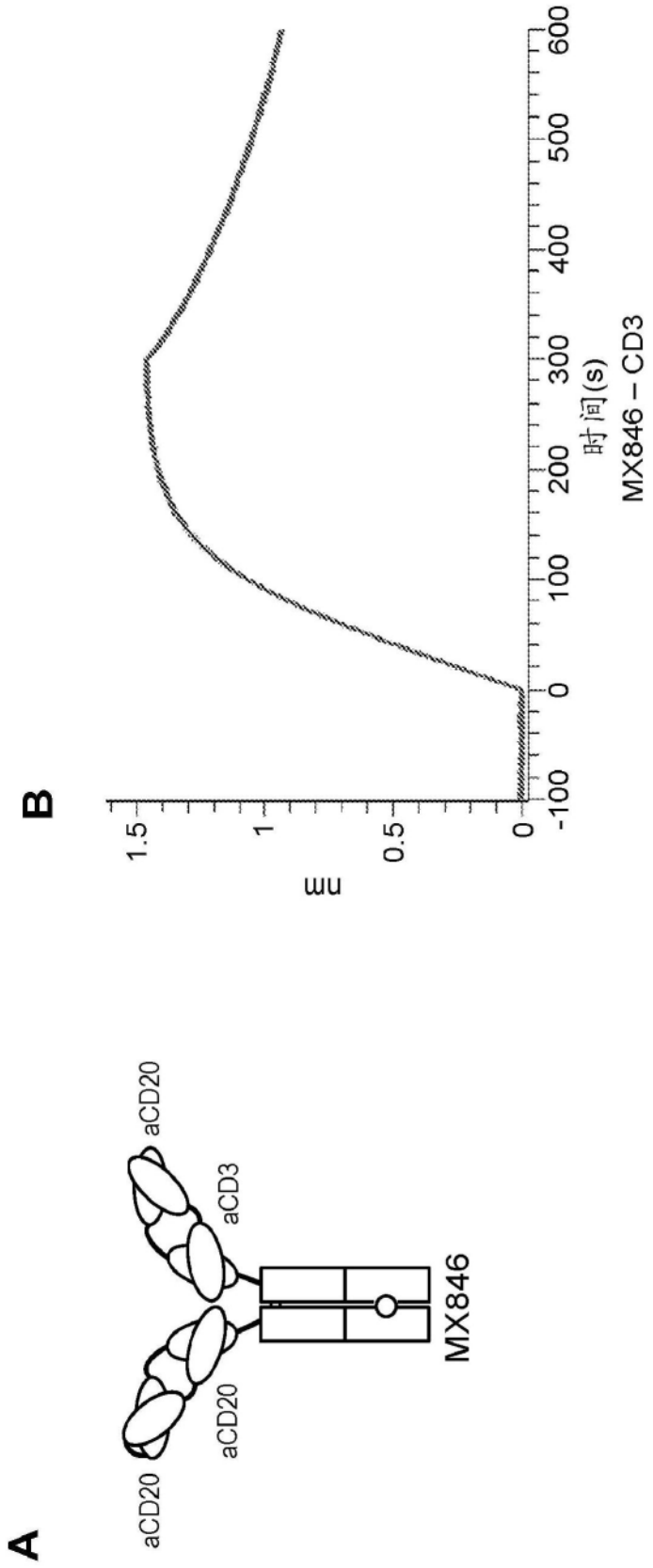

A
aCD20
aCD3
aCD20
aCD20
MX846
B
nm
1.5
1
0.5
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
MX846 – CD3

图36

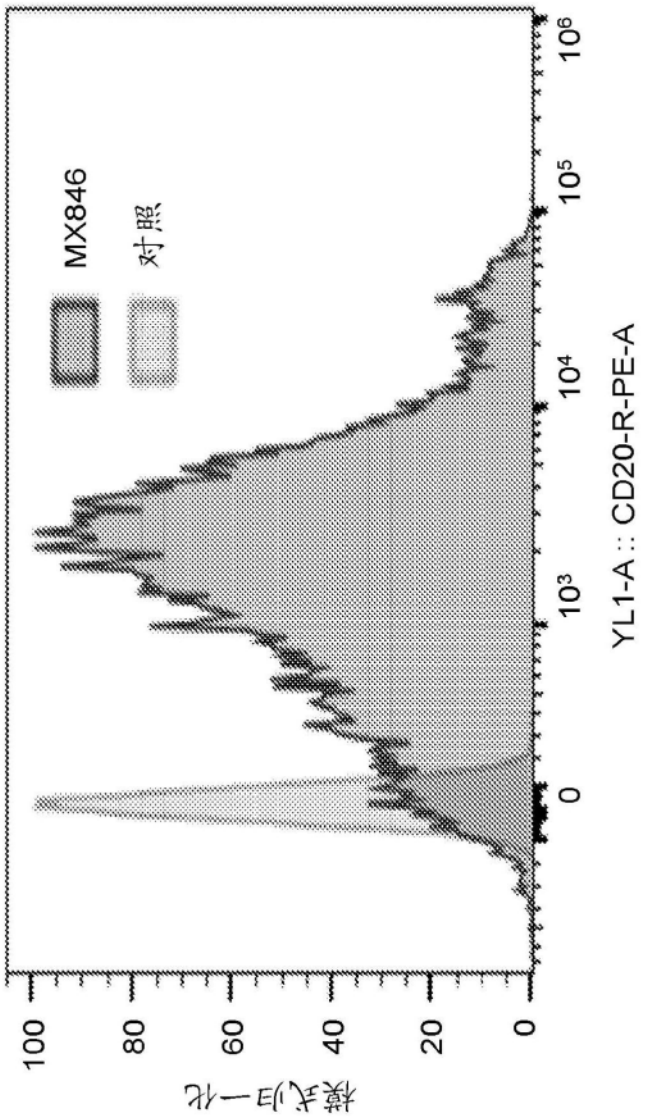

C
模式归一化
100
80
60
40
20
0
MX846
对照
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
YL1-A :: CD20-R-PE-A

图36

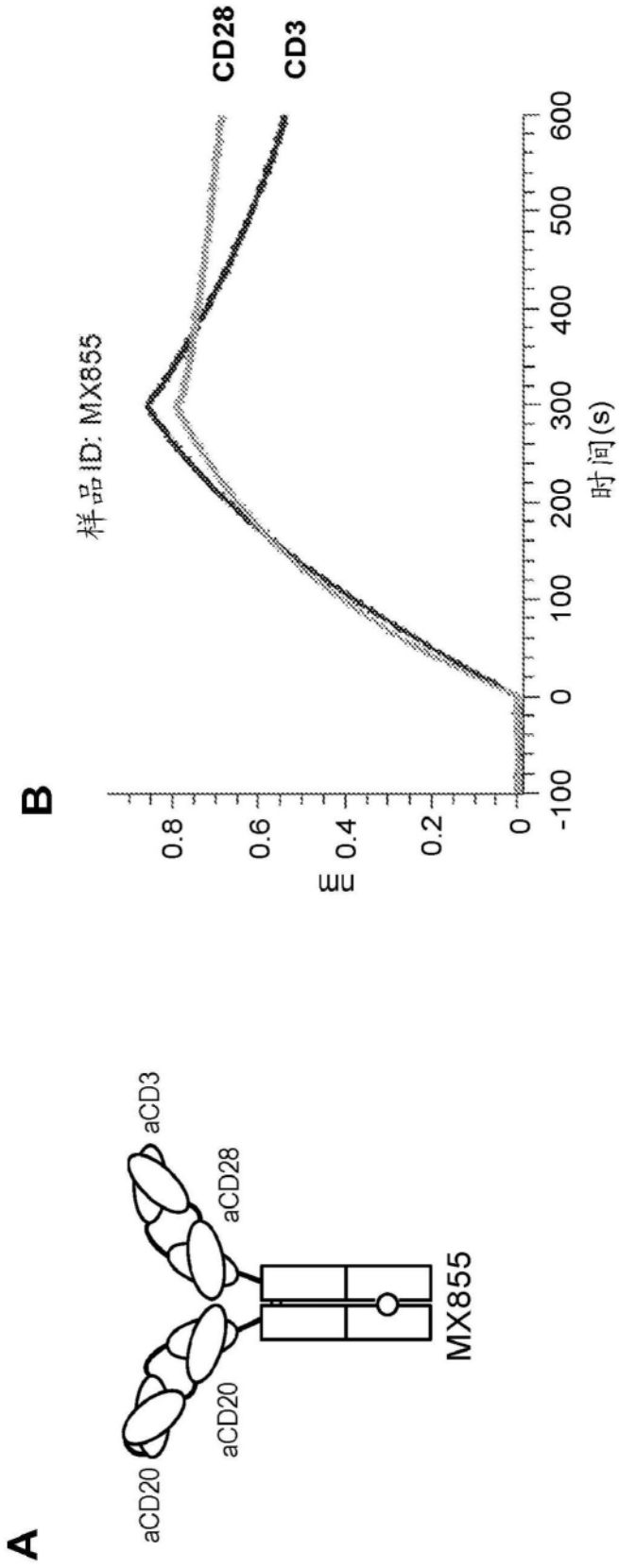

A
aCD3
aCD28
aCD20
aCD20
MX855
B
样品ID: MX855
CD28
CD3
nm
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)

图37

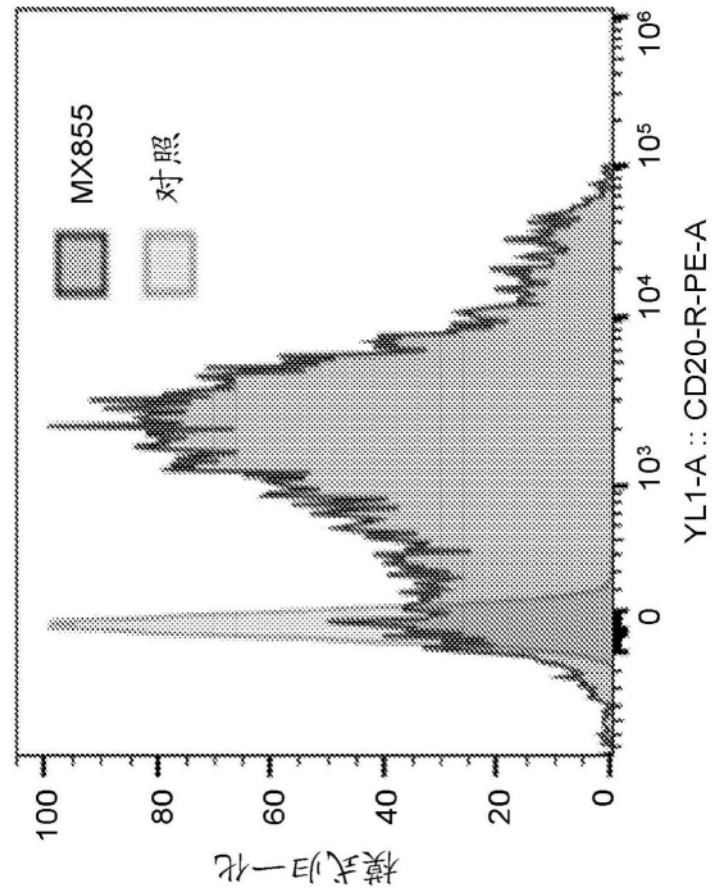

C
模式归一化
100
80
60
40
20
0
MX855
对照
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
YL1-A :: CD20-R-PE-A

图37

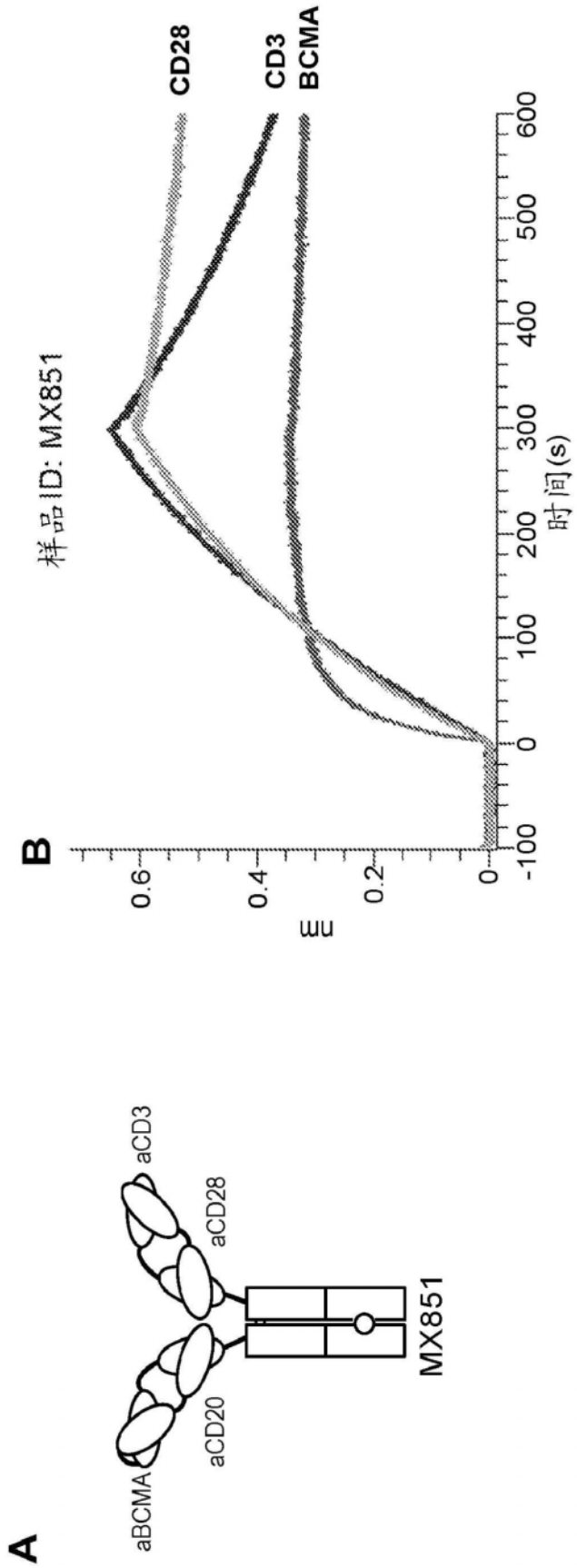

A
aBCMA
aCD20
aCD28
aCD3
MX851
B
样品ID: MX851
CD28
CD3
BCMA
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)

图38

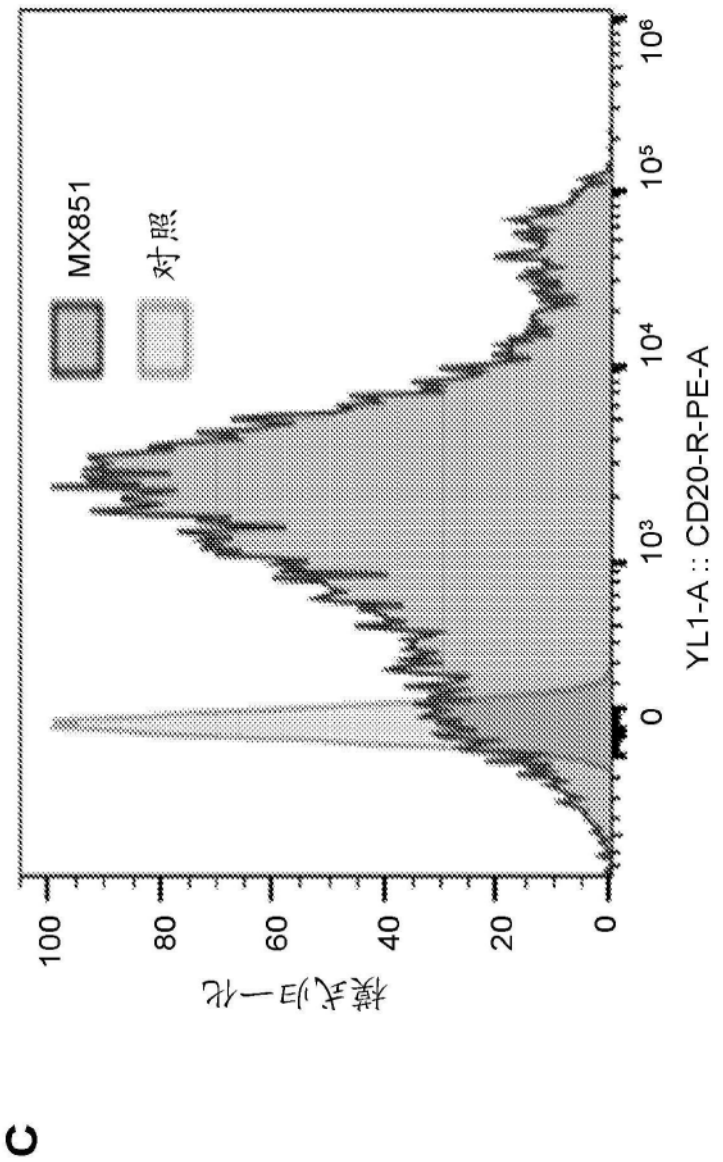

C
模式归一化
100
80
60
40
20
0
MX851
对照
0
10^3
10^4
10^5
10^6
YL1-A :: CD20-R-PE-A

图38

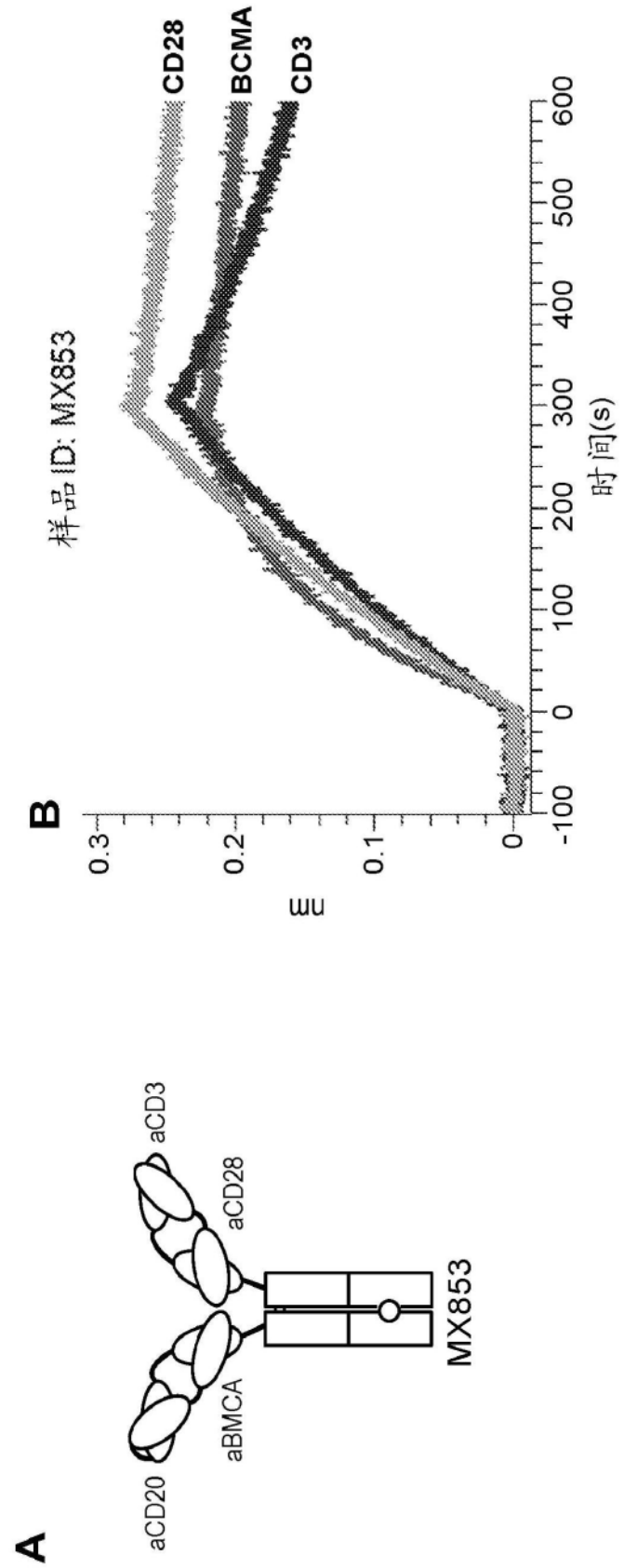

A
aCD20
aBMCA
aCD28
aCD3
MX853
B
样品ID: MX853
CD28
BCMA
CD3
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)

图39

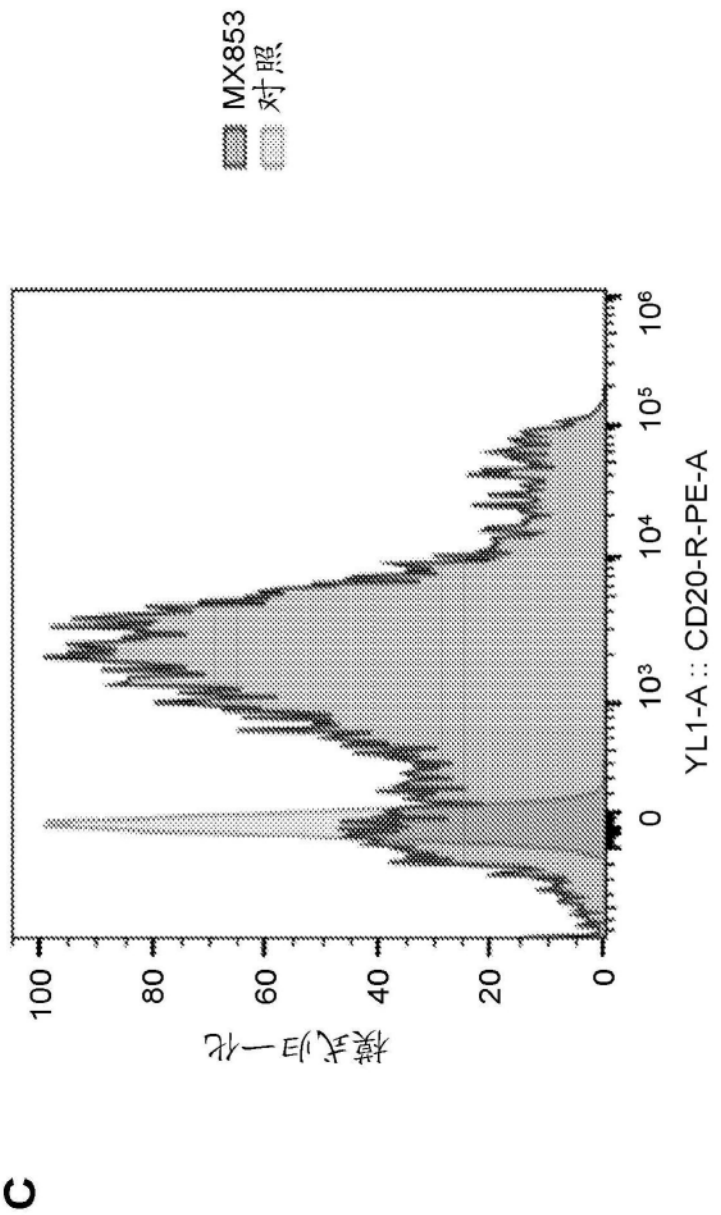

MX853
对照
模式归一化
100
80
60
40
20
0
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
YL1-A :: CD20-R-PE-A
C

图39

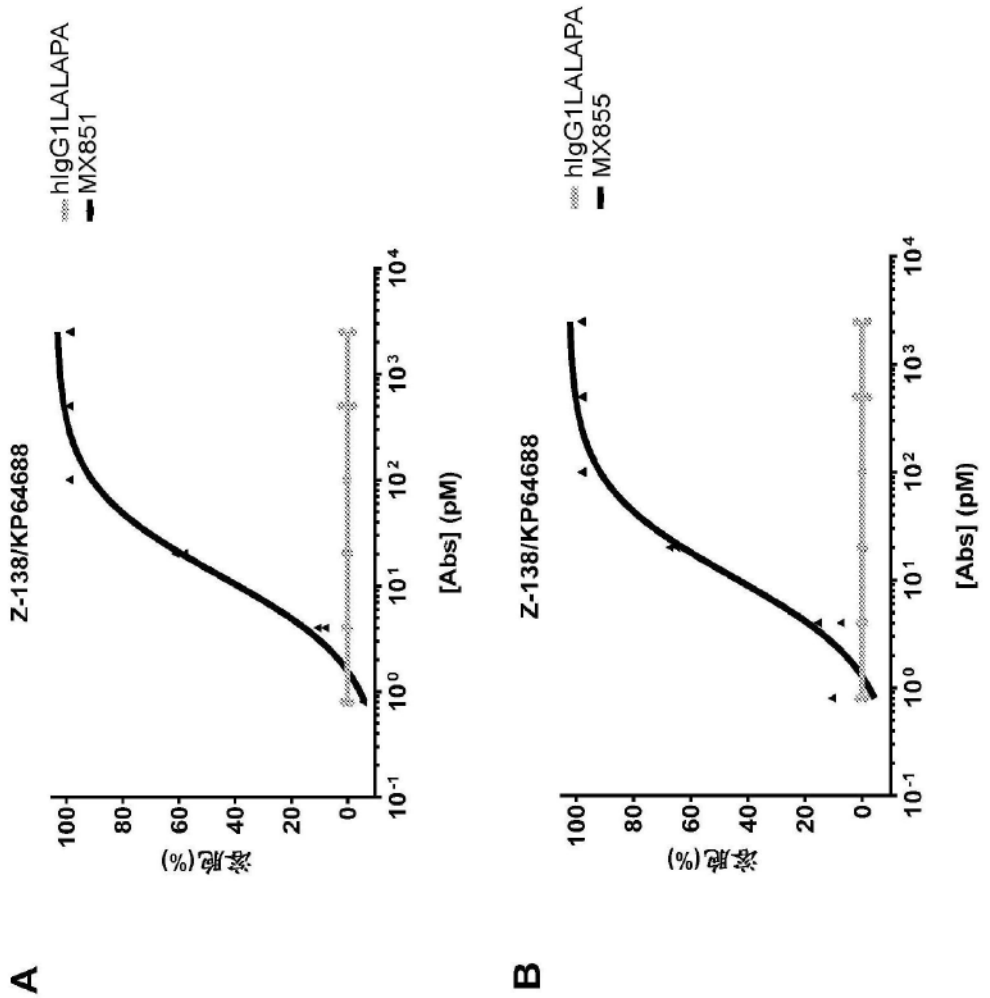

A
Z-138/KP64688
hIgG1LALAPA
MX851
溶胞(%)
[Abs] (pM)
B
Z-138/KP64688
hIgG1LALAPA
MX855
溶胞(%)
[Abs] (pM)

图40

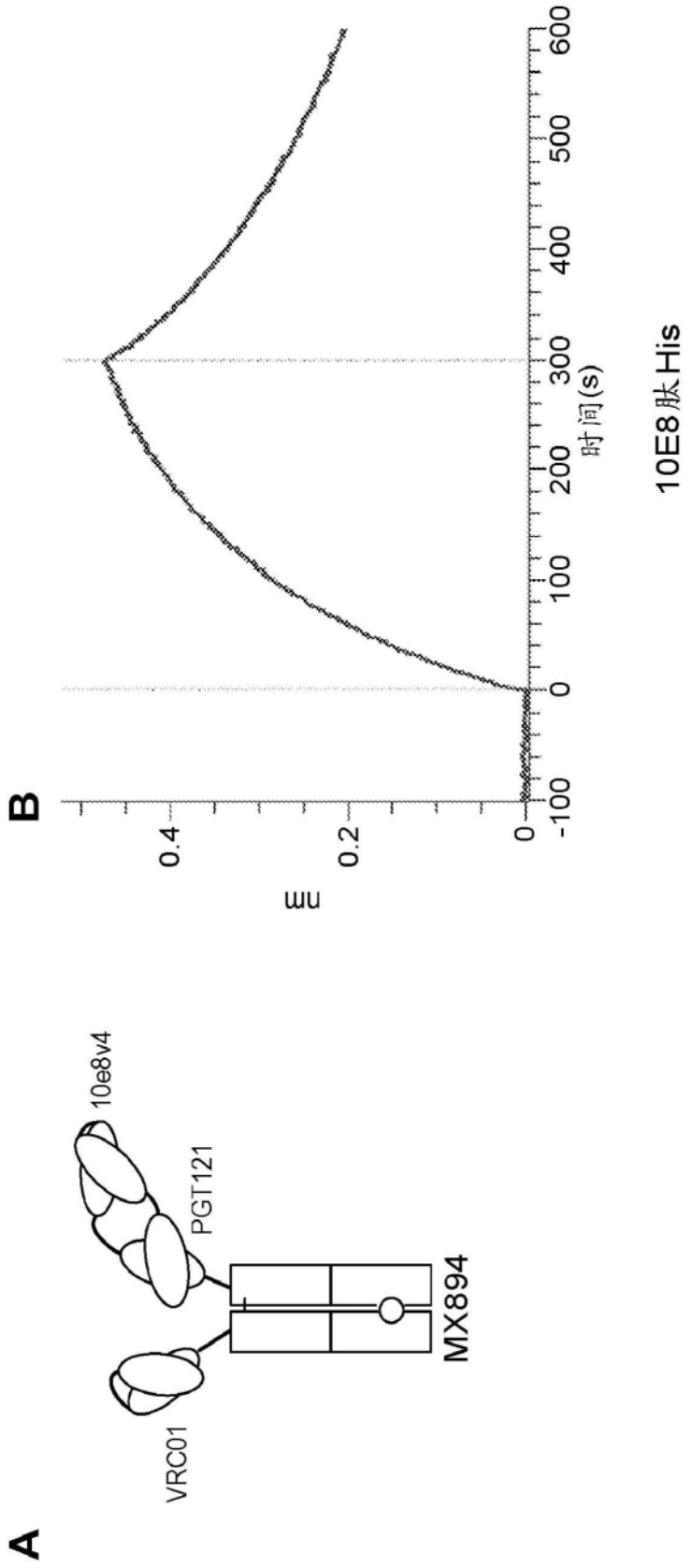

A
10e8v4
PGT121
VRC01
MX894
B
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
10E8肽His

图41

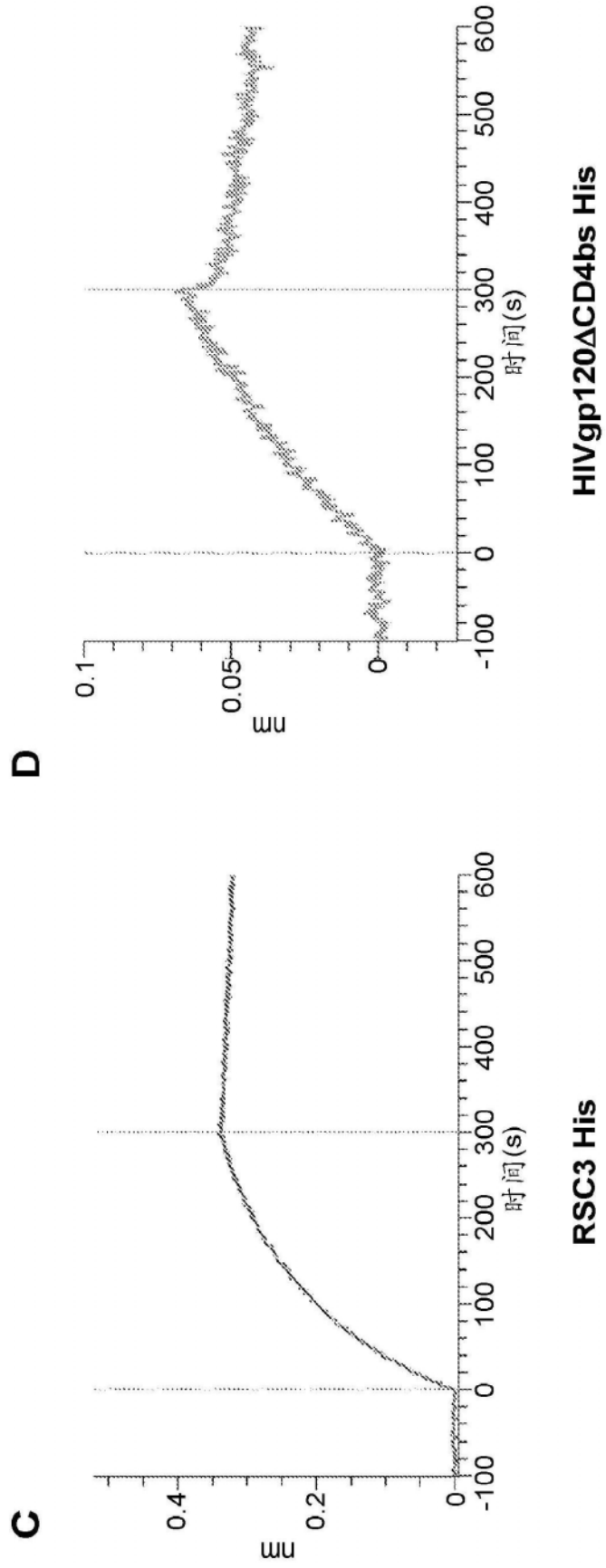

D
nm
0.1
0.05
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
HIVgp120ΔCD4bs His
C
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
RSC3 His

图41

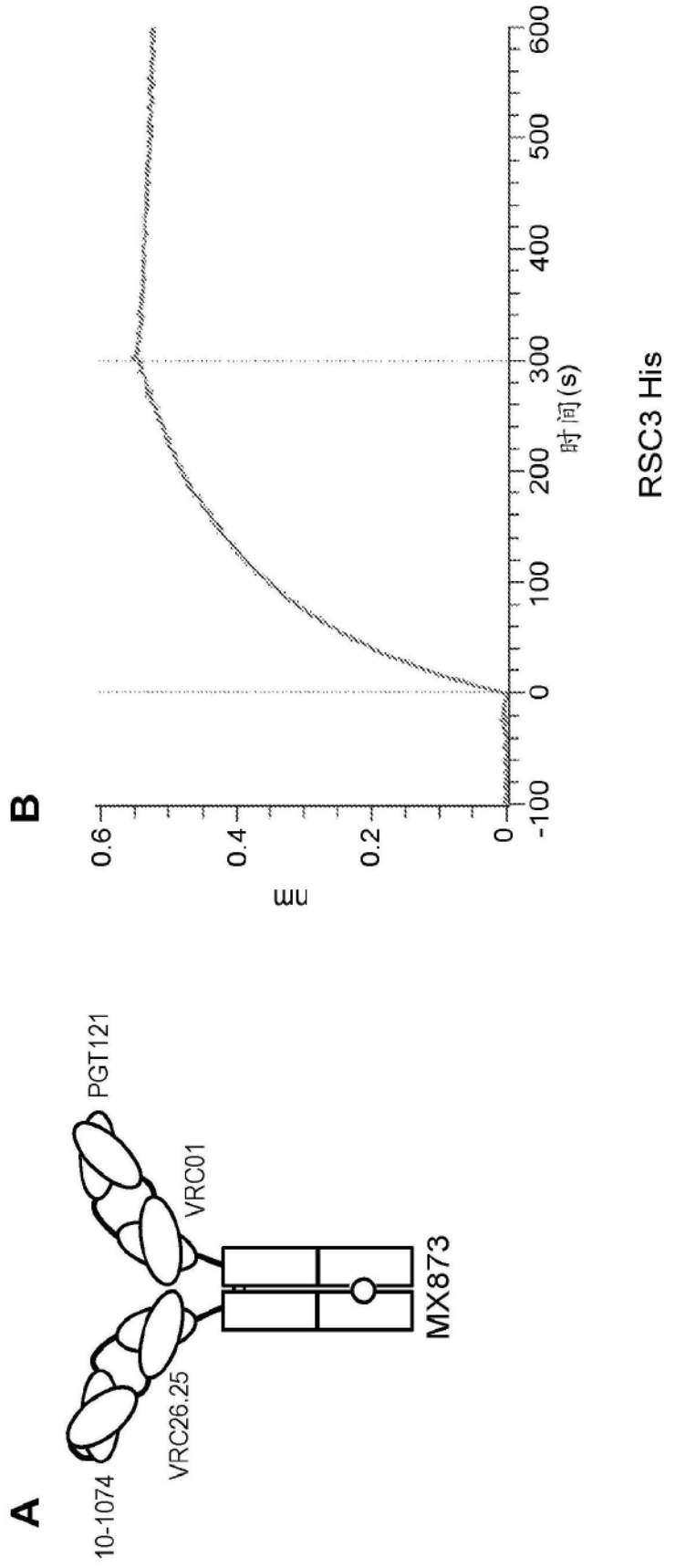

A
10-1074
VRC26.25
VRC01
PGT121
MX873
B
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
RSC3 His

图42

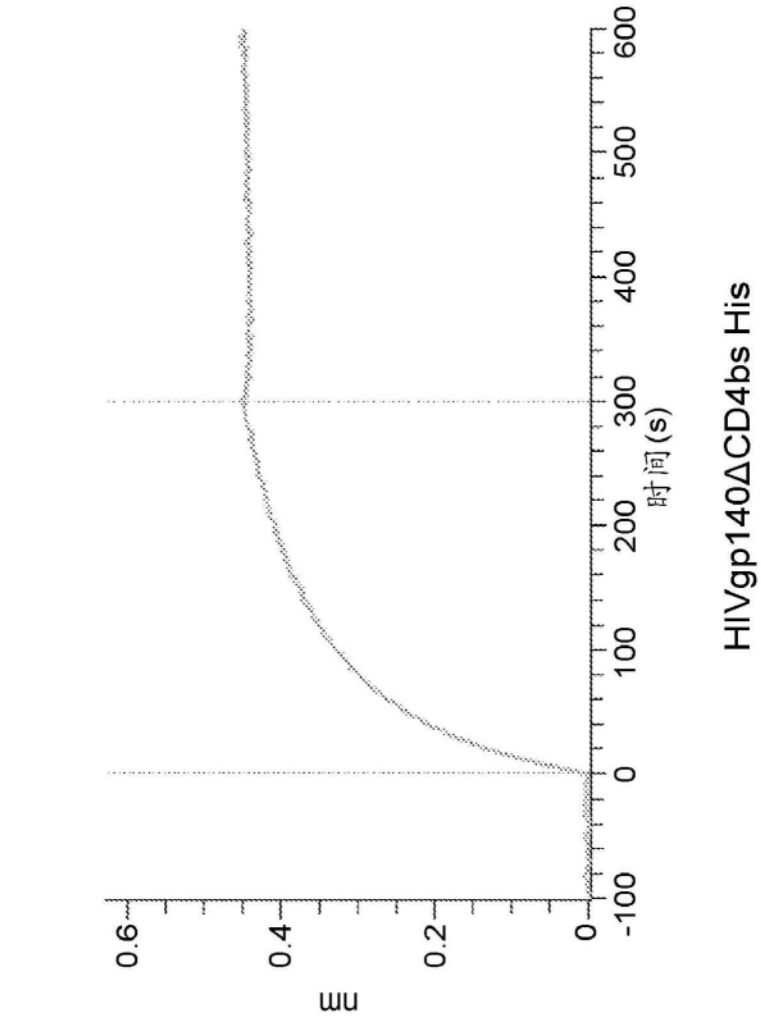

C
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
HIVgp140ΔCD4bs His

图42

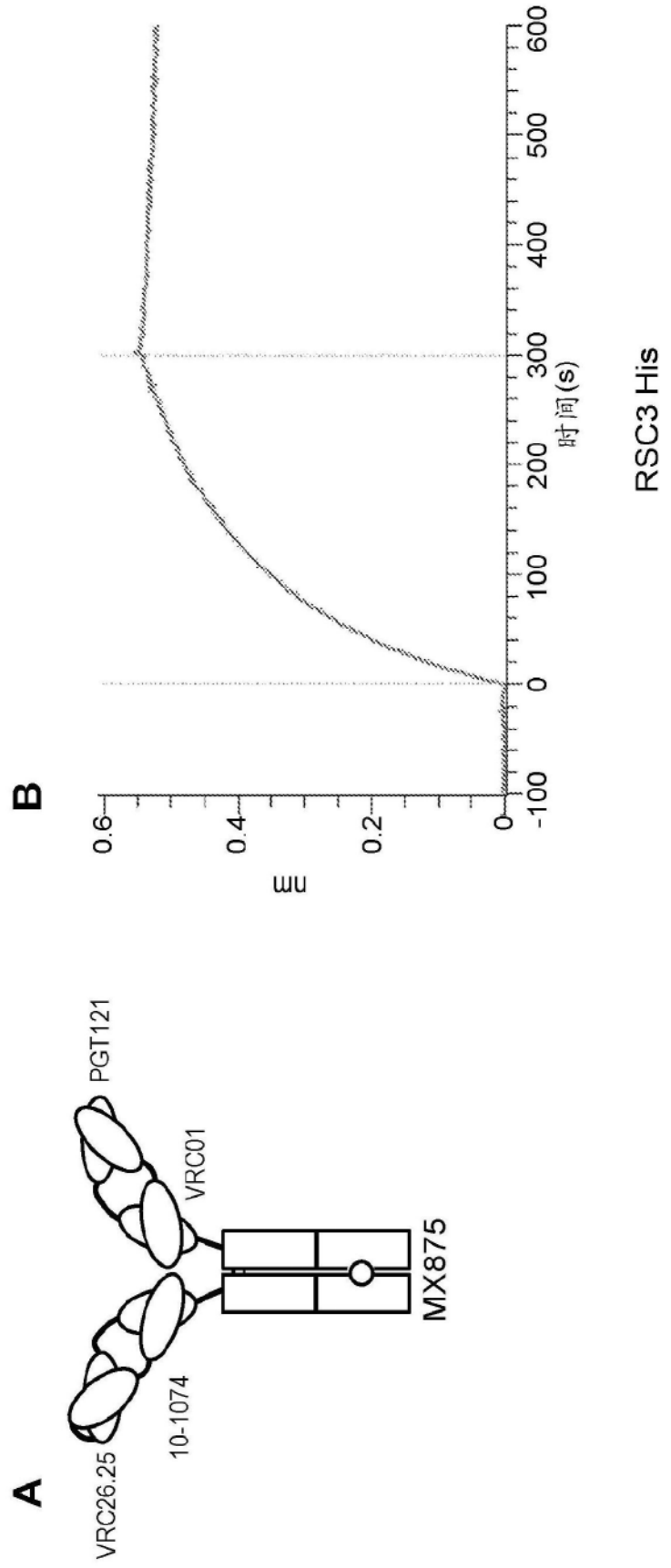

A
VRC26.25
10-1074
VRC01
PGT121
MX875
B
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
RSC3 His

图43

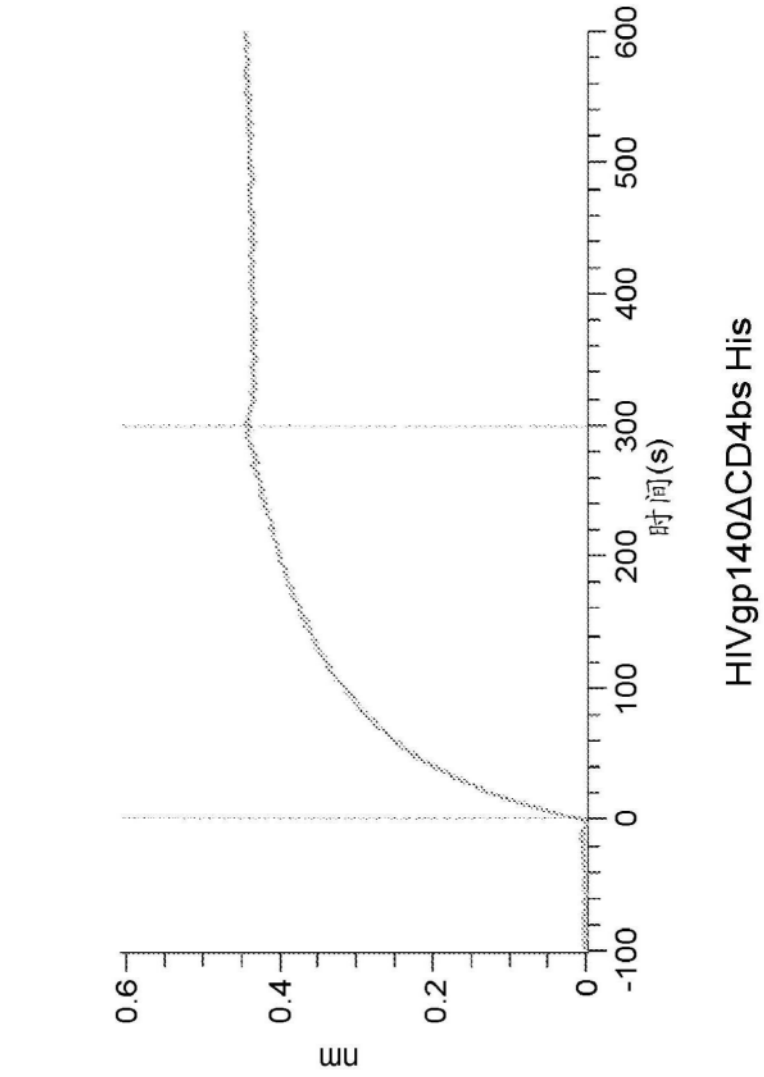

C
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
HIVgp140ΔCD4bs His

图43

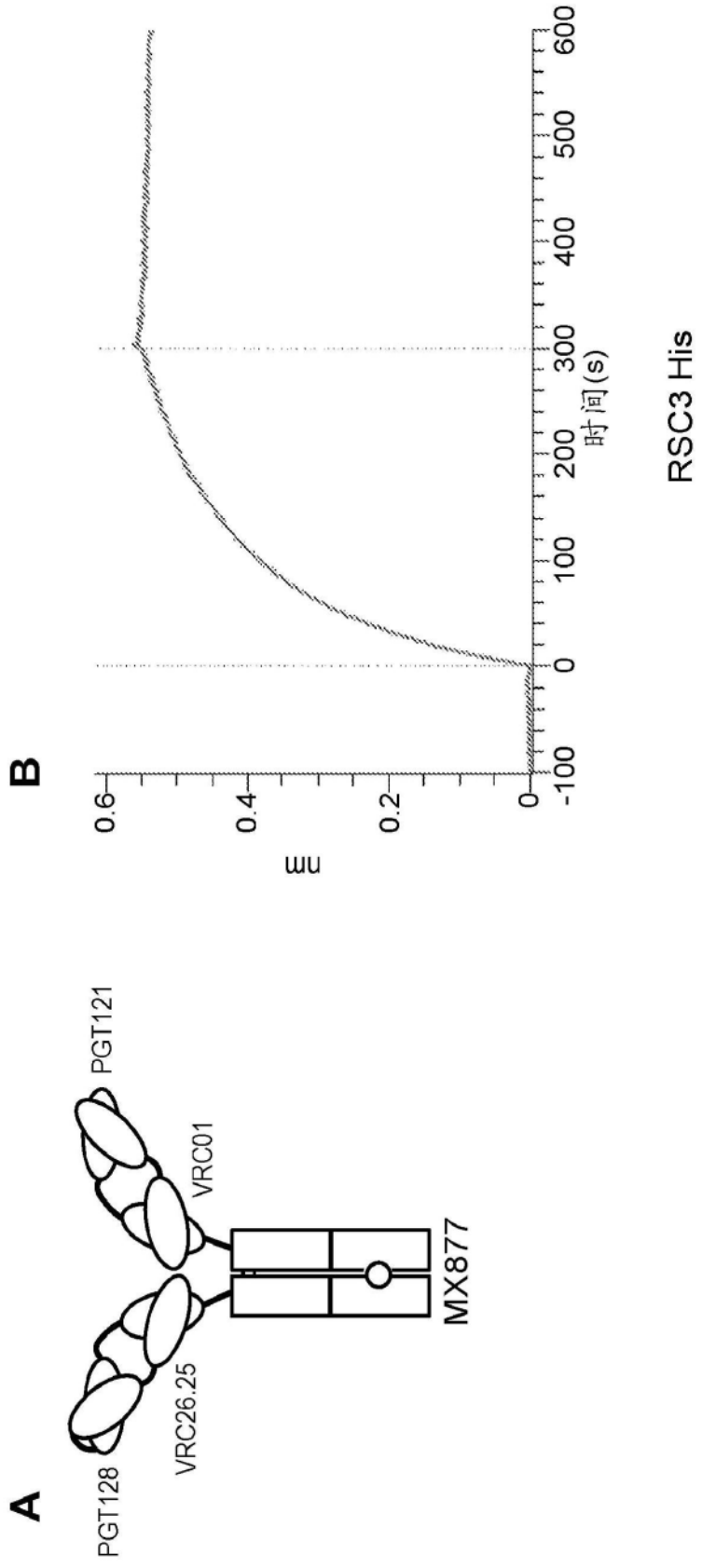

A
PGT128
VRC26.25
PGT121
VRC01
MX877
B
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
RSC3 His

图44

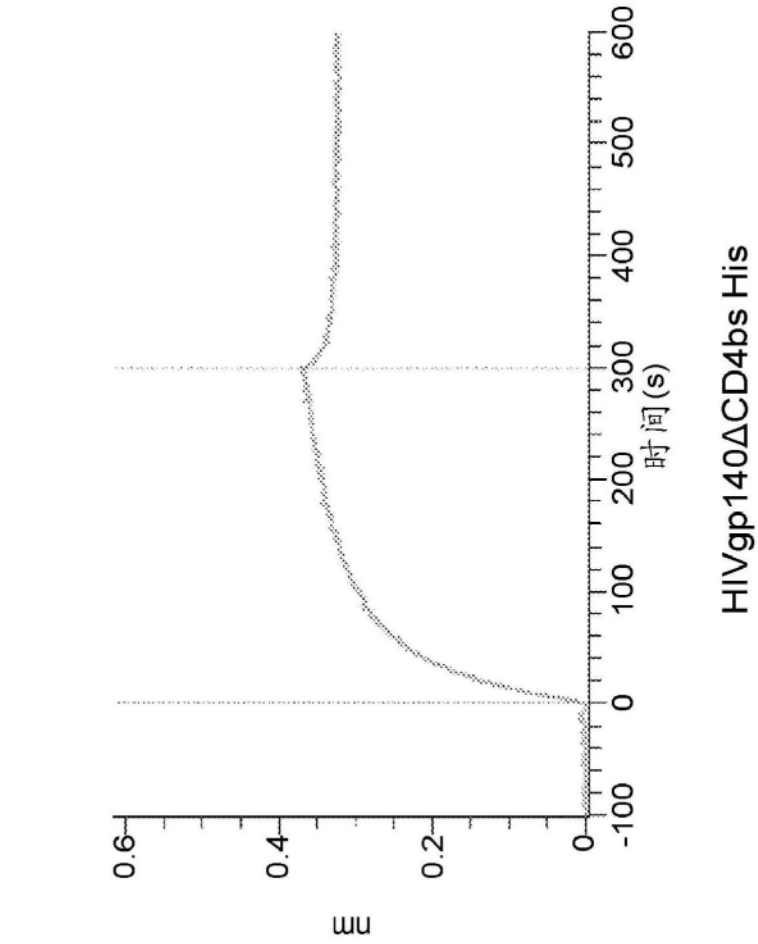

C
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
HIVgp140ΔCD4bs His

图44

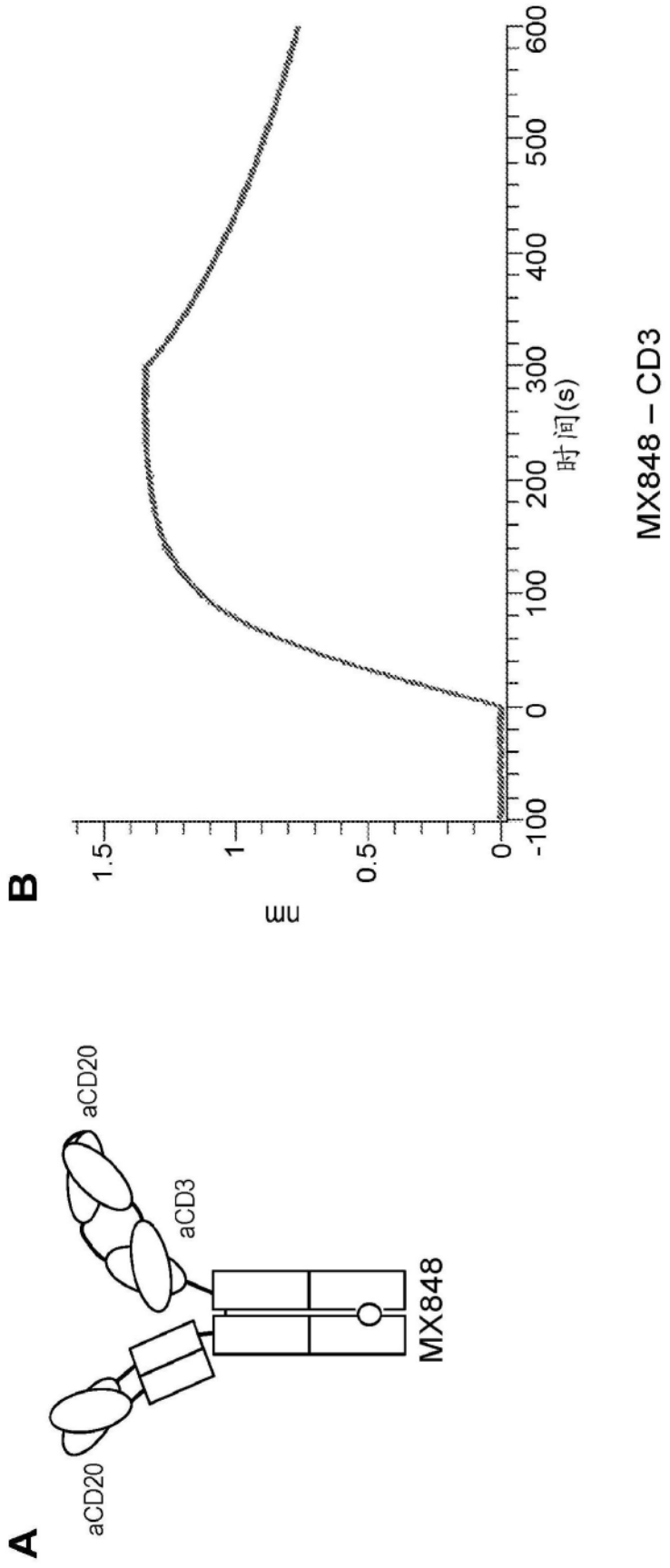

A
aCD20
aCD20
aCD3
MX848
B
nm
1.5
1
0.5
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
MX848 – CD3

图45

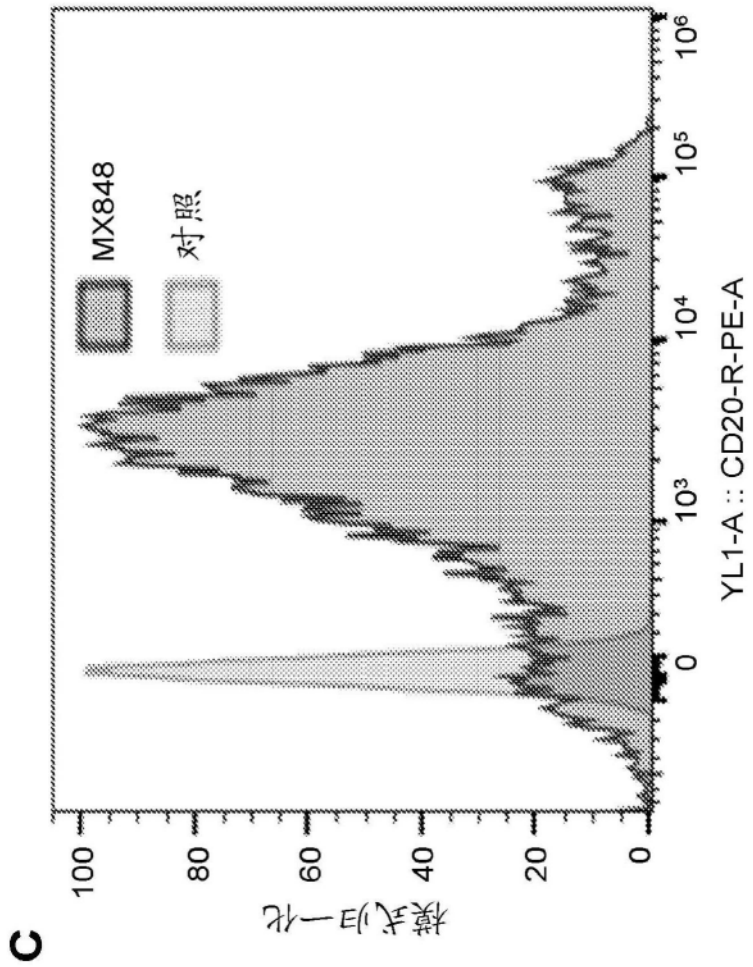

C
模式归一化
100
80
60
40
20
0
MX848
对照
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
YL1-A :: CD20-R-PE-A

图45

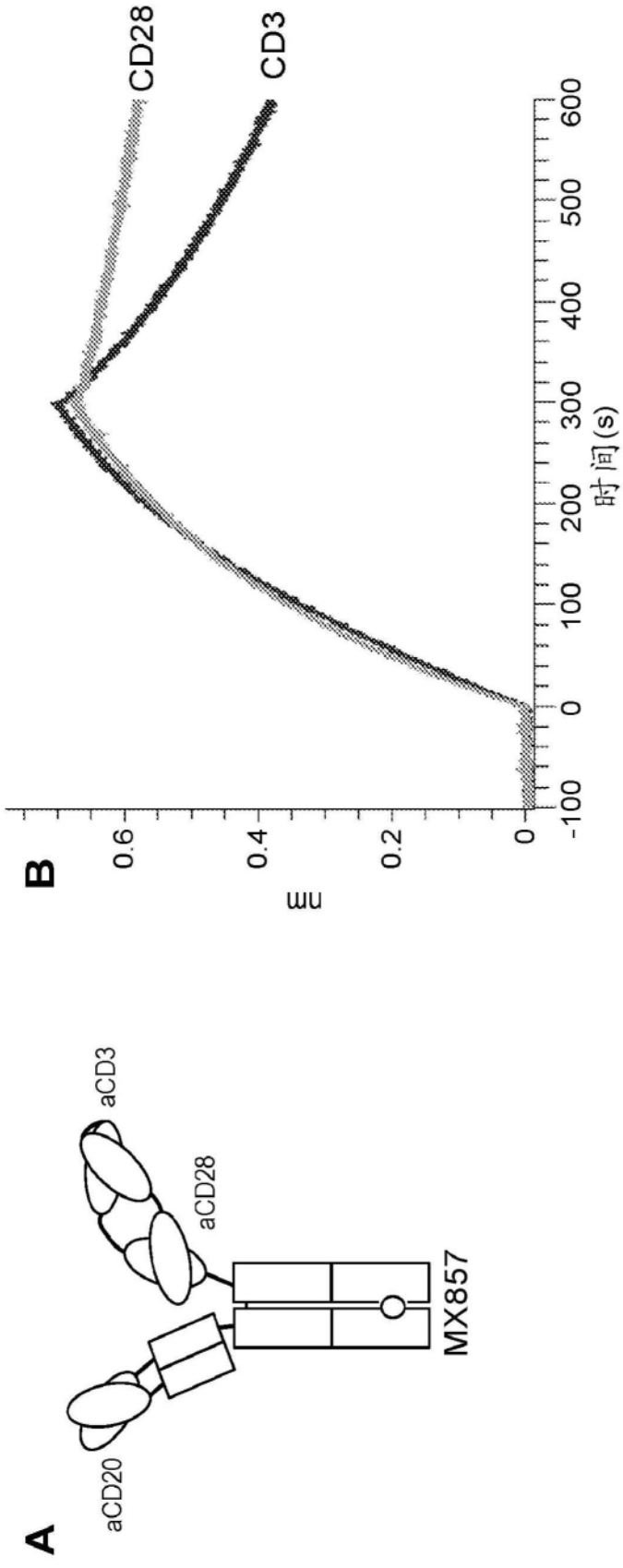

A
aCD20
aCD3
aCD28
MX857
B
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
时间(s)
CD28
CD3

图46

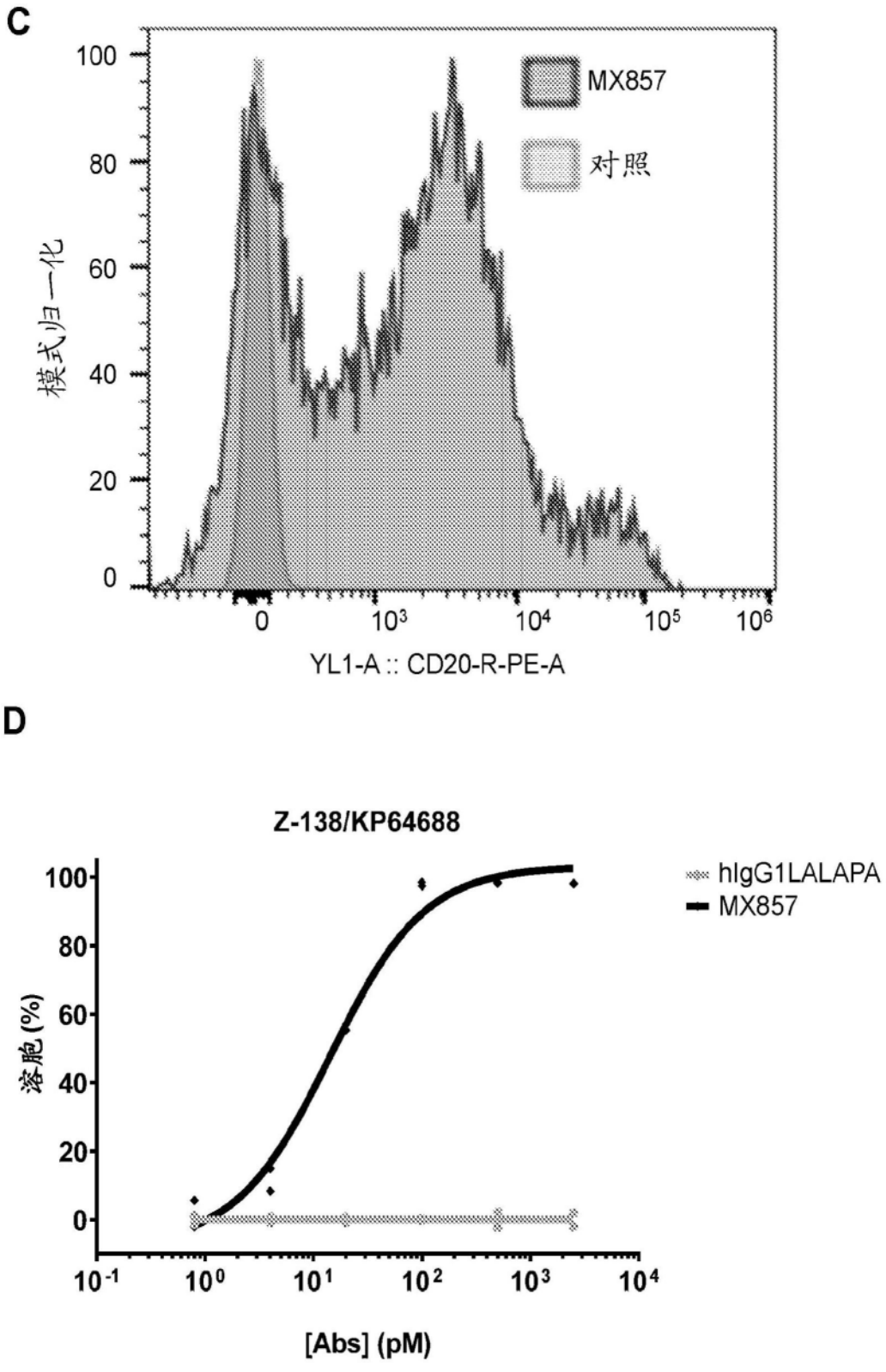

C
MX857
对照
模式归一化
YL1-A :: CD20-R-PE-A
D
Z-138/KP64688
hIgG1LALAPA
MX857
溶胞(%)
[Abs] (pM)

图46