(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117069855 A
(43)申请公布日 2023.11.17

(21)申请号 202310185803.8

(22)申请日 2016.10.24

(30)优先权数据
EP16305211.1 2016.02.24 EP
62/246,113 2015.10.25 US
62/322,029 2016.04.13 US
62/331,169 2016.05.03 US

(62)分案原申请数据
201680075852.4 2016.10.24

(71)申请人 赛诺菲
地址 法国巴黎
申请人 美利坚合众国,由健康及人类服务部部长代表

(72)发明人 Z-Y·杨 G·J·纳贝尔 L·徐 R·魏 H·邱 J·贝宁葛 J·克虏伯 E·拉奥 W·D·洛伊希纳 C·拜勒 C·兰格 M·康纳斯 J·R·马斯科拉 R·A·库普 J·黄 N·A·多利亚-罗斯 T·周 P·D·邝 Y·D·权 A·佩格 M·阿索肯

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07K 16/46(2006.01)
C07K 16/10(2006.01)
A61K 47/68(2017.01)
A61K 39/42(2006.01)
A61P 31/18(2006.01)

权利要求书2页 说明书297页
序列表(电子公布) 附图21页

(54)发明名称

用于预防或治疗HIV感染的三特异性和/或三价结合蛋白

(57)摘要

本发明提供包含三特异性和/或三价结合蛋白的组合物,所述三特异性和/或三价结合蛋白包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白或一个或多个T细胞受体,其中形成所述结合蛋白的第一对多肽具有双重可变域,其具有交叉(cross-over)取向,且其中形成所述结合蛋白的第二对多肽具有单一可变域。本文还提供用于制备三特异性和/或三价结合蛋白的方法和此类结合蛋白用于治疗和/或预防HIV/AIDS的用途。

CN 117069855 A

1.一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,该3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L　　[I];

第二多肽链包含如下式表示的结构:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}　　[II];

第三多肽链包含如下式表示的结构:

V_{H3}-C_{H1}　　[III];

第四多肽链包含如下式表示的结构:

V_{L3}-C_L　　[IV];

其中

V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

且其中该式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

2.一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,该3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L　　[I]

且第二多肽链包含如下式表示的结构:

V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3}　　[II]

且第三多肽链包含如下式表示的结构:

V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3}　　[III]

且第四多肽链包含如下式表示的结构:

V_{L3}-C_L　　[IV]

其中:

V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

且其中该式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

3.权利要求1或2的结合蛋白,其中该一个或多个HIV靶蛋白选自下组:糖蛋白120、糖蛋白41和糖蛋白160。

4.权利要求1或2的结合蛋白,其中该结合蛋白是三特异性的且能够特异性结合单个HIV靶蛋白上的3个不同表位。

5.权利要求1或2的结合蛋白,其中该结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合第一HIV靶蛋白上的2个不同表位以及第二HIV靶蛋白上的1个表位,其中该第一和第二HIV靶蛋白是不同的。

6.权利要求1或2的结合蛋白,其中该结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合3个不同的抗原靶标。

7.权利要求1或2的结合蛋白,其中该结合蛋白能够抑制该一个或多个HIV靶蛋白的功能。

8.权利要求1-7任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列。

9.权利要求1-7任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

10.权利要求1-9任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

用于预防或治疗HIV感染的三特异性和/或三价结合蛋白

[0001] 本申请是申请号为201680075852.4(申请日:2016年10月24日,发明名称:用于预防或治疗HIV感染的三特异性和/或三价结合蛋白)的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2015年10月25日提交的美国临时申请序号62/246,113、2016年2月24日提交的欧洲专利申请No.EP16305211.1、2016年4月13日提交的美国临时申请序号62/322,029、以及2016年5月3日提交的美国临时申请序号62/331,169的优先权权益,所述文件通过提述以其整体并入本文。

[0004] 本发明通过执行与国立卫生研究院(National Institutes of Health,健康与人类服务部的一个机构)的合作研发协议(NIAID#2014-0038)而完成。美国政府对本发明具有某些权利。

[0005] 提交ASCII文本文件形式的序列表

[0006] 如下提交的ASCII文本文件的内容通过提述以其整体并入本文:计算机可读形式(CRF)的序列表(文件名:183952027041SEQLIST.txt,记录日期:2016年10月19日,大小:1,064KB)。

发明领域

[0007] 本发明涉及三特异性和/或三价结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白,其中形成所述结合蛋白的第一对多肽具有双重可变域,其具有交叉(cross-over)取向,且其中形成所述结合蛋白的第二对多肽具有单一可变域。本发明还涉及用于制备三特异性和/或三价结合蛋白的方法和此类结合蛋白用于治疗和/或预防HIV/AIDS的用途。

[0008] 背景

[0009] 用中和抗体治疗HIV/AIDS中的一个挑战是由于HIV-1病毒的的高突变率所致的潜在突破感染(breakthrough infection)。此外,HIV-1传播后前几周中的病毒学事件构成了终身慢性感染的基础,其用现有的组合抗逆转录病毒治疗(cART)仍是无法治愈的。这是由于(至少部分由于)病毒库(viral reservoir)的早期建立所致,包括潜伏感染的细胞,其即便在cART条件下也依然持续,这导致在治疗中断时的复发感染。新发现的抗HIV-1中和抗体具有改进的幅度和效力,其可以为HIV/AIDS治疗和预防提供更多选择;然而,突破感染仍然是该领域中的主要问题。

发明内容

[0010] 在一个实施方案中,本发明提供包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链的结合蛋白,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0011] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

[0012] 第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0013] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

[0014] 第三多肽链包含如下式表示的结构;

[0015] V_{H3}-C_{H1} [III];

[0016] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0017] V_{L3}-C_L [IV];

[0018] 其中

[0019] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0020] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0021] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0022] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0023] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0024] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0025] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0026] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0027] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0028] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0029] 在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。在一些实施方案中,所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和c_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中所述第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0030] 在一个实施方案中,本发明提供包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链的结合蛋白,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式

表示的结构：

[0031] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0032] 且第二多肽链包含如下式表示的结构：

[0033] V_m-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]

[0034] 且第三多肽链包含如下式表示的结构：

[0035] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]

[0036] 且第四多肽链包含如下式表示的结构：

[0037] V_{L3}-C_L [IV]

[0038] 其中：

[0039] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域；

[0040] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域；

[0041] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域；

[0042] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域；

[0043] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域；

[0044] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域；

[0045] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域；

[0046] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域；

[0047] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域；

[0048] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域；

[0049] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区；且

[0050] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头；

[0051] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0052] 在一些实施方案中，所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代，所述位置根据EU索引，其中所述氨基酸取代为S354C和T366W；且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代，所述位置根据EU索引，其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一些实施方案中，所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代，所述位置根据EU索引，其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V；且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代，所述位置根据EU索引，其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。在一些实施方案中，所述第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代，所述位置根据EU索引，其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0053] 在一些实施方案中，所述一个或多个HIV靶蛋白选自下组：糖蛋白120、糖蛋白41和糖蛋白160。在一些实施方案中，所述结合蛋白是三特异性的且能够特异性结合单个HIV靶蛋白上的3个不同表位。在一些实施方案中，所述结合蛋白是三特异性的，且能够特异性结合第一HIV靶蛋白上的2个不同表位以及第二HIV靶蛋白上的1个表位，其中所述第一和第二HIV靶蛋白是不同的。在一些实施方案中，所述结合蛋白是三特异性的，且能够特异性结合3个不同的抗原靶标。在一些实施方案中，所述结合蛋白能够抑制所述一个或多个HIV靶蛋白的功能。在一些实施方案中，V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3，其分别包含SEQ ID NO:266、

267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列。在一些实施方案中,V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。在一些实施方案中,V_{L1}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。在一些实施方案中,V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列。在一些实施方案中,V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。在一些实施方案中,V_{L2}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。在一些实施方案中,V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列。在一些实施方案中,V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。在一些实施方案中,V_{L3}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。在一些实施方案中,V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列。在一些实施方案中,V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。在一些实施方案中,V_{H1}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。在一些实施方案中,V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列。在一些实施方案中,V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。在一些实施方案中,V_{H2}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。在一些实施方案中,V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259

中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列。在一些实施方案中,V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。在一些实施方案中,V_{H3}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。在一些实施方案中,V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:500的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:501的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:274的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:275的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:276的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:277的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:266的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:267的序列的CDR-L2;和含有SEQ ID NO:268的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:254的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:255的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:256的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:257的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:258的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:259的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:248的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:497的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:250的序列的CDR-H3。在一些实施方案中,V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:518的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:519的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:512的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:504的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:506的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:502的重链可变域序列。在一些实施方案中,V_{L1}包含含有SEQ ID NO:518的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:519的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:512的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:504的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:506的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:502的序列的重链可变域。在一些实施方案中,V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:500的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:501的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:274的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:275的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:276的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:277的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:254的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:255的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:256的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:257的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:258的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:259的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。在一些实施方案中,V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:518的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:519的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:504的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:506的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID

NO:503的重链可变域序列。在一些实施方案中,V_{L1}包含含有SEQ ID NO:518的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:519的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:504的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:506的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。在一些实施方案中,V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:275的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:276的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:277的序列的CDR-L3;$V_{L2包含}$:含有SEQ ID NO:500的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:501的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:274的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:257的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:258的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:259的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:254的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:255的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:256的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。在一些实施方案中,V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:519的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:518的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:506的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:504的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。在一些实施方案中,V_{L1}包含含有SEQ ID NO:519的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:518的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:506的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:504的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。在一些实施方案中,L_1包含Asp-Lys-Thr-His-Thr(SEQ ID NO:525)。

[0054] 在一个实施方案中,本发明提供结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0055] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0056] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0057] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[0058] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0059] V_{H3}-C_{H1} [III]

[0060] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0061] V_{L3}-C_L [IV]

[0062] 其中:

[0063] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0064] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0065] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0066] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0067] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0068] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0069] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0070] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0071] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0072] 其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[0073] 其中:

[0074] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0075] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:266-283任一项中所示的氨基酸序列;且

[0076] 其中:

[0077] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0078] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:248-265任一项中所示的氨基酸序列。

[0079] 在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。在一些实施方案中,所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含

免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中所述第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0080] 在一个实施方案中,本发明提供一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0081] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0082] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0083] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]

[0084] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0085] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]

[0086] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0087] V_{L3}-C_L [IV]

[0088] 其中:

[0089] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0090] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0091] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0092] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0093] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0094] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0095] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0096] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[0097] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[0098] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[0099] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[0100] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0101] 其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[0102] 其中:

[0103] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0104] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:266-283任一项中所示的氨基酸序列;且

[0105] 其中:

[0106] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0107] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ

ID NO:248-265任一项中所示的氨基酸序列。

[0108] 在一些实施方案中,所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一些实施方案中,所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。在一些实施方案中,所述第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0109] 在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。在一些实施方案中,L_1包含Asp-Lys-Thr-His-Thr(SEQ ID NO:525)。

[0110] 在一个实施方案中,本发明提供三特异性和/或三价结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特性结合3个不同的HIV靶蛋白,其中第一多肽链具有下式表示的结构:

[0111] V_{L2}-L_i-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0112] 且第二多肽链具有下式表示的结构:

[0113] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[0114] 且第三多肽链具有下式表示的结构:

[0115] V_{H3}-C_{H1} [III]

[0116] 且第四多肽链具有下式表示的结构:

[0117] V_{L3}-C_L [IV]

[0118] 其中:

[0119] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0120] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0121] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0122] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0123] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0124] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0125] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0126] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0127] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0128] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0129] 在一个实施方案中,本发明提供结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链具有下式表示的结构:

[0130] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0131] 且第二多肽链具有下式表示的结构:

[0132] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[0133] 且第三多肽链具有下式表示的结构:

[0134] V_{H3}-C_{H1} [III]

[0135] 且第四多肽链具有下式表示的结构:

[0136] V_{L3}-C_L [IV]

[0137] 其中:

[0138] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0139] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0140] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0141] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0142] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0143] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0144] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0145] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0146] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0147] 其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[0148] 其中:

[0149] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0150] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:266-283任一项中所示的氨基酸序列;且

[0151] 其中:

[0152] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NOs:1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0153] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:248-265任一项中所示的氨基酸序列。

[0154] 在另一个实施方案中,本发明提供包含第一多肽链、第二多肽链、第三多肽链和第四多肽链的结合蛋白,其中:

[0155] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列或与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列或与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列或与SEQ ID NO:1的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列或与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[0156] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列或与SEQ ID NO:12的氨基酸

序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列或与SEQ ID NO:11的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列或与SEQ ID NO:9的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列或与SEQ ID NO:10的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0157] (c)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列或与SEQ ID NO:20的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列或与SEQ ID NO:19的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列或与SEQ ID NO:17的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列或与SEQ ID NO:18的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0158] (d)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列或与SEQ ID NO:28的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列或与SEQ ID NO:27的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列或与SEQ ID NO:25的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列或与SEQ ID NO:26的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0159] (e)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列或与SEQ ID NO:36的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列或与SEQ ID NO:35的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列或与SEQ ID NO:33的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列或与SEQ ID NO:34的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0160] (f)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或与SEQ ID NO:44的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列或与SEQ ID NO:43的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列或与SEQ ID NO:41的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列或与SEQ ID NO:42的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0161] (g)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列或与SEQ ID NO:52的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列或与SEQ ID NO:51的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列或与SEQ ID NO:49的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列或与SEQ ID NO:50的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0162] (h)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列或与SEQ ID NO:60的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列或与SEQ ID NO:59的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列或与SEQ ID NO:57的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四

多肽链包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列或与SEQ ID NO:58的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0163] (i)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列或与SEQ ID NO:68的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列或与SEQ ID NO:67的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列或与SEQ ID NO:65的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列或与SEQ ID NO:66的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0164] (j)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列或与SEQ ID NO:76的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列或与SEQ ID NO:75的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列或与SEQ ID NO:73的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列或与SEQ ID NO:74的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0165] (k)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列或与SEQ ID NO:84的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列或与SEQ ID NO:83的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列或与SEQ ID NO:81的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列或与SEQ ID NO:82的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0166] (l)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列或与SEQ ID NO:92的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列或与SEQ ID NO:91的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列或与SEQ ID NO:89的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列或与SEQ ID NO:90的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0167] (m)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列或与SEQ ID NO:100的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列或与SEQ ID NO:99的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列或与SEQ ID NO:97的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列或与SEQ ID NO:98的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0168] (n)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列或与SEQ ID NO:108的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列或与SEQ ID NO:107的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列或与SEQ ID NO:105的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列或与SEQ ID NO:106的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0169] (o)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列或与SEQ ID NO:116的氨基

酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列或与SEQ ID NO:115的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列或与SEQ ID NO:113的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列或与SEQ ID NO:114的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0170] (p)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列或与SEQ ID NO:124的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列或与SEQ ID NO:123的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列或与SEQ ID NO:121的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列或与SEQ ID NO:122的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0171] (q)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列或与SEQ ID NO:132的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列或与SEQ ID NO:131的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列或与SEQ ID NO:129的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列或与SEQ ID NO:130的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0172] (r)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:140的氨基酸序列或与SEQ ID NO:140的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列或与SEQ ID NO:139的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列或与SEQ ID NO:137的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列或与SEQ ID NO:138的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0173] (s)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:148的氨基酸序列或与SEQ ID NO:148的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列或与SEQ ID NO:147的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列或与SEQ ID NO:145的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列或与SEQ ID NO:146的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0174] (t)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列或与SEQ ID NO:156的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列或与SEQ ID NO:155的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列或与SEQ ID NO:153的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列或与SEQ ID NO:154的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0175] (u)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列或与SEQ ID NO:164的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列或与SEQ ID NO:163的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列或与SEQ ID NO:161的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所

述第四多肽链包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列或与SEQ ID NO:162的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0176] (v)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列或与SEQ ID NO:172的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列或与SEQ ID NO:171的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列或与SEQ ID NO:169的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:170的氨基酸序列或与SEQ ID NO:170的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0177] (w)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列或与SEQ ID NO:180的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列或与SEQ ID NO:179的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列或与SEQ ID NO:177的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列或与SEQ ID NO:178的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0178] (x)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列或与SEQ ID NO:188的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列或与SEQ ID NO:187的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列或与SEQ ID NO:185的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列或与SEQ ID NO:186的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0179] (y)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列或与SEQ ID NO:196的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列或与SEQ ID NO:195的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:193的氨基酸序列或与SEQ ID NO:193的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:194的氨基酸序列或与SEQ ID NO:194的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0180] (z)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列或与SEQ ID NO:204的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列或与SEQ ID NO:203的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:201的氨基酸序列或与SEQ ID NO:201的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列或与SEQ ID NO:202的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0181] (aa)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列或与SEQ ID NO:212的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:211的氨基酸序列或与SEQ ID NO:211的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:209的氨基酸序列或与SEQ ID NO:209的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:210的氨基酸序列或与SEQ ID NO:210的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0182] (bb)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:220的氨基酸序列或与SEQ ID NO:220的氨

基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:219的氨基酸序列或与SEQ ID NO:219的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列或与SEQ ID NO:217的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列或与SEQ ID NO:218的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0183] (cc)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列或与SEQ ID NO:228的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列或与SEQ ID NO:227的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列或与SEQ ID NO:225的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列或与SEQ ID NO:226的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0184] (dd)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列或与SEQ ID NO:235的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列或与SEQ ID NO:234的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列或与SEQ ID NO:232的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列或与SEQ ID NO:233的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;或

[0185] (ee)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列或与SEQ ID NO:243的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列或与SEQ ID NO:242的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列或与SEQ ID NO:240的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列或与SEQ ID NO:241的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0186] 在一个实施方案中,本发明提供结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白及一个或多个T细胞靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0187] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

[0188] 第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0189] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

[0190] 第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0191] V_{H3}-C_{H1} [III];

[0192] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0193] V_{L3}-C_L [IV];

[0194] 其中

[0195] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0196] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0197] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0198] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0199] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0200] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0201] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0202] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0203] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0204] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0205] 在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。在一些实施方案中,所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中所述第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0206] 在一个实施方案中,本发明提供结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白及一个或多个T细胞靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0207] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

[0208] 第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0209] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II];

[0210] 第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0211] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III];

[0212] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0213] V_{L3}-C_L [IV];

[0214] 其中

[0215] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0216] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0217] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0218] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0219] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0220] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0221] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0222] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[0223] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[0224] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[0225] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[0226] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0227] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0228] 在一些实施方案中,所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一些实施方案中,所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。在一些实施方案中,所述第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0229] 在一些实施方案中,所述一个或多个HIV靶蛋白选自下组:糖蛋白120、糖蛋白41和糖蛋白160。在一些实施方案中,所述一个或多个T细胞靶蛋白是CD3或CD28。在一些实施方案中,所述结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合一个HIV靶蛋白和单个T细胞靶蛋白上的两个不同表位。在一些实施方案中,所述结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合一个HIV靶蛋白和两个不同的T细胞靶蛋白。在一些实施方案中,所述结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合一个T细胞靶蛋白和单个HIV靶蛋白上的两个不同表位。在一些实施方案中,所述结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合一个T细胞靶蛋白和两个不同的HIV靶蛋白。在一些实施方案中,所述第一和第二多肽链形成两个抗原结合位点,其特异性靶向两个T细胞靶蛋白,且所述第三和第四多肽链形成抗原结合位点,其特异性结合HIV靶蛋白。在一些实施方案中,V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其包含分别如SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别如SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别如SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别如SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别如SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;分别如SEQ ID NO:278、279和280中所示序列;分别如SEQ ID NO:488、489和490中所示序列;分别如SEQ ID NO:491、492和493中所示序列;或分别如SEQ ID NO:494、495和496中所示序列。在一些实施方案中,V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。在一些实施方案中,V_{L1}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

在一些实施方案中,V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其包含分别如SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别如SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别如SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别如SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别如SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;分别如SEQ ID NO:278、279和280中所示序列;分别如SEQ ID NO:488、489和490中所示序列;分别如SEQ ID NO:491、492和493中所示序列;或分别如SEQ ID NO:494、495和496中所示序列。在一些实施方案中,V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。在一些实施方案中,V_{L2}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。在一些实施方案中,V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其包含分别如SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别如SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别如SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别如SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别如SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;分别如SEQ ID NO:278、279和280中所示序列;分别如SEQ ID NO:488、489和490中所示序列;分别如SEQ ID NO:491、492和493中所示序列;或分别如SEQ ID NO:494、495和496中所示序列。在一些实施方案中,V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。在一些实施方案中,V_{L3}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。在一些实施方案中,V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其包含分别如SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别如SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别如SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别如SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别如SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别如SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;分别如SEQ ID NO:499、261和262中所示序列;分别如SEQ ID NO:479、480和481中所示序列;分别如SEQ ID NO:482、483和484中所示序列;或分别如SEQ ID NO:485、486和487中所示序列。在一些实施方案中,V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。在一些实施方案中,V_{H1}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。在一些实施方案中,V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其包含分别如SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别如SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别如SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别如SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别如SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别如SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;分别如SEQ ID NO:499、261和262中所示序列;分别如SEQ ID NO:479、480和481中所示序列;分别如SEQ ID NO:482、483和484中所示序列;或分别如SEQ ID NO:485、486和487中所示序列。在一些实施方案中,V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。在一些实施方案中,V_{H2}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。在一些实施方案中,V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其包含分别如SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别如SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别如SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别如SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别如SEQ

ID NO:257、258和259中所示序列;分别如SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;分别如SEQ ID NO:499、261和262中所示序列;分别如SEQ ID NO:479、480和481中所示序列;分别如SEQ ID NO:482、483和484中所示序列;或分别如SEQ ID NO:485、486和487中所示序列。在一些实施方案中,V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。在一些实施方案中,V_{H3}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。在一些实施方案中,V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:488的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:489的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:490的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:494的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:495的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:496的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:479的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:480的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:481的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:485的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:486的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:487的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。在一些实施方案中,V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:522的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:524的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:509的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:511的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。在一些实施方案中,V_{L1}包含含有SEQ ID NO:522的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:524的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:509的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:511的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。在一些实施方案中,V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:494的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:495的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:496的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:488的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:489的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:490的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:485的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:486的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:487的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:479的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:480的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:481的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。在一些实施方案中,V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:524的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:522的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:511的重链可变域序列;V_{H2}

包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:509的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。在一些实施方案中,V_{L1}包含含有SEQ ID NO:524的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:522的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:511的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:509的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。在一些实施方案中,L_1是Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299)。

[0230] 在一个实施方案中,本发明提供结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0231] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0232] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0233] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[0234] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0235] V_{H3}-C_{H1} [III]

[0236] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0237] V_{L3}-C_L [IV]

[0238] 其中:

[0239] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0240] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0241] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0242] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0243] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0244] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0245] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0246] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0247] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0248] 其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[0249] 其中:

[0250] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0251] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:266-271、275-277、488-496任一项中所示的氨基酸序列;且

[0252] 其中:

[0253] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、

406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0254] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:248-253、257-259、479-487任一项中所示的氨基酸序列。

[0255] 在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。在一些实施方案中,所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中所述第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0256] 在一个实施方案中,本发明提供结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0257] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0258] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0259] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]

[0260] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0261] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]

[0262] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0263] V_{L3}-C_L [IV]

[0264] 其中:

[0265] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0266] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0267] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0268] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0269] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0270] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0271] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0272] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[0273] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[0274] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[0275] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[0276] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0277] 其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[0278] 其中

[0279] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0280] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:266-271、275-277、488-496任一项中所示的氨基酸序列;且

[0281] 其中:

[0282] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0283] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:248-253、257-259、479-487任一项中所示的氨基酸序列。

[0284] 在一些实施方案中,所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。在一些实施方案中,所述第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0285] 在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。在一些实施方案中,L_1是Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299)。

[0286] 在一个实施方案中,本发明提供结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链具有下式表示的结构:

[0287] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0288] 且第二多肽链具有下式表示的结构:

[0289] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[0290] 且第三多肽链具有下式表示的结构:

[0291] V_{H3}-C_{H1} [III]

[0292] 且第四多肽链具有下式表示的结构:

[0293] V_{L3}-C_L [IV]

[0294] 其中:

[0295] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0296] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0297] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0298] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0299] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0300] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0301] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0302] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0303] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0304] 其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[0305] 其中:

[0306] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0307] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:266-271、275-277、488-496任一项中所示的氨基酸序列;且

[0308] 其中:

[0309] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0310] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:248-253、257-259、479-487任一项中所示的氨基酸序列。

[0311] 在另一个实施方案中,本发明提供包含第一多肽链、第二多肽链、第三多肽链和第四多肽链的结合蛋白,其中:

[0312] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列或与SEQ ID NO:305的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列或与SEQ ID NO:304的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列或与SEQ ID NO:302的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列或与SEQ ID NO:303的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[0313] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列或与SEQ ID NO:313的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列或与SEQ ID NO:312的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或与SEQ ID NO:310的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列或与SEQ ID NO:311的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0314] (c)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:321的氨基酸序列或与SEQ ID NO:321的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:320的氨基酸序列或与SEQ ID NO:320的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或与SEQ ID NO:318的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或与SEQ ID NO:319的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0315] (d)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列或与SEQ ID NO:329的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列或与SEQ ID NO:328的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列或与SEQ ID NO:326的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列或与SEQ ID NO:327的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0316] (e)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列或与SEQ ID NO:337的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列或与SEQ ID NO:336的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列或与SEQ ID NO:334的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列或与SEQ ID NO:335的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0317] (f)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列或与SEQ ID NO:345的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列或与SEQ ID NO:344的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列或与SEQ ID NO:342的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列或与SEQ ID NO:343的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0318] (g)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列或与SEQ ID NO:353的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列或与SEQ ID NO:352的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列或与SEQ ID NO:350的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列或与SEQ ID NO:351的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0319] (h)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:361的氨基酸序列或与SEQ ID NO:361的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:360的氨基酸序列或与SEQ ID NO:360的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID

NO:358的氨基酸序列或与SEQ ID NO:358的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:359的氨基酸序列或与SEQ ID NO:359的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0320] (i)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:369的氨基酸序列或与SEQ ID NO:369的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:368的氨基酸序列或与SEQ ID NO:368的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:366的氨基酸序列或与SEQ ID NO:366的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:367的氨基酸序列或与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0321] (j)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:377的氨基酸序列或与SEQ ID NO:377的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:376的氨基酸序列或与SEQ ID NO:376的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:374的氨基酸序列或与SEQ ID NO:374的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:375的氨基酸序列或与SEQ ID NO:375的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0322] (k)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:385的氨基酸序列或与SEQ ID NO:385的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:384的氨基酸序列或与SEQ ID NO:384的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:382的氨基酸序列或与SEQ ID NO:382的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列或与SEQ ID NO:383的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0323] (l)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:393的氨基酸序列或与SEQ ID NO:393的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:392的氨基酸序列或与SEQ ID NO:392的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:390的氨基酸序列或与SEQ ID NO:390的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:391的氨基酸序列或与SEQ ID NO:391的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0324] (m)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:401的氨基酸序列或与SEQ ID NO:401的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:400的氨基酸序列或与SEQ ID NO:400的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:398的氨基酸序列或与SEQ ID NO:398的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:399的氨基酸序列或与SEQ ID NO:399的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0325] (n)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:409的氨基酸序列或与SEQ ID NO:409的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:408的氨基酸序列或与SEQ ID NO:408的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:406的氨基酸序列或与SEQ ID NO:406的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:407的氨基酸序列或与SEQ ID NO:407的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0326] (p)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列或与SEQ ID NO:417的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列或与SEQ ID NO:416的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列或与SEQ ID NO:414的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列或与SEQ ID NO:415的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0327] (q)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列或与SEQ ID NO:425的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列或与SEQ ID NO:424的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列或与SEQ ID NO:422的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列或与SEQ ID NO:423的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0328] (r)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列或与SEQ ID NO:433的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列或与SEQ ID NO:432的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列或与SEQ ID NO:430的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列或与SEQ ID NO:431的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0329] (s)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列或与SEQ ID NO:441的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列或与SEQ ID NO:440的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列或与SEQ ID NO:438的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列或与SEQ ID NO:439的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0330] (t)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列或与SEQ ID NO:449的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列或与SEQ ID NO:448的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列或与SEQ ID NO:446的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列或与SEQ ID NO:447的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0331] (u)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列或与SEQ ID NO:457的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列或与SEQ ID NO:456的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列或与SEQ ID NO:454的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列或与SEQ ID NO:455的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0332] (v)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列或与SEQ ID NO:465的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列或与SEQ ID NO:464的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID

NO:462的氨基酸序列或与SEQ ID NO:462的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列或与SEQ ID NO:463的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;或

[0333] (w)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列或与SEQ ID NO:473的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列或与SEQ ID NO:472的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列或与SEQ ID NO:470的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列或与SEQ ID NO:471的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0334] 在一个实施方案中,本发明提供分离的核酸分子,其包含编码上述实施方案任一项的结合蛋白的核苷酸序列。在一个实施方案中,本发明提供表达载体,其包含上述实施方案任一项的核酸分子。在一个实施方案中,本发明提供分离的宿主细胞,其包含上述实施方案任一项的核酸分子。在一个实施方案中,本发明提供分离的宿主细胞,其包含上述实施方案任一项的表达载体。在一个实施方案中,所述分离的宿主细胞是哺乳动物细胞或昆虫细胞。在一个实施方案中,本发明提供一种载体系统,其包含一个或多个编码上述实施方案任一项的结合蛋白的第一、第二、第三和第四多肽链的载体。在一个实施方案中,所述载体系统包含编码所述结合蛋白的第一多肽链的第一载体,编码所述结合蛋白的第二多肽链的第二载体,编码所述结合蛋白的第三多肽链的第三载体,和编码所述结合蛋白的第四多肽链的第四载体。在一个实施方案中,所述载体系统包含编码所述结合蛋白的第一和第二多肽链的第一载体,及编码所述结合蛋白的第三和第四多肽链的第二载体。在一个实施方案中,所述一个或多个载体是表达载体。在一个实施方案中,本发明提供分离的宿主细胞,其包含上述实施方案任一项的载体系统。在一个实施方案中,所述分离的宿主细胞是哺乳动物细胞或昆虫细胞。在一个实施方案中,本发明提供一种生产结合蛋白的方法,该方法包括:a)在使宿主细胞表达所述结合蛋白的条件下培养上述实施方案任一项的宿主细胞;和b)从该宿主细胞分离所述结合蛋白。

[0335] 在一个实施方案中,本发明提供一种预防和/或治疗患者中的HIV感染的方法,包括对所述患者施用治疗有效量的上述实施方案任一项的至少一种结合蛋白。在一些实施方案中,所述结合蛋白与标准抗逆转录病毒治疗共同施用。在一些实施方案中,所述至少一种结合蛋白的施用导致一个或多个HIV病毒体的中和。在一些实施方案中,所述至少一种结合蛋白的施用导致所述患者中一个或多个潜伏和/或慢性HIV感染的细胞的清除。在一些实施方案中,所述患者是人。

[0336] 在一个实施方案中,本发明提供上述实施方案任一项的结合蛋白,其用于预防或治疗患者中的HIV感染。在一些实施方案中,所述结合蛋白与标准抗逆转录病毒治疗共同施用。在一些实施方案中,所述结合蛋白引起所述患者中一个或多个HIV病毒体的中和。在一些实施方案中,所述结合蛋白引起所述患者中一个或多个潜伏和/或慢性HIV感染的细胞的清除。在一些实施方案中,所述患者是人。

[0337] 本发明的具体实施方案可由下文对一些实施方案的更具体描述以及权利要求书而变得明显。

[0338] 应当理解的是,本文描述的各种实施方案的一个、一些、或全部特征可以进行组合

以形成本发明的其他实施方案。本发明的这些及其他方面对于本领域技术人员而言是明显的。

[0339] 附图简述

[0340] 图1A-D显示了三特异性结合蛋白的示意图,所述结合蛋白包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个抗原上的3个不同表位,其中第一对多肽具有双重可变域(其具有交叉取向),形成2个抗原结合位点(包含V_{H1}-V_{L1}和V_{H2}-V_{L2}),且其中第二对多肽具有单个抗原结合位点(包含V_{H3}-V_{L3}),其依据一些实施方式。图1A显示了包含“节-入-穴(knobs-into-holes)”修饰的三特异性结合蛋白,其中所述节在第一对多肽上。图1B显示了包含“节-入-穴”修饰的三特异性结合蛋白,其中所述节在第二对多肽上。图1C显示了表1和2中所示结合蛋白1-31的多肽链上可变域的取向,以及节/穴取向。“重链A”(例如本发明的第三多肽链)指示重链A的可变域。“轻链A”(例如本发明的第四多肽链)指示轻链A的可变域。“重链B”(例如本发明的第二多肽链)指示重链B的可变域1和可变域2。“轻链B”(例如本发明的第一多肽链)指示轻链B的可变域1和可变域2。图1D显示了表1和2中所示结合蛋白32-53的多肽链上可变域的取向,以及节/穴取向。“重链A”(例如本发明的第三多肽链)指示重链A的可变域。“轻链A”(例如本发明的第四多肽链)指示轻链A的可变域。“重链B”(例如本发明的第二多肽链)指示重链B的可变域1和可变域2。“轻链B”(例如本发明的第一多肽链)指示轻链B的可变域1和可变域2。

[0341] 图2A-B显示了三特异性结合蛋白的纯化,其首先使用亲和色谱,然后用制备型大小排阻色谱来进行。图2A显示了三特异性结合蛋白在用蛋白A亲和色谱纯化过程中的洗脱概貌。图2B显示了通过Superdex200大小排阻色谱对单体蛋白的纯化。

[0342] 图3A-B显示了MPER Ab、CD4BS Ab“b”和针对V1/V2的Ab“a”亲本抗体的纯化,其首先使用亲和色谱,然后用制备型大小排阻色谱来进行。图3A显示了亲本抗体在用蛋白A亲和色谱纯化过程中的洗脱概貌。图3B显示了通过Superdex200大小排阻色谱对单体蛋白的纯化。

[0343] 图4A-B显示了双特异性和三特异性结合蛋白的大小排阻色谱概貌。图4A显示了双特异性结合蛋白的大小排阻色谱概貌。图4B显示了三特异性结合蛋白的大小排阻色谱概貌。

[0344] 图5显示了三种三特异性结合蛋白和针对HIV gp41来源的肽(MPER结合位点)的亲本MPER Ab抗体的结合动力学的Biacore传感图(sensograms),如通过基于标准Biacore的动力学测定所评估的。

[0345] 图6显示了三种三特异性结合蛋白和针对重组HIV gp 120的亲本CD4BS Ab“b”抗体的结合动力学的Biacore传感图,如通过基于标准Biacore的动力学测定所评估的。

[0346] 图7显示了在静脉内(IV)注射入恒河猴(rhesus macaques)后所述蛋白的药代动力学(PK)研究的结果。

[0347] 图8A-8B显示了三特异性T细胞衔接体的示意图,其根据一些实施方案。结合位点通过虚线圈表示。

[0348] 图9显示了三特异性结合蛋白“结合蛋白32”和“CD3 x CD28/CD4BS Ab ‘b”’对gp120的CD3(CD3E代表CD3ε蛋白;CD3D代表CD36蛋白)、CD28、以及表面重塑稳定化核心3(Resurfaced Stabilized Core3,RSC3)蛋白的结合特性,以及对阴性对照(人IgG)的结合

特性。

[0349] 图10显示了CD8 T细胞激活,其使用三特异性蛋白“结合蛋白32”和“CD3 x CD28/CD4BS Ab‘b”’对比亲本CD4BS IgG4抗体,以及阴性对照(无mAb)来进行。

[0350] 图11显示了CD4 T细胞激活,其使用三特异性蛋白“结合蛋白32”和“CD3 x CD28/CD4BS Ab‘b”’对比亲本CD4BS IgG4抗体,以及阴性对照(无mAb)来进行。

[0351] 图12显示了T细胞激活之后的CD3下调,其通过三特异性蛋白“结合蛋白32”和“CD3 x CD28/CD4BS Ab‘b”’对比亲本CD4BS IgG4抗体,以及阴性对照(无mAb)来进行。

[0352] 图13A-C显示了三特异性结合蛋白针对潜伏感染的HIV-1^{+} T细胞的基于荧光激活细胞分选(FACS)的细胞毒性测定结果。图13A显示了与CEM-BaL细胞一起温育的三特异性结合蛋白的结果。图13B显示了与ACH2细胞一起温育的三特异性结合蛋白的结果。图13C显示了与J1.1细胞一起温育的三特异性结合蛋白的结果。

[0353] 发明详述

[0354] 本发明提供三特异性和/或三价结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合至一个或多个人免疫缺陷病毒(HIV)靶标蛋白和/或一个或多个T细胞受体靶标蛋白,其中形成所述结合蛋白的第一对多肽具有双重可变域,其具有交叉取向,且其中形成所述结合蛋白的第二对多肽具有单一可变域。

[0355] 如下说明示出了示例性的方法、参数等等。然而应当理解的是,此说明并非意欲限制本发明的范围,而是作为示例性实施方案的描述而提供。

[0356] 定义

[0357] 如本发明所使用的,下列术语除非另有说明,否则应理解为具有下列含义。除非文中另有要求,否则单数术语应包括复数,复数术语应包括单数。

[0358] 本文所用术语“多核苷酸”是指长度为至少10个核苷酸的单链或双链核酸聚合物。在一些实施方案中,包含多核苷酸的核苷酸可以是核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸或任一核苷酸类型的修饰形式。所述修饰包括碱基修饰例如溴尿苷、核糖修饰例如阿拉伯糖苷和2′,3′-双脱氧核糖及核苷酸间键修饰例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯(phosphoroselenoate)、二硒代磷酸酯、苯胺基硫代磷酸酯(phosphoroanilothioate)、苯胺基磷酸酯(phoshoraniladate)和氨基磷酸酯(phosphoroamidate)。术语“多核苷酸”明确包括DNA的单链和双链形式。

[0359] “分离的多核苷酸”是基因组、cDNA或合成来源的或其一些组合的多核苷酸,其:(1)不与分离的多核苷酸天然存在于其中的多核苷酸的全部或部分缔合,(2)与其天然不与其连接的多核苷酸连接,或(3)不作为较大序列的部分天然存在。

[0360] “分离的多肽”是这样的多肽:(1)不含正常与其一起存在的至少一些其它多肽,(2)基本不含来自相同来源(例如来自相同物种)的其它多肽,(3)由来自不同物种的细胞表达,(4)已从其与之天然缔合的至少约50%的多核苷酸、脂质、碳水化合物或其它物质分离,(5)不与“分离的多肽”天然与之缔合的多肽的部分缔合(通过共价或非共价相互作用),(6)与其与之天然不缔合的多肽可操作地缔合(通过共价或非共价相互作用),或(7)天然不存在。所述分离的多肽可由合成来源的基因组DNA、cDNA、mRNA或其它RNA或其任何组合编码。优选地,分离的多肽基本不含在其自然环境中存在的可能干扰其用途(治疗、诊断、预防、研究或其它)的多肽或其它污染物。

[0361] 天然存在的抗体通常包含四聚体。每个此种四聚体通常由两个相同的多肽链对组成,每对具有一条全长“轻”链(通常分子量为约25kDa)和一条全长“重”链(通常分子量为约50-70kDa)。本文所用术语“重链”和“轻链”是指任何具有足以赋予针对靶抗原的特异性的可变域序列的免疫球蛋白多肽。各轻链和重链的氨基端部分通常包括约100-110个或更多个氨基酸的可变结构域,其通常负责抗原识别。各链的羧基端部分通常限定负责效应物功能的恒定域。因此,在天然存在的抗体中,全长重链免疫球蛋白多肽包含可变域(V_H)和3个恒定域(C_{H1}、C_{H2}和C_{H3}),其中V_H域位于多肽的氨基端,C_{H3}域位于羧基端,而全长轻链免疫球蛋白多肽包含可变域(V_L)和恒定域(C_L),其中V_L域位于多肽的氨基端,C_L域位于羧基端。

[0362] 人轻链通常分类为κ和λ轻链,人重链通常分类为μ、δ、γ、α或ε,分别限定抗体的同种型为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。IgG具有若干亚类,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。IgM具有亚类,包括但不限于IgM1和IgM2。IgA同样被细分为亚类,包括但不限于IgA1和IgA2。在全长轻链和重链内,可变域和恒定域通常通过约12个或更多个氨基酸的“J”区连接,其中重链还包含约10个以上氨基酸的“D”区。参见例如FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY(Paul,W编,Raven Press,第二版,1989),其通过提述以其整体并入用于所有目的。各轻链/重链对的可变区通常形成抗原结合位点。天然存在的抗体的可变域通常显示出由3个高变区(亦称互补决定区或CDR)连接的相对保守的框架区(FR)的同样的通用结构。每对的两条链的CDR通常通过框架区对齐,这可以使得能够结合特定的表位。从氨基端到羧基端,轻链和重链可变域二者通常包含域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

[0363] 术语“CDR组”意指在能够结合抗原的单个可变区中存在的一组3个CDR。这些CDR的确切边界已根据不同系统进行了不同定义。由Kabat描述的系统(Kabat等,SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST(National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1987)和(1991))不仅提供了可应用于抗体的任何可变区的明确残基编号系统,而且还提供了限定3个CDR的精确残基边界。这些CDR可以被称为Kabat CDR。Chothia和同事(Chothia和Lesk,1987,J.Mol.Biol.196:901-17;Chothia等,1989,Nature 342:877-83)发现在Kabat CDR内的特定亚部分采用几乎相同的肽主链构象,尽管在氨基酸序列水平上具有很大的多样性。这些亚部分指定为L1、L2和L3或H1、H2和H3,其中“L”和“H”分别指定轻链和重链区。这些区域可以称为Chothia CDR,其具有与Kabat CDR重叠的边界。限定与Kabat CDR重叠的CDR的其他边界已由Padlan,1995,FASEBJ.9:133-39;MacCallum,1996,J.Mol.Biol.262(5):732-45;和Lefranc,2003,Dev.Comp.Immunol.27:55-77描述。另外其他的CDR边界定义可能不严格遵循上述系统之一,但仍会与Kabat CDR重叠,尽管它们可以按照下述预测或实验发现来加以缩短或延长:特定残基或残基组或甚至整个CDR不显著影响抗原结合。本文使用的方法可以利用根据这些系统中任一种定义的CDRs,尽管具体实施方案使用Kabat或Chothia定义的CDR。对使用所述氨基酸序列预测的CDR进行的鉴定是本领域所熟知的,如Martin,A.C.″Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains,″In Antibody Engineering,Vol.2.Kontermann R.,Dübel S编.Springer-Verlag,Berlin,p.33-51(2010)中所述。还可以通过其他常规方法来检查重链和/或轻链可变域的氨基酸序列以鉴定CDR的序列,所述其他常规方法例如通过与已知的其他重链和轻链可变区的氨基酸序列进行比较以确定序列高可变性的区域。编号的序列可以通过肉眼进行比对,或者通过采用比对程序如CLUSTAL程序试剂盒中之一来比对,如

Thompson,1994,Nucleic Acids Res.22:4673-80中所述。惯常使用分子模型来正确地描绘框架区和CDR区,并因而对基于序列的分配(assignment)加以纠正。

[0364] 本文所用术语“Fc”是指这样的分子,其包含因抗体消化得到的或通过其它方法产生的非抗原结合片段的序列,不论呈单体还是多聚体形式,并可含有铰链区。天然Fc的原始免疫球蛋白来源优选为人源的,并可以是任何的免疫球蛋白,尽管优选的是IgG1和IgG2。Fc分子由单体多肽组成,所述单体多肽可通过共价(即二硫键)和非共价缔合连接成为二聚或多聚体形式。天然Fc分子单体亚基间的分子间二硫键的数量范围为1-4,这取决于类别(例如IgG、IgA和IgE)或亚类(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgA1和IgGA2)。Fc的一个实例是自木瓜蛋白酶消化IgG所得的二硫键键合的二聚体。本文所用术语“Fc”是单体、二聚和多聚体形式的通称。

[0365] F(ab)片段通常包含一条轻链及一条重链的V_H和C_{H1}域,其中F(ab)片段的V_H-C_{H1}重链部分无法与另一重链多肽形成二硫键。本文所用的F(ab)片段还可包含一条轻链(其含有被氨基酸接头分隔开的2个可变域)和一条重链(其含有被氨基酸接头分隔开的2个可变域和C_{H1}域)。

[0366] F(ab′)片段通常包含一条轻链和含有更多恒定区(在C_{H1}与C_{H2}域间)的一条重链的一部分,使得可在两条重链间形成链间二硫键以形成$F(ab')_2$分子。

[0367] 本文使用的术语“结合蛋白”意指这样的非天然存在的(或是重组的或工程化的)分子,其特异性结合至少一个靶抗原,并且其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链具有下式表示的结构:

[0368] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0369] 且第二多肽链具有下式表示的结构:

[0370] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[0371] 且第三多肽链具有下式表示的结构:

[0372] V_{H3}-C_{H1} [III]

[0373] 且第四多肽链具有下式表示的结构:

[0374] V_{L3}-C_L [IV]

[0375] 其中:

[0376] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0377] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0378] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0379] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0380] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0381] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0382] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0383] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0384] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0385] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0386] “重组的”分子是通过重组方法制备、表达、产生或分离的分子。

[0387] 本发明的一个实施方案提供了具有生物学和免疫学特异性的结合蛋白,所述特异

性是针对1-3个靶抗原。本发明的另一个实施方案提供了包含核苷酸序列的核酸分子,所述核苷酸序列编码形成此类结合蛋白的多肽链。本发明的另一个实施方案提供了包含核酸分子的表达载体,所述核酸分子包含编码形成此类结合蛋白的多肽链的核苷酸序列。本发明的又一个实施方案提供了表达此类结合蛋白(即包含编码形成此类结合蛋白的多肽链的核酸分子或载体)的宿主细胞。

[0388] 本文所用术语“可交换性”是指结合蛋白形式内的且保持折叠和最终结合亲和力的可变域的可互换性。“完全可交换性”是指在式I的多肽链或式II的多肽链中交换V_{H1}和V_{H2}域两者的顺序并因此交换V_{L1}和V_{L2}域的顺序(即,颠倒顺序),同时保持所述结合蛋白的完整功能性的能力,如通过结合亲和力的保留来证实。而且,应注意的是,标识V_H和V_L仅是指最终形式中特定蛋白质链上的域位置。例如,V_{H1}和V_{H2}可来源于亲本抗体中的V_{L1}和V_{L2}域,并被置于结合蛋白中的V_{H1}和V_{H2}位置中。同样地,V_{L1}和V_{L2}可来源于亲本抗体中的V_{H1}和V_{H2}域,并被置于结合蛋白中的V_{H1}和V_{H2}位置中。因此,V_H和V_L标识是指现在的位置,而非亲本抗体中的原始位置。因而V_H和V_L域是“可交换的”。

[0389] 本文所用的术语“抗原”或“靶抗原”或“抗原靶标”是指这样的分子或分子的部分,其能够被结合蛋白结合,且额外能够用于动物以产生能与该抗原的表位结合的抗体。靶抗原可具有一个或多个表位。关于被结合蛋白识别的各个靶抗原而言,结合蛋白能够与识别靶抗原的完整抗体竞争。

[0390] 本文所用的术语“HIV”是指人免疫缺陷病毒。如本文所用的术语“HIV感染”通常包括逆转录病毒的人免疫缺陷病毒(HIV)家族对宿主(尤其是人宿主)的感染,所述病毒包括但不限于HIV I、HIV II、HIV III(也称为HTLV-II、LAV-1、LAV-2)。HIV在本文中可用于意指HIV家族中的任何株、形式、亚型、进化枝及变异。因此,治疗HIV感染会涵盖治疗其为逆转录病毒的任何HIV家族的携带者的人或其被诊断为具有活性AIDS的人,以及在这些人中治疗或预防AIDS相关的病况。

[0391] 本文使用的术语“AIDS”意指获得性免疫缺陷综合征。AIDS由HIV引起。

[0392] 术语“CD4bs”或“CD4结合位点”是指CD4(分化簇4(cluster of differentiation 4))的结合位点,其是一种糖蛋白,见于免疫细胞如T辅助细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突细胞的表面。

[0393] 术语“CD3”是分化因子簇3多肽且是T细胞表面蛋白,其通常是T细胞受体(TCR)复合体的一部分。

[0394] “CD28”是分化簇28多肽并且是T细胞表面蛋白,其提供共-刺激信号用于T细胞激活和存活。

[0395] 术语“糖蛋白160”或“gp160蛋白”是指HIV的包膜糖蛋白复合体,并且其是一种同型三聚体,其切割为gp120和gp41亚基。

[0396] 术语“MPER”是指糖蛋白41(gp41)的膜邻近外部区,其是逆转录病毒(包括HIV)的包膜蛋白复合体的亚基。

[0397] 术语“聚糖”是指糖缀合物(如糖蛋白、糖脂或蛋白聚糖)的糖部分。在公开的结合蛋白中,聚糖是指HIV-1包膜糖蛋白gp120。

[0398] 术语“T细胞衔接体”是指针对宿主免疫系统(更具体而言是T细胞的胞毒活性)以及针对HIV靶蛋白的结合蛋白。

[0399] 术语“三聚体尖端”是指HIV-1包膜糖蛋白gp120的尖端(apex)。

[0400] 术语“单特异性结合蛋白”是指特异性结合至一个抗原靶标的结合蛋白。

[0401] 术语“单价结合蛋白”是指具有一个抗原结合位点的结合蛋白。

[0402] 术语“双特异性结合蛋白”是指特异性结合至两个不同抗原靶标的结合蛋白。

[0403] 术语“二价结合蛋白”是指具有两个结合位点的结合蛋白。

[0404] 术语“三特异性结合蛋白”是指特异性结合至三个不同抗原靶标的结合蛋白。

[0405] 术语“三价结合蛋白”是指具有三个结合位点的结合蛋白。在具体的实施方案中,三价结合蛋白能结合至1个抗原靶标。在其他实施方案中,三价结合蛋白能结合至2个抗原靶标。在其他实施方案中,三价结合蛋白能结合至3个抗原靶标。

[0406] “分离的”结合蛋白指已从其天然环境的污染组分中鉴定和分离和/或回收的多肽。其天然环境的污染组分是干扰多肽的诊断或治疗用途的材料,其可以包括酶、激素和其他蛋白质性质或非蛋白质性质的溶质。在一些实施方案中,将所述多肽纯化:(1)至如通过Lowry法确定的以重量计大于95%,且最优选以重量计大于99%的抗体,(2)至通过使用转杯式(spinning cup)测序仪足以获得至少15个N-末端或内部氨基酸序列残基的程度,或者(3)使用考马斯蓝或优选银染在还原或非还原条件下通过SDS-PAGE得到的同质性(homogeneity)。分离的结合蛋白包括在重组细胞内原位的结合蛋白,因为结合蛋白天然环境中的至少一种组分是不存在的。

[0407] 本文所用术语“基本纯的”或“基本纯化的”是指是存在的主要种类的任何化合物或种类(即以摩尔浓度基础计,比组成物中的任何其它各个种类丰富)。在一些实施方案中,基本纯化的部分是其中所述种类包含存在的所有大分子种类的至少约50%(以摩尔浓度基础计)的组合物。在其它实施方案中,基本纯的组合物包含存在于组合物中的所有大分子种类的大于约80%、85%、90%、95%或99%。在另外其它的实施方案中,该种类被纯化至基本同质性(通过常规检测方法无法在组合物中检出污染种类),其中组合物基本由单一大分子种类组成。

[0408] 本文所用的“中和”结合蛋白意指能阻遏或显著降低其结合的靶抗原的效应物功能的分子。本文所用的“显著降低”意指靶抗原的效应物功能至少约60%、优选为至少约70%、更优选为至少约75%、更优选为至少约80%、更优选为至少约85%、最优选为至少约90%的降低。

[0409] 术语“表位”包括任何决定簇,优选为能够与免疫球蛋白或T细胞受体特异性结合的多肽决定簇。在一些实施方案中,表位决定簇包括例如氨基酸、糖侧链、磷酰基或磺酰基等分子的化学活性表面群聚,并且在一些实施方案中,可具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。表位是被抗体或结合蛋白结合的抗原的区域。在一些实施方案中,当结合蛋白优先识别其在蛋白质和/或大分子的复杂混合物中的靶抗原时,将其称为与抗原特异性结合。在一些的实施方案中,当平衡解离常数≤10^{-8}M、更优选当平衡解离常数≤10^{-9}M、最优选当解离常数≤10^{-10}M时,结合蛋白被称为与抗原特异性结合。

[0410] 可通过例如表面等离振子共振来测定结合蛋白的解离常数(K_D)。一般而言,通过采用BIAcore系统(Pharmacia Biosensor;Piscataway,NJ)的表面等离振子共振(SPR),表面等离振子共振分析测量配体(生物传感器基质上的靶抗原)和分析物(溶液中的结合蛋白)之间的实时结合相互作用。表面等离振子分析也可通过固定分析物(将结合蛋白固定在

生物传感器基质上)和呈现配体(靶抗原)来进行。本文所用术语“KD”是指具体结合蛋白和靶抗原间的相互作用的解离常数。

[0411] 本文所用术语“特异性结合”是指结合蛋白或其抗原结合片段以至少约$1x10^{-6}$M、$1x10^{-7}$M、$1x10^{-8}$M、$1x10^{-9}$M、$1x10^{-10}$M、$1x10^{-11}$M、$1x10^{-12}$M或更大的Kd与含有表位的抗原结合和/或以其对非特异性抗原的亲和力至少2倍大的亲和力与表位结合的能力。

[0412] 本文所用术语“接头”是指插入免疫球蛋白域中为轻链和重链的域提供足够的可动性以折叠成交叉双重可变区免疫球蛋白的一个或多个氨基酸残基。在序列水平上,接头分别在可变域之间或可变和恒定域之间的转换处插入。可以鉴定域间的转换,因为已完全了解免疫球蛋白域的近似大小。域转换的确切位置可通过定位不形成二级结构单元例如β-折叠或α-螺旋的肽段来确定,其通过实验数据证实或可通过建模技术或二级结构预测来假设。本文所述接头称为L_1,其位于V_{L2}的C端和V_{L1}域的N端之间的轻链上;以及L_2,其位于V_{L1}的C端和C_L域的N端之间的轻链上。重链接头称为L_3,其位于V_{H1}的C和V_{H2}域的N端之间;和L_4,其位于V_{H2}的C端和C_{H1}域的N端之间。

[0413] 本文所用术语“载体”是指用于将编码信息转移至宿主细胞中的任何分子(例如核酸、质粒或病毒)。术语“载体”包括能够将其已连接的另一个核酸转运的核酸分子。载体的一个类型是“质粒”,其是指可向其中插入另外的DNA区段的环状双链DNA分子。载体的另一个类型是病毒载体,其中另外的DNA区段可插入病毒基因组中。某些载体能够在其所导入的宿主细胞中自主复制(例如具有细菌复制起点的细菌载体和附加型(episomal)哺乳动物载体)。其它载体(例如非附加型哺乳动物载体)可在导入宿主细胞中时整合到宿主细胞的基因组中,由此与宿主基因组一起复制。此外,一些载体能够指导其与之有效连接的基因的表达。此类载体在本文称为“重组表达载体”(或简称“表达载体”)。一般而言,在重组DNA技术中实用的表达载体常常为质粒的形式。术语“质粒”和“载体”在本文可互换使用,因为质粒是最常使用的载体形式。然而,本发明意欲包括表达载体的其它形式,例如病毒载体(例如复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒和腺伴随病毒),其起等同功能的作用。

[0414] 本文所用短语“重组宿主细胞”(或“宿主细胞”)是指其中已导入重组表达载体的细胞。重组宿主细胞或宿主细胞不仅意指特定的受试细胞,而且还指这类细胞的子代。由于因其突变或环境影响所致某些修饰可发生在后代中,因此尽管这样的后代实际上可能与母细胞不同,但这样的细胞仍包括在本文所用术语“宿主细胞”的范围内。可使用各种宿主细胞表达系统来表达结合蛋白,包括细菌、酵母、杆状病毒和哺乳动物表达系统(以及噬菌体展示表达系统)。合适细菌表达载体的一个实例为pUC19。为了重组表达结合蛋白,用一个或多个携带编码结合蛋白的多肽链的DNA片段的重组表达载体转化或转染宿主细胞,使得多肽链在宿主细胞中表达,并优选分泌到其中培养宿主细胞的培养基中,可从所述培养基中回收结合蛋白。

[0415] 本文所用术语“转化”是指细胞遗传特性的改变,当细胞被修饰以含有新的DNA时,细胞被转化。例如,当细胞自其天然状态被遗传修饰时,细胞被转化。在转化后,转化的DNA可通过生理上(physically)整合至细胞染色体中而与细胞重组,或可作为附加型元件瞬时保持而不复制,或可作为质粒独立复制。当DNA随细胞分裂而复制时,细胞被视为已稳定转化。本文所用术语“转染”是指异质或外源DNA被细胞摄取,当外源DNA被导入细胞膜内时,细胞被“转染”。多种转染技术是本领域所熟知的。可采用这类技术将一个或多个外源DNA分子

导入合适的宿主细胞中。

[0416] 本文所用和应用于客体的术语“天然存在的”是指该客体可存在于大自然中并且未经人为操作的事实。例如,存在于可从天然来源分离的生物(包括病毒)中且未被人为有意修饰的多核苷酸或多肽是天然存在的。类似地,本文所用的“非天然存在的”是指自然中不存在或已人为进行结构修饰或合成的客体。

[0417] 如本文所用,20个常规氨基酸及其缩写按照常规用法。20个常用氨基酸的立体异构体(例如D-氨基酸);非天然氨基酸例如α-、α-二取代的氨基酸、N-烷基氨基酸、乳酸和其它非常规氨基酸也可以是结合蛋白的多肽链的合适组分。非常规氨基酸的实例包括:4-羟脯氨酸、γ-羧基谷氨酸、-N,N,N-三甲基赖氨酸、ε-N-乙酰基赖氨酸、O-磷酸丝氨酸、N-乙酰丝氨酸、N-甲酰甲硫氨酸、3-甲基组氨酸、5-羟赖氨酸、σ-N-甲基精氨酸和其它类似氨基酸和亚氨基酸(例如4-羟脯氨酸)。在本文所用多肽表示法中,按照标准用法和惯例,左侧方向为氨基端方向,右侧方向为羧基端方向。

[0418] 可基于共同的侧链性质,将天然存在的残基分类:

[0419] (1)疏水:Met、Ala、Val、Leu、Ile、Phe、Trp、Tyr、Pro;

[0420] (2)极性亲水:Arg、Asn、Asp、Gln、Glu、His、Lys、Ser、Thr;

[0421] (3)脂肪族:Ala、Gly、Ile、Leu、Val、Pro;

[0422] (4)脂肪族疏水:Ala、Ile、Leu、Val、Pro;

[0423] (5)中性亲水:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0424] (6)酸性:Asp、Glu;

[0425] (7)碱性:His、Lys、Arg;

[0426] (8)影响链取向的残基:Gly、Pro;

[0427] (9)芳香族:His、Trp、Tyr、Phe;和

[0428] (10)芳香族疏水:Phe、Trp、Tyr。

[0429] 保守氨基酸取代可涉及这些类别之一的成员与同一类别的另一成员的交换。非保守取代可涉及这些类别之一的成员与另一类别的成员的交换。

[0430] 采用众所周知的技术,技术人员会能够确定结合蛋白的多肽链的合适变体。例如,通过靶向被视为对活性不重要的区域,本领域的技术人员可鉴定可被改变而不破坏活性的多肽链的合适区域。或者,本领域的技术人员可鉴定在类似多肽中保守的残基和分子部分。此外,甚至可以将对生物活性或对结构可能是重要的区域进行保守氨基酸取代而不破坏生物活性或对多肽结构没有不利影响。

[0431] 本文所用术语“患者”包括人和动物受试者。

[0432] 本文所用术语“治疗(treatment)”或“治疗(treat)”是指任何治疗性治疗和预防或预防性措施二者。需要治疗的受试者包括患有病症的受试者以及易患病症的受试者或要对其病症进行预防的受试者。在具体实施方案中,结合蛋白可以用于治疗感染HIV的人,或易感HIV感染的人,或在感染HIV的人受试者中减轻HIV感染。结合蛋白还可用于预防人患者中的HIV。

[0433] 应当理解的是,治疗感染HIV的患者包括处于若干HIV感染进展阶段的任一阶段的受试者,其包括例如急性原发性感染综合征(其可以是无症状的或与具有发热,不适,腹泻和神经学症状(如头痛)的流感样疾病相关),无症状感染(其是循环CD4+T细胞数目逐渐下

降的长期潜伏期)和AIDS(其由更严重的AIDS限定性疾病和/或循环CD4细胞计数的下降而定义,所述下降为降至低于与有效免疫功能相容的水平)。此外,治疗或预防HIV感染还涵盖了治疗在怀疑过去暴露于HIV之后怀疑的HIV感染,所述接触HIV是通过例如接触HIV污染的血液、输血、体液交换、与受感染的人进行的"不安全的"性行为、意外针刺、接受了用污染的器材进行的纹身或针刺、或怀孕、分娩期间或其后短时间内由母亲至婴儿的病毒传播。

[0434] 本文所用术语"药物组合物"或"治疗组合物"是指当适当地施用于患者时能够引起所需治疗效果的任何化合物或组合物。

[0435] 本文所用术语"药学上可接受的载剂"或"生理学上可接受的载剂"是指适于实现或增强结合蛋白递送的一种或多种制剂材料。

[0436] 术语"有效量"和"治疗有效量"当用于涉及包含一种或多种结合蛋白的药物组合物时,是指足以产生所需治疗结果的量或剂量。更具体地说,治疗有效量是足以抑制与待治疗病况相关的一个或多个临床上确定的病理过程达一定时间的结合蛋白的量。有效量可随所使用的具体结合蛋白而变化,也可取决于与受治疗患者相关的各种因素和状况和病症的严重程度。例如,如果结合蛋白是进行体内施用,则例如患者的年龄、体重和健康状况以及在临床前动物研究中获得的剂量反应曲线和毒性数据等因素将在所考虑的那些因素内。给定药物组合物的有效量或治疗有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0437] 本发明的一个实施方案提供包含药学上可接受的载剂和治疗有效量的结合蛋白的药物组合物。

[0438] 三特异性和/或三价结合蛋白

[0439] 在一些实施方案中,本发明的结合蛋白是三特异性和/或三价结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个(例如3个不同的)HIV靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0440] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0441] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0442] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[0443] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0444] V_{H3}-C_{H1} [III]

[0445] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0446] V_{L3}-C_L [IV]

[0447] 其中:

[0448] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0449] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0450] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0451] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0452] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0453] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0454] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0455] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0456] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0457] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0458] 在一些实施方案中,本发明的结合蛋白是三特异性和/或三价结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个(例如3个不同的)HIV靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0459] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0460] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0461] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]

[0462] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0463] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]

[0464] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0465] V_{L3}-C_L [IV]

[0466] 其中:

[0467] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0468] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0469] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0470] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0471] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0472] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0473] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0474] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[0475] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[0476] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[0477] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[0478] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0479] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0480] 在一些实施方案中,所述第一多肽链和第二多肽链具有交叉取向,其形成两个不同的抗原结合位点。在一些实施方案中,V_{H1}和V_{L1}形成结合对并形成第一抗原结合位点。在一些实施方案中,V_{H2}和V_{L2}形成结合对并形成第二抗原结合位点。在一些实施方案中,所述第三和第四多肽形成第三抗原结合位点。在一些实施方案中,V_{H3}和V_{L3}形成结合对并形成第三抗原结合位点。

[0481] 在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243任一项所示氨基酸序列的可变域;且V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242任一项所示氨基酸序列的可变域。在其他实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:

266-283任一项中所示的氨基酸序列;且V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:248-265任一项中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是轻链可变域,所述轻链可变域包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的轻链可变域序列。在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是重链可变域,所述重链可变域包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的重链可变域序列。在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是轻链可变域,所述轻链可变域包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的轻链可变域序列的CDR-L 1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是重链可变域,所述重链可变域包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的重链可变域序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3。

[0482] 在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473任一项所示氨基酸序列的可变域;且V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472任一项所示氨基酸序列的可变域。在其他实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:266-271、275-277、488-496任一项中所示的氨基酸序列;且V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:248-253、257-259、479-487任一项中所示的氨基酸序列。

[0483] 在具体的实施方案中,式I的多肽链或式II的多肽链中V_{H1}和V_{H2}域的顺序是互相调换的(即顺序颠倒),并且因此V_{L1}和V_{L2}的顺序也是互相调换的。

[0484] 在一些实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列或与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列或与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列或与SEQ ID NO:1的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列或与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

[0485] 在一些实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列或与SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列或与SEQ ID NO:11的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列或与SEQ ID NO:9的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列或与SEQ ID NO:10的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

[0486] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列或与SEQ ID NO:20的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:19的氨

基酸序列或与SEQ ID NO:19的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列或与SEQ ID NO:17的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列或与SEQ ID NO:18的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0487] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列或与SEQ ID NO:28的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列或与SEQ ID NO:27的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列或与SEQ ID NO:25的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列或与SEQ ID NO:26的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0488] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列或与SEQ ID NO:36的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列或与SEQ ID NO:35的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列或与SEQ ID NO:33的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列或与SEQ ID NO:34的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0489] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或与SEQ ID NO:44的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列或与SEQ ID NO:43的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列或与SEQ ID NO:41的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列或与SEQ ID NO:42的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0490] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列或与SEQ ID NO:52的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列或与SEQ ID NO:51的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列或与SEQ ID NO:49的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列或与SEQ ID NO:50的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0491] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列或与SEQ ID NO:60的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列或与SEQ ID NO:59的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列或与SEQ ID NO:57的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列或与SEQ ID NO:58的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0492] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列或与SEQ ID NO:68的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列或与SEQ ID NO:67的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列或与SEQ ID NO:65的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列或与SEQ ID NO:66的氨基酸序列至

少95％相同的氨基酸序列。

[0493] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列或与SEQ ID NO:76的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列或与SEQ ID NO:75的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列或与SEQ ID NO:73的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列或与SEQ ID NO:74的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0494] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列或与SEQ ID NO:84的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列或与SEQ ID NO:83的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列或与SEQ ID NO:81的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列或与SEQ ID NO:82的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0495] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列或与SEQ ID NO:92的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列或与SEQ ID NO:91的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列或与SEQ ID NO:89的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列或与SEQ ID NO:90的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0496] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列或与SEQ ID NO:100的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列或与SEQ ID NO:99的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列或与SEQ ID NO:97的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列或与SEQ ID NO:98的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0497] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列或与SEQ ID NO:108的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列或与SEQ ID NO:107的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列或与SEQ ID NO:105的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列或与SEQ ID NO:106的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0498] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列或与SEQ ID NO:116的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列或与SEQ ID NO:115的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列或与SEQ ID NO:113的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列或与SEQ ID NO:114的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0499] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列或与SEQ ID NO:124的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:123

的氨基酸序列或与SEQ ID NO:123的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列或与SEQ ID NO:121的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列或与SEQ ID NO:122的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0500] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列或与SEQ ID NO:132的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列或与SEQ ID NO:131的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列或与SEQ ID NO:129的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列或与SEQ ID NO:130的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0501] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:140的氨基酸序列或与SEQ ID NO:140的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列或与SEQ ID NO:139的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列或与SEQ ID NO:137的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列或与SEQ ID NO:138的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0502] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:148的氨基酸序列或与SEQ ID NO:148的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列或与SEQ ID NO:147的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列或与SEQ ID NO:145的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列或与SEQ ID NO:146的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0503] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列或与SEQ ID NO:156的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列或与SEQ ID NO:155的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列或与SEQ ID NO:153的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列或与SEQ ID NO:154的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0504] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列或与SEQ ID NO:164的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列或与SEQ ID NO:163的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列或与SEQ ID NO:161的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列或与SEQ ID NO:162的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0505] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列或与SEQ ID NO:172的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列或与SEQ ID NO:171的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列或与SEQ ID NO:169的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:170的氨基酸序列或与SEQ ID NO:170的氨

基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0506] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列或与SEQ ID NO:180的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列或与SEQ ID NO:179的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列或与SEQ ID NO:177的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列或与SEQ ID NO:178的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0507] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列或与SEQ ID NO:188的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列或与SEQ ID NO:187的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列或与SEQ ID NO:185的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列或与SEQ ID NO:186的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0508] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列或与SEQ ID NO:196的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列或与SEQ ID NO:195的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:193的氨基酸序列或与SEQ ID NO:193的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:194的氨基酸序列或与SEQ ID NO:194的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0509] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列或与SEQ ID NO:204的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列或与SEQ ID NO:203的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:201的氨基酸序列或与SEQ ID NO:201的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列或与SEQ ID NO:202的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0510] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列或与SEQ ID NO:212的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:211的氨基酸序列或与SEQ ID NO:211的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:209的氨基酸序列或与SEQ ID NO:209的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:210的氨基酸序列或与SEQ ID NO:210的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0511] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:220的氨基酸序列或与SEQ ID NO:220的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:219的氨基酸序列或与SEQ ID NO:219的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列或与SEQ ID NO:217的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列或与SEQ ID NO:218的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0512] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列或与SEQ ID NO:228的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:227

的氨基酸序列或与SEQ ID NO:227的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列或与SEQ ID NO:225的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列或与SEQ ID NO:226的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0513] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列或与SEQ ID NO:235的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列或与SEQ ID NO:234的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列或与SEQ ID NO:232的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列或与SEQ ID NO:233的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0514] 在其他实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列或与SEQ ID NO:243的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列或与SEQ ID NO:242的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列或与SEQ ID NO:240的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列或与SEQ ID NO:241的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0515] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列或与SEQ ID NO:305的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列或与SEQ ID NO:304的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列或与SEQ ID NO:302的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列或与SEQ ID NO:303的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0516] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列或与SEQ ID NO:313的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列或与SEQ ID NO:312的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或与SEQ ID NO:310的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列或与SEQ ID NO:311的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0517] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:321的氨基酸序列或与SEQ ID NO:321的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:320的氨基酸序列或与SEQ ID NO:320的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或与SEQ ID NO:318的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或与SEQ ID NO:319的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0518] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列或与SEQ ID NO:329的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列或与SEQ ID NO:328的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列或与SEQ ID NO:326的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列或与SEQ ID NO:327的氨

基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0519] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列或与SEQ ID NO:337的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列或与SEQ ID NO:336的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列或与SEQ ID NO:334的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列或与SEQ ID NO:335的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0520] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列或与SEQ ID NO:345的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列或与SEQ ID NO:344的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列或与SEQ ID NO:342的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列或与SEQ ID NO:343的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0521] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列或与SEQ ID NO:353的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列或与SEQ ID NO:352的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列或与SEQ ID NO:350的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列或与SEQ ID NO:351的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0522] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:361的氨基酸序列或与SEQ ID NO:361的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:360的氨基酸序列或与SEQ ID NO:360的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:358的氨基酸序列或与SEQ ID NO:358的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:359的氨基酸序列或与SEQ ID NO:359的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0523] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:369的氨基酸序列或与SEQ ID NO:369的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:368的氨基酸序列或与SEQ ID NO:368的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:366的氨基酸序列或与SEQ ID NO:366的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:367的氨基酸序列或与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0524] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:377的氨基酸序列或与SEQ ID NO:377的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:376的氨基酸序列或与SEQ ID NO:376的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:374的氨基酸序列或与SEQ ID NO:374的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:375的氨基酸序列或与SEQ ID NO:375的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0525] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:385的氨基酸序列或与SEQ ID NO:385的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:384

的氨基酸序列或与SEQ ID NO:384的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:382的氨基酸序列或与SEQ ID NO:382的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列或与SEQ ID NO:383的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0526] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:393的氨基酸序列或与SEQ ID NO:393的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:392的氨基酸序列或与SEQ ID NO:392的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:390的氨基酸序列或与SEQ ID NO:390的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:391的氨基酸序列或与SEQ ID NO:391的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0527] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:401的氨基酸序列或与SEQ ID NO:401的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:400的氨基酸序列或与SEQ ID NO:400的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:398的氨基酸序列或与SEQ ID NO:398的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:399的氨基酸序列或与SEQ ID NO:399的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0528] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:409的氨基酸序列或与SEQ ID NO:409的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:408的氨基酸序列或与SEQ ID NO:408的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:406的氨基酸序列或与SEQ ID NO:406的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:407的氨基酸序列或与SEQ ID NO:407的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0529] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列或与SEQ ID NO:417的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列或与SEQ ID NO:416的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列或与SEQ ID NO:414的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列或与SEQ ID NO:415的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0530] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列或与SEQ ID NO:425的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列或与SEQ ID NO:424的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列或与SEQ ID NO:422的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列或与SEQ ID NO:423的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0531] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列或与SEQ ID NO:433的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列或与SEQ ID NO:432的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列或与SEQ ID NO:430的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列或与SEQ ID NO:431的氨

基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0532] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列或与SEQ ID NO:441的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列或与SEQ ID NO:440的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列或与SEQ ID NO:438的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列或与SEQ ID NO:439的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0533] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列或与SEQ ID NO:449的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列或与SEQ ID NO:448的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列或与SEQ ID NO:446的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列或与SEQ ID NO:447的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0534] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列或与SEQ ID NO:457的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列或与SEQ ID NO:456的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列或与SEQ ID NO:454的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列或与SEQ ID NO:455的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0535] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列或与SEQ ID NO:465的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列或与SEQ ID NO:464的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列或与SEQ ID NO:462的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列或与SEQ ID NO:463的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0536] 在另一个实施方案中,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列或与SEQ ID NO:473的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列或与SEQ ID NO:472的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列或与SEQ ID NO:470的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列或与SEQ ID NO:471的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0537] 在其他实施方案中,本发明的结合蛋白是三特异性和/或三价结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个(例如3个)HIV靶抗原,其中第一多肽链具有下式表示的结构:

[0538] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0539] 且第二多肽链具有下式表示的结构:

[0540] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3}(穴) [II]

[0541] 且第三多肽链具有下式表示的结构:

[0542] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3}(节) [III]

[0543] 且第四多肽链具有下式表示的结构：

[0544] V_{L3}-C_L [IV]

[0545] 其中：

[0546] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域；

[0547] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域；

[0548] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域；

[0549] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域；

[0550] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域；

[0551] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域；

[0552] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域；

[0553] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域；且

[0554] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头；

[0555] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0556] 在其他实施方案中，本发明的结合蛋白是三特异性和/或三价结合蛋白，其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链，所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个(例如3个)HIV靶抗原，其中第一多肽链具有下式表示的结构：

[0557] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0558] 且第二多肽链具有下式表示的结构：

[0559] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3}(节) [II]

[0560] 且第三多肽链具有下式表示的结构：

[0561] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3}(穴) [III]

[0562] 且第四多肽链具有下式表示的结构：

[0563] V_{L3}-C_L [IV]

[0564] 其中：

[0565] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域；

[0566] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域；

[0567] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域；

[0568] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域；

[0569] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域；

[0570] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域；

[0571] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域；

[0572] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域；且

[0573] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头；

[0574] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0575] 三特异性结合蛋白的其他实例

[0576] 在一些实施方案中，V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521中任一项所示氨基酸序列的可变域。在一些实施方案中，V_{L1}、V_{L2}和μ_{L3}各自独立地是包含氨基酸序列的可变域，所述氨基酸序列与SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521中任一项所示序列具有至少约80％、至少约81％、至

少约82％、至少约83％、至少约84％、至少约85％、至少约86％、至少约87％、至少约88％、至少约89％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、或至少约99％序列同一性。

[0577] 在一些实施方案中，V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508中任一项所示氨基酸序列的可变域。在一些实施方案中，V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含氨基酸序列的可变域，所述氨基酸序列与SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508中任一项所示序列具有至少约80％、至少约81％、至少约82％、至少约83％、至少约84％、至少约85％、至少约86％、至少约87％、至少约88％、至少约89％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、或至少约99％序列同一性。

[0578] 在一些实施方案中，V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}分别包含如SEQ ID NO:518、519和512所示的氨基酸序列，且V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}分别包含如SEQ ID NO:504、506和502所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}分别包含如SEQ ID NO:518、519和513所示的氨基酸序列，且V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}分别包含如SEQ ID NO:504、506和503所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}分别包含如SEQ ID NO:519、518和513所示的氨基酸序列，且V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}分别包含如SEQ ID NO:506、504和503所示的氨基酸序列。

[0579] 在一些实施方案中，V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域，所述轻链可变域包含序列，该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。在一些实施方案中，V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域，所述重链可变域包含序列，该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。在一些实施方案中，V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域，所述轻链可变域包含表C中示出的轻链可变域序列。在一些实施方案中，V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域，所述重链可变域包含表C中示出的重链可变域序列。

[0580] 在一些实施方案中，V_{L1}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域，所述轻链可变域包含SEQ ID NO:518的序列，V_{L2}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域，所述轻链可变域包含SEQ ID NO:519的序列，V_{L3}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域，所述轻链可变域包含SEQ ID NO:512的序列，V_{H1}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域，所述重链可变域包含SEQ ID NO:504的序列，V_{H2}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域，所述重链可变域包含SEQ ID NO:506的序列，且V_{H3}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域，所述重链可变域包含SEQ ID NO:502的序列。在一些实施方案中，V_{L1}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域，所述轻链可变域包含SEQ ID NO:518的序列，V_{L2}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域，所述轻链可变域包含SEQ ID NO:519的序列，V_{L3}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域，所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的序列，V_{H1}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域，所述重链可变域包含SEQ ID NO:504的序列，V_{H2}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域，所述重链可变域包含SEQ ID NO:506的序列，且V_{H3}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域，所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的序列。在一些实施方案中，V_{L1}是包含轻链可变域的CDR-

L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:519的序列,V_{L2}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:518的序列,V_{L3}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的序列,且V_{H1}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域,所述重链可变域包含SEQ ID NO:506的序列,V_{H2}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域,所述重链可变域包含SEQ ID NO:504的序列,且V_{H3}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域,所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的序列。

[0581] 在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含如下的可变域:(a)包含选自下组的序列的CDR-L1:SEQ ID NO:266、269、275、278、281和500;(b)包含选自下组的序列的CDR-L2:SEQ ID NO:267、270、276、279、282和501;和/或(c)包含选自下组的序列的CDR-L3:SEQ ID NO:268、271、274、277、280和283。在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3包含表B中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列。

[0582] 在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含如下的可变域:(a)包含选自下组的序列的CDR-H1:SEQ ID NO:248、251、254、257、263和499;(b)包含选自下组的序列的CDR-H2:SEQ ID NO:252、255、258、261、264和497;和/或(c)包含选自下组的序列的CDR-H3:SEQ ID NO:250、253、256、259、262、265和498。在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域,所述CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3包含如表B中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列。

[0583] 在一些实施方案中,V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:500、501和274的序列;V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:275、276和277的序列;V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268的序列;V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:254、255和256的序列;V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:257、258和259的序列;且V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497、250的序列。在一些实施方案中,V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:500、501和274的序列;V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:275、276和277的序列;V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NOs:269、270和271的序列;V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:254、255和256;V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:257、258和259的序列;且V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:251、252和253。在一些实施方案中,V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:275、276

和277的序列;V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:500、501和274的序列;V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:269、270和271;V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:257、258和259的序列;V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:254、255和256;且V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:251、252和253。

[0584] 靶向一个或多个HIV靶蛋白和一个或多个T细胞靶蛋白的其他三特异性结合蛋白

[0585] 在一些实施方案中,本发明的结合蛋白包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个(例如1个或2个)HIV靶蛋白和一个或多个(例如1个或2个)T细胞靶蛋白,其中第一多肽链具有下式表示的结构:

[0586] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

[0587] 第二多肽链具有下式表示的结构:

[0588] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

[0589] 第三多肽链具有下式表示的结构:

[0590] V_{H3}-C_{H1} [III];

[0591] 且四多肽链具有下式表示的结构:

[0592] V_{L3}-C_L [IV];

[0593] 其中

[0594] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0595] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0596] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0597] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0598] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0599] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0600] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0601] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0602] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0603] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0604] 在一些实施方案中,本发明的结合蛋白包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个(例如1个或2个)HIV靶蛋白和一个或多个(例如1个或2个)T细胞靶蛋白,其中第一多肽链具有下式表示的结构:

[0605] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

[0606] 第二多肽链具有下式表示的结构:

[0607] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II];

[0608] 第三多肽链具有下式表示的结构:

[0609] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III];

[0610] 且第四多肽链具有下式表示的结构:

[0611] V_{L3}-C_L [IV];

[0612] 其中

[0613] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0614] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0615] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0616] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0617] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0618] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0619] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0620] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[0621] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[0622] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[0623] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[0624] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0625] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0626] 在一些实施方案中,所述第一多肽链和第二多肽链具有交叉取向,其形成2个独特的抗原结合位点。在一些实施方案中,V_{H1}和V_{L1}形成结合对且形成第一抗原结合位点。在一些实施方案中,V_{H2}和V_{L2}形成结合对且形成第二抗原结合位点。在一些实施方案中,所述第三多肽和第四多肽形成第三抗原结合位点。在一些实施方案中,V_{H3}和V_{L3}形成结合对且形成第三抗原结合位点。

[0627] 在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524中任一项所示氨基酸序列的可变域。在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含氨基酸序列的可变域,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524中任一项所示序列具有至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、或至少约99%序列同一性。

[0628] 在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511中任一项所示氨基酸序列的可变域。在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含氨基酸序列的可变域,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511中任一项所示序列具有至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、或至少约99%序列同一性。

[0629] 在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}分别包含SEQ ID NO:522、524和513所示的氨基酸序列;且V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}分别包含SEQ ID NO:509、511和503所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}分别包含SEQ ID NO:524、522和513所示的氨基酸序列;且V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}分别包含SEQ ID NO:511、509和503所示的氨基酸序列。

[0630] 在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[0631] 在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2

和CDR-H3的可变域,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[0632] 在一些实施方案中,V_{L1}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:522的序列,V_{L2}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:524的序列,V_{L3}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的序列,V_{H1}是包含重链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3可变域,所述重链可变域包含SEQ ID NO:509的序列,V_{H2}是包含重链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3可变域,所述重链可变域包含SEQ ID NO:511的序列,且V_{H3}是包含重链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3可变域,所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的序列。在一些实施方案中,V_{L1}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:524的序列,V_{L2}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:522的序列,V_{L3}是包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的序列,V_{H1}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域,所述重链可变域包含SEQ ID NO:511的序列,V_{H2}是包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域,所述重链可变域包含SEQ ID NO:509的序列,且V_{H3}是包含重链可变域的CDR-H 1、CDR-H2和CDR-H3的可变域,所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的序列。

[0633] 在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含如下的可变域:(a)包含选自下组的序列的CDR-L1:SEQ ID NO:266、269、275、278、281、488、491、494和500;(b)包含选自下组的序列的CDR-L2:SEQ ID NO:267、270、276、279、282、489、492、495和501,和(c)包含选自下组的序列的CDR-L3:SEQ ID NO:268、271、274、277、280、283、490、493和496。在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3包含如表B中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变域,所述CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3分别包含SEQ ID NO:266、267和268所示的序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列;分别包含SEQ ID NO:488、489和490中所示序列;分别包含SEQ ID NO:491、492和493中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:494、495和496中所示序列。

[0634] 在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含如下的可变域:(a)包含选自下组的序列的CDR-H1:SEQ ID NO:248、251、254、257、263、479、482、485和499;(b)包含选自下组的序列的CDR-H2:SEQ ID NO:252、255、258、261、264、480、483、486和497;和(c)包含选自下组的序列的CDR-H3:SEQ ID NO:250、253、256、259、262、265、481、484、487和498。在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域,所述CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3包含如表B中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变域,所述CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中

所示序列;分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列;分别包含SEQ ID NO:479、480和481中所示序列;分别包含SEQ ID NO:482、483和484中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:485、486和487中所示序列。

[0635] 在一些实施方案中,V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:488、489和490的序列;V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含ID NO:494、495和496的序列;V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:269、270和271的序列;V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:479、480和481的序列;V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:485、486和487的序列;且V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:251、252和253的序列。在一些实施方案中,V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:494、495和496的序列;V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:488、489和490的序列;V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:269、270和271的序列;V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:485、486和487的序列;V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:479、480和481的序列;且V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:251、252和253的序列。

[0636] 在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD28_2的轻链和重链可变序列,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的轻链和重链可变序列,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4B-S“a”、CD4B-S“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的轻链和重链可变序列。在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD28_2的6个CDR,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的6个CDR,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的6个CDR。

[0637] 在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD28_2的轻链和重链可变序列,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的轻链和重链可变序列,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的轻链和重链可变序列。在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD282的6个CDR,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的6个CDR,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的6个CDR。

[0638] 在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的轻链和重链可变序列,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD282的轻链和重链可变序列,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的轻链和重链可变序列。在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的6个CDR,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体

CD28或CD282的6个CDR,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的6个CDR。

[0639] 在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的轻链和重链可变序列,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的轻链和重链可变序列,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD28_2的轻链和重链可变序列。在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的6个CDR,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的6个CDR,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD28_2的6个CDR。

[0640] 在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的轻链和重链可变序列,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD28_2的轻链和重链可变序列,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的轻链和重链可变序列。在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的6个CDR,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD28_2的6个CDR,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的6个CDR。

[0641] 在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的轻链和重链可变序列,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的轻链和重链可变序列,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD28_2的轻链和重链可变序列。在一些实施方案中,V_{L1}和V_{H1}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD4BS“a”、CD4BS“b”、MPER、MPER_100W、针对V1/V2的“a”、针对V1/V2的“b”、或针对V3(V3 directed)的6个CDR,V_{L2}和V_{H2}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD3的6个CDR,且V_{L3}和V_{H3}是轻链和重链可变域,其包含本文所述的抗体CD28或CD28_2的6个CDR。

[0642] 靶蛋白

[0643] 在一个实施方案中,结合蛋白特异性结合至一个或多个HIV靶蛋白。在一些实施方案中,所述结合蛋白是三特异性的且特异性结合至HIV-1 gp41蛋白的MPER、HIV-1 gp120蛋白的CD4结合位点、HIV-1 gp120蛋白的V3环中的聚糖、HIV-1 gp120蛋白或gp160的三聚体尖端。在其他实施方案中,所述结合蛋白特异性结合至一个或多个HIV靶蛋白及一个或多个T细胞上的靶蛋白,包括T细胞受体复合体。这些T细胞衔接体结合蛋白能将T细胞瞬时招募至靶细胞,并同时激活T细胞的溶胞活性。T细胞衔接体三特异性抗体能用于激活HIV-1库(reservoirs)及重定向/激活T细胞以裂解潜伏感染的$HIV\text{-}1^{+}$ T细胞。T细胞上的靶蛋白的实例包括但不限于CD3和CD28,以及其他。在一些实施方案中,三特异性结合蛋白可以通过

将一个或多个单特异性抗体(亲本抗体)的抗原结合域组合入一个抗体中而产生。参见国际公开号WO 2011/038290 A2、WO 2013/086533 A1、WO 2013/070776 A1、WO 2012/154312 A1和WO 2013/163427 A1,其在此通过提述以其整体并入本文。本发明的结合蛋白可以用获取自或来源于人或非人抗体(包括例如人、鼠、或人源化抗体)的域或序列来制备。

[0644] 在本发明的一些实施方案中,三价结合蛋白能结合三个不同的抗原靶标。在一些实施方案中,所述结合蛋白是三特异性的且一个轻链-重链对能结合两个不同的抗原靶标或表位而一个轻链-重链对能结合一个抗原靶标或表位。在另一个实施方案中,所述结合蛋白能结合三个不同的HIV抗原靶标,所述HIV抗原靶标定位在由gp120和gp41亚基组成的HIV包膜糖蛋白结构上。在其他实施方案中,所述结合蛋白能抑制一个或多个抗原靶标的功能。

[0645] 在一些实施方案中,本发明的结合蛋白结合一个或多个HIV靶蛋白。在一些实施方案中,所述结合蛋白能特异性结合单个HIV靶蛋白上三个不同表位。在一些实施方案中,所述结合蛋白能结合第一HIV靶蛋白上的两个不同表位,以及第二HIV靶蛋白上的一个表位。在一些实施方案中,所述第一和第二HIV靶蛋白是不同的。在一些实施方案中,所述结合蛋白能特异性结合三个不同的HIV靶蛋白。在一些实施方案中,所述一个或多个HIV靶蛋白是糖蛋白120、糖蛋白41和糖蛋白160的一种或多种。

[0646] 在一些实施方案中,本发明的结合蛋白结合一个或多个HIV靶蛋白及一个或多个T细胞靶蛋白。在一些实施方案中,所述结合蛋白能够特异性结合一个HIV靶蛋白和单个T细胞靶蛋白上的两个不同表位。在一些实施方案中,所述结合蛋白能特异性结合一个HIV靶蛋白和两个不同的T细胞靶蛋白(例如CD28和CD3)。在一些实施方案中,所述结合蛋白能特异性结合一个T细胞靶蛋白和单个HIV靶蛋白上的两个不同表位。在一些实施方案中,所述结合蛋白能特异性结合一个T细胞靶蛋白和两个不同的HIV靶蛋白。在一些实施方案中,所述结合蛋白的第一和第二多肽链形成两个抗原结合位点,其特异性靶向两种T细胞靶蛋白,而结合蛋白的第三和第四多肽链形成一个抗原结合位点,其特异性结合HIV靶蛋白。在一些实施方案中,所述一个或多个HIV靶蛋白是糖蛋白120、糖蛋白41和糖蛋白160的一种或多种。在一些实施方案中,所述一个或多个T细胞靶蛋白是CD3和CD28的一种或多种。

[0647] 接头

[0648] 在一些实施方案中,接头L_1、L_2、L_3和L_4范围为无氨基酸(长度=0)至约100个氨基酸长,或低于100、50、40、30、20、或15个氨基酸或更少。接头还可以是10、9、8、7、6、5、4、3、2、或1个氨基酸长。一个结合蛋白中的L_1、L_2、L_3和L_4可以全部具有相同的氨基酸序列或具有不同的氨基酸序列。

[0649] 合适的接头包括单个甘氨酸(Gly)残基;二甘氨酸(Gly-Gly);三甘氨酸(Gly-Gly-Gly);具有4个甘氨酸残基的肽(Gly-Gly-Gly-Gly;SEQ ID NO:285);具有5个甘氨酸残基的肽(Gly-Gly-Gly-Gly-Gly;SEQ ID NO:286);具有6个甘氨酸残基的肽(Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly;SEQ ID NO:287);具有7个甘氨酸残基的肽(Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly;SEQ ID NO:288);具有8个甘氨酸残基的肽(Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly;SEQ ID NO:289)。还可以使用其他氨基酸残基的组合,如肽Gly-Gly-Gly-Gly-Ser(SEQ ID NO:290)、肽Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser(SEQ ID NO:291)和肽Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser(SEQ ID NO:292)。其他合适的接头包括单个Ser和Val残基;二肽Arg-Thr、Gln-Pro、Ser-Ser、Thr-Lys和Ser-Leu;Thr-Lys-Gly-

Pro-Ser(SEQ ID NO:293)、Thr-Val-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:294)、Gln-Pro-Lys-Ala-Ala(SEQ ID NO:295)、Gln-Arg-Ile-Glu-Gly(SEQ ID NO:296);Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser(SEQ ID NO:297)、Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser(SEQ ID NO:298)、Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299)和His-Ile-Asp-Ser-Pro-Asn-Lys(SEQ ID NO:300)。上文列出的实例并非意欲以任何方式限制本发明的范围,并且包含随机选择的氨基酸的接头已显示出适于所述结合蛋白,所述随机选择的氨基酸选自下组:缬氨酸,亮氨酸,异亮氨酸,丝氨酸,苏氨酸,赖氨酸,精氨酸,组氨酸,天冬氨酸,谷氨酸,天冬酰胺,谷氨酰胺,甘氨酸和脯氨酸。

[0650] 接头中氨基酸残基的序列和同一性可取决于二级结构元件的类型而变化,所述二级结构元件是所述接头中所必需达到的。例如,甘氨酸、丝氨酸和丙氨酸是具有最大柔性的最佳接头。如果需要更刚性且延长的接头,可采用甘氨酸、脯氨酸、苏氨酸和丝氨酸的一些组合。可以考虑将任何氨基酸残基与其他氨基酸组合作为接头以构建更大的肽接头,视所需特性的需要而定。

[0651] 在一些实施方案中,L_1的长度是L_3的长度的至少两倍。在一些实施方案中,L_2的长度是L_4的长度的至少两倍。在一些实施方案中,L_1的长度是L_3的长度的至少两倍,且L_2的长度是L_4的长度的至少两倍。在一些实施方案中,L_1长度是3至12个氨基酸残基,L_2长度是3至14个氨基酸残基,L_3长度是1至8个氨基酸残基,L_4长度是1至3个氨基酸残基。在一些实施方案中,L_1长度是5至10个氨基酸残基,L_2长度是5至8个氨基酸残基,L_3长度是1至5个氨基酸残基,L_4长度是1至2个氨基酸残基。在一些实施方案中,L_1长度是7个氨基酸残基,L_2长度是5个氨基酸残基,L_3长度是1个氨基酸残基,L_4长度是2个氨基酸残基。

[0652] 在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3和/或L_4包含序列Asp-Lys-Thr-His-Thr(SEQ ID NO:525)。在一些实施方案中,L_1包含序列Asp-Lys-Thr-His-Thr(SEQ ID NO:525)。在一些实施方案中,L_3包含序列Asp-Lys-Thr-His-Thr(SEQ ID NO:525)。

[0653] 在一些实施方案中,L_1、L_2、L_3和/或L_4包含序列Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299)。在一些实施方案中,L_1包含序列Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299)。在一些实施方案中,L_1包含序列Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299),L_2包含序列Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Arg(SEQ ID NO:526),L_3包含序列Ser,且L_4包含序列Arg-Thr。在一些实施方案中,L_3包含序列Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299)。在一些实施方案中,L_1包含序列Ser,L_2包含序列Arg-Thr,L_3包含序列Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299),且L_4包含序列Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Arg(SEQ ID NO:526)。

[0654] Fc区和恒定域

[0655] 在一些实施方案中,本发明的结合蛋白包含第二多肽链,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。在一些实施方案中,本发明的结合蛋白包含第三多肽链,所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。在一些实施方案中,本发明的结合蛋白包含第二多肽链和第三多肽链,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定

域。

[0656] 为了改进结合蛋白的产量,在一些实施方案中,可以通过“节-入-穴(knob-into-holes)”技术来改造C_{H3}域,所述技术详细描述于一些实例中,例如国际公开No.WO 96/027011,Ridgway等,1996,Protein Eng.9:617-21;和Merchant等,1998,Nat.Biotechnol.16:677-81中。具体而言,对两个C_{H3}域的相互作用表面进行改造以增加含有这两个C_{H3}域的两条重链的异二聚体化。(两条重链的)两个C_{H3}域各自可以是“节”,而另一个则是“穴”。导入二硫桥进一步将异二聚体稳定化并增加产量(Merchant等,1998;Atwell等,1997,J.Mol.Biol.270:26-35)。在具体的实施方案中,所述节在具有单一可变域的第二对多肽上在其他实施方案中,所述节在具有交叉取向的第一对多肽上。在另一些实施方案中,C_{H3}域不包含节入穴。

[0657] 在一些实施方案中,本发明的结合蛋白包含第二多肽链上的“节”突变和第三多肽链上的“穴”突变。在一些实施方案中,本发明的结合蛋白包含第三多肽链上的“节”突变和第二多肽链上的“穴”突变。在一些实施方案中,所述“节”突变在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含取代,所述位置根据EU索引。在一些实施方案中,所述氨基酸取代为S354C和T366W。在一些实施方案中,所述“穴”突变在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含取代,所述位置根据EU索引。在一些实施方案中,所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一些实施方案中,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。

[0658] 在一些实施方案中,本发明的结合蛋白包含一个或多个突变以改进血清半衰期(参见例如Hinton,P.R.等(2006)J.Immunol.176(1):346-56)。在一些实施方案中,所述突变在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。在一些实施方案中,所述结合蛋白包含第二多肽链和第三多肽链,所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。在一些实施方案中,本发明的结合蛋白包含节和穴突变,以及一个或多个改进血清半衰期的突变。

[0659] 在一些实施方案中,本文所述的三特异性结合蛋白的C_{H1}、C_{H2}、C_{H3}和C_L可以包含结合蛋白1-53的C_{H1}、C_{H2}、C_{H3}和C_L序列的任一者。

[0660] 核酸

[0661] 采用标准重组DNA方法来构建编码形成所述结合蛋白的多肽的多核苷酸,将这些多核苷酸掺入重组表达载体中,并将这类载体导入宿主细胞中。参见例如Sambrook等,MOLECULAR CLONING:A LABORATORY MANUAL(Cold Spring Harbor Laboratory Press,第三版)。酶促反应和纯化技术可按照生产商的说明书、按本领域通常实现的或按本文描述的进行。除提供特定的定义外,与本文所述分析化学、合成有机化学及医学和制药化学的实验室程序和技术联用的术语是本领域熟知和常用的术语。类似地,常规技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、制剂化、递送和患者治疗。

[0662] 本发明的其他方面涉及分离的核酸分子,其包含编码本文所述任何结合多肽的核苷酸序列。在一些实施方案中,所述分离核酸可操作地连接至异源性启动子以指导编码结合蛋白的核酸序列的转录。启动子可以指指导核酸转录的核酸控制序列。当第一核酸序列置于与第二核酸序列的功能性联系中时,则第一核酸序列可操作地连接至第二核酸序列。例如,如果启动子影响该编码序列的转录或表达,则所述启动子可操作地连接至结合蛋白的编码序列。启动子的实例包括但不限于自病毒基因组获得的启动子(如多瘤病毒、禽痘病毒、腺病毒(如腺病毒2)、牛乳头瘤病毒、禽肉瘤病毒、巨细胞病毒、逆转录病毒、乙型肝炎病毒、猿猴病毒40(SV40)等等),来自异源真核启动子(如肌动蛋白启动子、免疫球蛋白启动子、来自热休克启动子,等等),CAG-启动子(Niwa等,Gene 108(2):193-9,1991),磷酸甘油酸激酶(PGK)启动子,四环素诱导型启动子(Masui等,Nucleic Acids Res.33:e43,2005),lac系统,trp系统,tac系统,trc系统,噬菌体λ的主要操纵基因和启动子区,3-磷酸甘油酸激酶的启动子,酵母酸性磷酸酶的启动子,和酵母α-交配因子的启动子。编码本发明结合蛋白的多核苷酸可以受到如下启动子的控制:组成型启动子、诱导型启动子、或本文描述的任何其他合适的启动子或本领域技术人员容易公认的其他合适的启动子。

[0663] 在一些实施方案中,分离核酸被掺入至载体中。在一些实施方案中,所述载体是表达载体。表达载体可以包括一个或多个可操作地连接至待表达多核苷酸的调控序列。术语“调控序列”包括启动子、增强子和其他表达控制元件(例如多腺苷酸化信号)。合适的增强子的实例包括但不限于来自哺乳动物基因(例如球蛋白,弹性蛋白酶,白蛋白,甲胎蛋白(α-fetoprotein),胰岛素等等)的增强子,以及来自真核细胞病毒的增强子序列(如位于复制起点的晚期侧(late side)的SV40增强子(bp 100-270),巨细胞病毒早期启动子增强子,如位于复制起点的晚期侧的多瘤病毒增强子,腺病毒增强子等等)。合适的载体的实例可以包括例如质粒、粘粒、附加体、转座子和病毒载体(例如腺病毒,牛痘病毒,辛德毕斯病毒(Sindbis-viral),麻疹病毒,疱疹病毒,慢病毒,逆转录病毒,腺相关病毒载体等)。表达载体可用于转染宿主细胞,如例如细菌细胞、酵母细胞、昆虫细胞和哺乳动物细胞。能在宿主中表达和复制的生物功能性病毒和质粒DNA载体是本领域已知的,并能用于转染任何目的细胞。

[0664] 本发明的其他方面涉及包含一个或多个载体的载体系统,其编码本文所述的任意结合蛋白的第一、第二、第三和第四多肽链。在一些实施方案中,所述载体系统包含编码结合蛋白的第一多肽链的第一载体,编码结合蛋白的第二多肽链的第二载体,编码结合蛋白

的第三多肽链的第三载体,和编码结合蛋白的第四多肽链的第四载体。在一些实施方案中,载体系统包含编码结合蛋白的第一和第二多肽链的第一载体,以及编码结合蛋白的第三和第四多肽链的第二载体。在一些实施方案中,载体系统包含编码结合蛋白的第一和第三多肽链的第一载体,以及编码结合蛋白的第二和第四多肽链的第二载体。在一些实施方案中,载体系统包含编码结合蛋白的第一和第四多肽链的第一载体,以及编码结合蛋白的第二和第三多肽链的第二载体。在一些实施方案中,载体系统包含编码结合蛋白的第一、第二、第三和第四多肽链的第一载体。载体系统的一个或多个载体可以是本文所述的任何载体。在一些实施方案中,所述一个或多个载体是表达载体。

[0665] 宿主细胞

[0666] 本发明的其他方面涉及包含一个或多个本文所述分离的多核苷酸、载体和/或载体系统的宿主细胞(例如分离的的宿主细胞)。在一些实施方案中,本发明的分离的的宿主细胞是体外培养的。在一些实施方案中,宿主细胞是细菌细胞(例如大肠杆菌(E.coli)细胞)。在一些实施方案中,宿主细胞是酵母细胞(例如酿酒酵母(S.cerevisiae)细胞)。在一些实施方案中,宿主细胞是昆虫细胞。昆虫细胞的实例可以包括例如果蝇(Drosophila)细胞(例如S2细胞),粉纹夜蛾(Trichoplusiani)细胞(例如High Five™细胞),和草地贪夜蛾(Spodoptera frugiperda)细胞(例如Sf21或Sf9细胞)。在一些实施方案中,宿主细胞是哺乳动物细胞。哺乳动物宿主细胞的实例可以包括例如人胚肾细胞(例如293或经亚克隆用于在悬浮培养中生长的293细胞),Expi293™细胞,CHO细胞,幼仓鼠肾细胞(例如BHK,ATCC CCL 10),小鼠Sertoli细胞(例如TM4细胞),猴肾细胞(例如CV1 ATCC CCL 70),非洲绿猴肾细胞(例如VERO-76,ATCC CRL-1587),人宫颈癌细胞(例如HELA,ATCC CCL 2),犬肾细胞(例如MDCK,ATCC CCL 34),布法罗大鼠肝细胞(例如BRL 3A,ATCC CRL 1442),人肺细胞(例如W138,ATCC CCL 75),人肝细胞(例如Hep G2,HB 8065),小鼠乳腺肿瘤细胞(例如MMT 060562,ATCC CCL51),TRI细胞,MRC 5细胞,FS4细胞,人肝细胞瘤细胞系(例如Hep G2),及骨髓瘤细胞(例如NSO和Sp2/0细胞)。

[0667] 本发明的其他方面涉及生产本文所述的任何结合蛋白的方法。在一些实施方案中,所述方法包括a)在适合宿主细胞表达所述结合蛋白的条件下培养包含分离核酸、载体和/或载体系统(例如本文所述的任何分离核酸、载体和/或载体系统)的宿主细胞(例如本文所述的任何宿主细胞);和b)从宿主细胞分离所述结合蛋白。在适于表达蛋白的条件下培养宿主细胞的方法是本领域普通技术人员所熟知的。从培养的宿主细胞分离蛋白的方法是本领域普通技术人员所熟知的,其包括例如通过亲和色谱(例如两步亲和色谱法,其包括蛋白A亲和色谱,然后是大小排阻色谱)进行。

[0668] 结合蛋白的用途

[0669] 所述结合蛋白可应用于任何已知的测定方法,如竞争性结合测定法、直接和间接夹心测定法和用于一种或多种靶抗原的检测和定量的免疫沉淀测定法。所述结合蛋白以适于所应用的测定方法的亲和力结合一个或多个靶抗原。

[0670] 对于诊断应用,在一些实施方案中,可以用可检测模块来标记结合蛋白。可检测模块可以是能够产生直接或间接的可检测信号的任一种。例如,可检测模块可以是放射性同位素,如^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{125}I、^{99}Tc、^{111}In、或^{67}Ga;荧光或化学发光化合物,如异硫氰酸荧光素、罗丹明、或荧光素;或酶,如碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、或辣根过氧化物酶。

[0671] 所述结合蛋白还可用于体内成像。可以将用可检测模块标记的结合蛋白施用于动物,例如使用至血液中,并测定宿主中带标记的抗体的存在和定位。可以用动物中可检测的任何模块来标记结合蛋白,无论是通过核磁共振、放射学、或本领域所知的其他方法可检测的。

[0672] 本发明还涉及包含结合蛋白和其他试剂的试剂盒,其可用于检测生物样品中的靶抗原水平。此类试剂包括可检测标记、封闭血清、阳性和阴性对照样品、以及检测试剂。在一些实施方案中,试剂盒包含组合物,所述组合物包含本文所述的任何结合蛋白、多核苷酸、载体、载体系统和/或宿主细胞。在一些实施方案中,试剂盒包含容器及标签或包装插页,其位于所述容器上或与容器相连。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV溶液袋等。所述容器可由多种材料形成,如玻璃或塑料。所述容器盛有组合物,所述组合物是单独的或与另一组合物组合,其对于治疗、预防和/或诊断病况(例如HIV感染)是有效的,并且所述容器可以具有无菌入口(例如所述容器可以是静脉内溶液袋或小瓶,其具有可由皮下注射针刺穿的塞子)。在一些实施方案中,所述标签或包装插页说明了该组合物用于预防、诊断和/或治疗选择的病况。或者或此外,制品或试剂盒还可以包含第二(或第三)容器,其包含药学上可接受的缓冲剂,如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、Ringer′s溶液和右旋糖溶液。其还可以包括从商业和用户角度所需的其他材料,包括其他缓冲剂、稀释剂、滤器、针和注射器。

[0673] 包含结合蛋白的治疗性组合物或药物组合物在本发明的范围内。此类治疗性组合物或药物组合物可以包含治疗有效量的结合蛋白、或结合蛋白-药物缀合物,与药学上或生理学上可接受的配制剂(其根据与施用模式的适应性而选出)混合。

[0674] 可接受的配制材料在所采用的剂量和浓度处对于受试者是非毒性的。

[0675] 所述药物组合物可以含有用于改变、维持、或保留组合物的例如pH、渗透压(osmolarity)、粘度、澄清度、颜色、等张性、气味、无菌度、稳定度、溶解或释放速率、吸附、或渗透的配制材料。合适的制剂材料包括但不限于氨基酸(例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸)、抗微生物剂、抗氧化剂(例如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠)、缓冲剂(例如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其它有机酸)、填充剂(例如甘露糖醇或甘氨酸)、螯合剂(例如乙二胺四乙酸(EDTA))、络合剂(例如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、β-环糊精或羟丙基-β-环糊精)、填料、单糖、双糖和其它碳水化合物(例如葡萄糖、甘露糖或糊精)、蛋白质(例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白)、着色剂、矫味剂和稀释剂、乳化剂、亲水聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮)、低分子量多肽、成盐平衡离子(例如钠)、防腐剂(例如苯扎氯铵、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸或过氧化氢)、溶剂(例如甘油、丙二醇或聚乙二醇)、糖醇(例如甘露糖醇或山梨醇)、悬浮剂、表面活性剂或润湿剂(例如普朗尼克类(pluronics)、PEG、山梨聚糖酯类(sorbitan esters)、聚山梨醇酯类如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80、曲拉通(triton)、氨丁三醇、卵磷脂、胆固醇或Tyloxapal)、稳定增强剂(如蔗糖或山梨醇)、张度增强剂(例如碱金属卤化物(例如氯化钠或氯化钾)或甘露醇、山梨醇)、递送介质、稀释剂、赋形剂和/或药学佐剂(参见例如REMINGTON′S PHARMACEUTICAL SCIENCES(第18版,A.R.Gennaro编,Mack Publishing Company 1990)和其后续版本,通过提述并入本文用于任何目的)。

[0676] 根据例如所欲的施用途径、递送形式和所需剂量,技术人员可确定最适药物组合物。所述组合物可影响结合蛋白的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。

[0677] 药物组合物中主要的介质或载剂在性质上可以是水性的或非水的。例如,合适的注射用介质或载剂可以是水、生理盐水溶液或人工脑脊液,可能补充有用于胃肠外施用的组合物中常见的其它物质。中性缓冲的盐水或与血清白蛋白混合的盐水是其它的示例性介质。其它示例性的药物组合物包含约pH7.0-8.5的Tris缓冲液,或约pH 4.0-5.5的乙酸盐缓冲液,其还可包括山梨醇或合适的代替物。在本发明的一个实施方案中,可通过将所选的具有所需纯度的组合物与任选的配制剂混合,来制备呈冻干饼或水溶液形式的结合蛋白组合物用于储存。另外,可使用合适的赋形剂(例如蔗糖),将结合蛋白制成冻干物。

[0678] 可选择本发明的药物组合物用于胃肠外递送或皮下使用。或者,组合物可选择用于吸入或用于通过消化道递送,例如口服。这类药学上可接受的组合物的制备属口本领域的技术范围内。

[0679] 制剂组分以施用部位可接受的浓度存在。例如,使用缓冲剂使组合物保持在生理pH或在略微较低的pH,通常在约5至约8的pH范围。

[0680] 当考虑胃肠外施用时,用于本发明的治疗组合物可呈无热原、胃肠外可接受的水溶液形式,其包含药学上可接受的介质中的所需结合蛋白。用于胃肠外注射的特别合适的介质是无菌蒸馏水,其中结合蛋白被配制为适当防腐的无菌等渗溶液。另一种制备物可涉及所需分子与作用剂的配制物,所述作用剂如可注射微球、生物可侵蚀粒子、聚合化合物(如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠或脂质体,其提供产品的控释或缓释,然后产品通过积存注射(depot injection)递送。还可使用透明质酸,其可具有促进维持循环中的持续时间的作用。用于引入所需分子的其它合适方法包括可植入药物递送装置。

[0681] 在一个实施方案中,药物组合物可配制来用于吸入。例如,结合蛋白可配制成干粉剂用于吸入。结合蛋白吸入溶液还可与推进剂(propellant)配制在一起用于气雾剂递送。在又一个实施方案中,可使溶液剂成雾状。

[0682] 还考虑某些配制物可口服施用。在本发明的一个实施方案中,以这种方式施用的结合蛋白可与或不与常用于固体剂型(例如片剂和胶囊剂)混配的那些载剂配制在一起。例如,胶囊剂可设计成在胃肠道某点上释放制剂的活性部分,此时生物利用度被最大化且内吸收前降解被最小化。可包括其它作用剂以促进结合蛋白的吸收。还可使用稀释剂、矫味剂、低熔点蜡、植物油、润滑剂、悬浮剂、片剂崩解剂和粘合剂。

[0683] 另一种药物组合物可涉及与适于制造片剂的无毒赋形剂混合的有效量的结合蛋白。可通过将片剂溶于无菌水或另一种合适的介质来制备呈单位剂型的溶液剂。合适的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠或碳酸氢钠、乳糖或磷酸钙;或结合剂,如淀粉、明胶或阿拉伯胶(acacia);或润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。

[0684] 本发明的其它药物组合物对本领域技术人员而言会是显然的,包括这样的配制物,所述配制物涉及呈缓释或控释配制物的结合蛋白。用于配制各种其它缓释或控释方法的技术,例如脂质体载体、生物可蚀解微粒或多孔珠粒和积存注射,也是本领域技术人员所知的。缓释配制物的其它实例包括呈成型制品形式的半渗透聚合物基质,例如膜剂或微囊剂。缓释基质可包括聚酯、水凝胶、聚乳酸、L-谷氨酸和γ乙基-L-谷氨酸的共聚物、聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)、乙烯乙酸乙烯酯或聚-D(-)-3-羟基丁酸。缓释组合物还可包括脂质体,其可通过本领域已知的几种方法中的任一种制备。

[0685] 用于体内施用的本发明的药物组合物通常必须是无菌的。这可通过经无菌滤膜过

滤实现。当组合物是冻干的时,采用该方法的灭菌可在冻干和复溶之前或之后进行。用于胃肠外施用的组合物可以冻干形式保存或在溶液中保存。另外,通常将胃肠外组合物装入具有无菌入口的容器中,例如静脉内溶液袋或小瓶,其具有可通过皮下注射针刺穿的塞子。

[0686] 一旦药物组合物制成,便可将其作为溶液、悬液、凝胶、乳液、固体或作为脱水或冻干粉剂储存在无菌小瓶中。这类制剂可以即用形式或以需要在施用前复溶/重构的形式(例如冻干)储存。

[0687] 本发明还包括用于产生单剂施用单位的试剂盒。试剂盒可各含有具有干燥蛋白质的第一容器和具有含水制剂的第二容器。含有单室和多室预填药注射器(例如液体注射器和Lyosyringes)的试剂盒也包括在本发明的范围内。

[0688] 待治疗性应用的结合蛋白药物组合物的有效量取决于例如治疗背景和目的。本领域的技术人员会了解,用于治疗的合适剂量水平会因此部分地随所递送的分子、使用结合蛋白所针对的适应症、施用途径和患者尺寸(体重、体表面或器官大小)和一般状况(年龄和一般健康状况)而变化。因此,临床医师可滴定剂量和修改施用途径以获得最佳治疗效果。

[0689] 施用频率会取决于待使用制剂中的结合蛋白的药代动力学参数。通常,临床医师会施用组合物直至达到获得所需效果的剂量。组合物因此可如下施用:作为单剂、随时间推移作为两剂或更多剂(其可含或不含相同量的所需分子)或作为经植入装置或导管的连续输注。适当剂量的进一步改进按常规由本领域普通技术人员进行,这属口他们常规进行的任务的范围内。合适的剂量可通过利用合适的剂量-响应数据来确定。

[0690] 药物组合物的施用途径遵循已知方法,例如口服;通过经由静脉内、腹膜内、大脑内(实质内)、脑室内、肌内、眼内、动脉内、门静脉内(intraportal)或病灶内途径的注射;通过缓释系统;或通过植入装置。需要时,组合物通过推注或通过连续输注或通过植入装置施用。

[0691] 还可通过植入其中已吸附或包封所需分子的膜、海绵或其它合适的材料,来局部施用组合物。在使用植入装置时,可将装置植入任何合适的组织或器官中,并且所需分子的递送可以是通过扩散、定时释放推注或连续施用。

[0692] 药物组合物可用于预防和/或治疗HIV感染。药物组合物可用作单独治疗或与标准抗逆转录病毒治疗组合。

[0693] 在一些实施方案中,本发明涉及预防和/或治疗患者中的HIV感染的方法。在一些实施方案中,所述方法包括对该患者施用治疗有效量的本文所述结合蛋白的至少一种。在一些实施方案中,所述至少一种结合蛋白与抗逆转录病毒治疗(例如抗HIV治疗)一起施用。在一些实施方案中,所述至少一种结合蛋白在抗逆转录病毒治疗之前施用。在一些实施方案中,所述至少一种结合蛋白与抗逆转录病毒治疗同时施用。在一些实施方案中,所述至少一种结合蛋白在抗逆转录病毒治疗之后施用。在一些实施方案中,所述至少一种结合蛋白与本领域已知的任何标准抗逆转录病毒治疗共同施用。在一些实施方案中,所述至少一种结合蛋白的施用导致一个或多个HIV病毒体的中和。在一些实施方案中,所述至少一种结合蛋白的施用导致患者中一个或多个潜伏和/或慢性HIV感染的细胞的清除。在一些实施方案中,所述至少一种结合蛋白的施用导致一个或多个HIV病毒体的中和并导致患者中一个或多个潜伏和/或慢性HIV感染的细胞的清除。在一些实施方案中,所述患者是人。

[0694] 在不限制本发明的前提下,下文描述了一些本发明的实施方案用于说明目的。

[0695] 项1:一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0696] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0697] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0698] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[0699] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0700] V_{H3}-C_{H1} [III]

[0701] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0702] V_{L3}-CL [IV]

[0703] 其中:

[0704] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0705] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0706] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0707] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0708] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0709] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0710] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0711] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0712] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0713] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0714] 项2:一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0715] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0716] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0717] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]

[0718] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0719] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]

[0720] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0721] V_{L3}-C_L [IV]

[0722] 其中:

[0723] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0724] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0725] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0726] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0727] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0728] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0729] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0730] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[0731] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[0732] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[0733] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[0734] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0735] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0736] 项3:项1或项2的结合蛋白,其中所述一个或多个HIV靶蛋白选自下组:糖蛋白120、糖蛋白41和糖蛋白60。

[0737] 项4:项1或项2的结合蛋白,其中所述结合蛋白是三特异性的且能够特异性结合单个HIV靶蛋白上的3个不同表位。

[0738] 项5:项1或项2的结合蛋白,其中所述结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合第一HIV靶蛋白上的2个不同表位以及第二HIV靶蛋白上的1个表位,其中所述第一和第二HIV靶蛋白是不同的。

[0739] 项6:项1或项2的结合蛋白,其中所述结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合3个不同的抗原靶标。

[0740] 项7:项1或项2的结合蛋白,其中所述结合蛋白能够抑制所述一个或多个HIV靶蛋白的功能。

[0741] 项8:项1-7任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列。

[0742] 项9:项1-7任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[0743] 项10:项1-9任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[0744] 项11:项1-10任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列。

[0745] 项12:项1-10任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[0746] 项13:项1-12任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[0747] 项14:项1-13任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和

280中所示序列。

[0748] 项15:项1-13任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[0749] 项16:项1-15任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含轻链可变区,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[0750] 项17:项1-16任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列。

[0751] 项18:项1-16任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[0752] 项19:项1-18任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[0753] 项20:项1-19任一项的结合蛋白,其中所述V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列。

[0754] 项21:项1-19任一项的结合蛋白,其中V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[0755] 项22:项1-21任一项的结合蛋白,其中V_{H2}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[0756] 项23:项1-22任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列。

[0757] 项24:项1-22任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[0758] 项25:项1-24任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[0759] 项26:项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:500的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:501的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:274的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:275的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:276的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID

NO:277的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:266的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:267的序列的CDR-L2;和含有SEQ ID NO:268的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:254的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:255的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:256的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:257的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:258的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:259的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:248的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:497的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:250的序列的CDR-H3。

[0760] 项27:项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:518的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:519的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:512的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:504的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:506的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:502的重链可变域序列。

[0761] 项28:项1-27任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含含有SEQ ID NO:518的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:519的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:512的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:504的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:506的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:502的序列的重链可变域。

[0762] 项29:项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:500的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:501的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:274的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:275的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:276的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:277的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:254的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:255的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:256的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:257的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:258的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:259的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。

[0763] 项30:项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:518的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:519的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:504的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:506的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。

[0764] 项31:项1-25和29-30任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含含有SEQ ID NO:518的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:519的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:504的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:506的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。

[0765] 项32:项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:275的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:276的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:277的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:500的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:501的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:274的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:257的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:258的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:259的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:254的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:255的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:256的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。

[0766] 项33:项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:519的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:518的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:506的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:504的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。

[0767] 项34:项1-25和32-33任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含含有SEQ ID NO:519的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:518的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:506的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:504的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。

[0768] 项35:项1的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[0769] 项36:项1的结合蛋白,其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[0770] 项37:项1的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[0771] 项38:项1的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。

[0772] 项39:项1、37和38任一项的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中所述第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0773] 项40:项2的结合蛋白,其中所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[0774] 项41:项2的结合蛋白,其中所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。

[0775] 项42:项2、40和41任一项的结合蛋白,其中所述第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0776] 项43:项1或项2的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。

[0777] 项44:项1或项2的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。

[0778] 项45:项1-44任一项的结合蛋白,其中L_1包含Asp-Lys-Thr-His-Thr(SEQ ID NO:525)。

[0779] 项46:一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0780] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0781] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0782] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[0783] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0784] V_{H3}-C_{H1} [III]

[0785] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0786] V_{L3}-C_L [IV]

[0787] 其中:

[0788] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0789] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0790] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0791] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0792] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0793] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0794] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0795] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0796] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0797] 其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[0798] 其中:

[0799] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0800] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:266-283任一项中所示的氨基酸序列;且

[0801] 其中:

[0802] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0803] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:248-265任一项中所示的氨基酸序列。

[0804] 项47:一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0805] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0806] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0807] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]

[0808] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0809] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]

[0810] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0811] V_{L3}-C_L [IV]

[0812] 其中:

[0813] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0814] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0815] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0816] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0817] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0818] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0819] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0820] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[0821] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[0822] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[0823] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[0824] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0825] 其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[0826] 其中:

[0827] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0828] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:266-283任一项中所示的氨基酸序列;且

[0829] 其中:

[0830] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[0831] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:248-265任一项中所示的氨基酸序列。

[0832] 项48:项46的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[0833] 项49:项46的结合蛋白,其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[0834] 项50:项46的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[0835] 项51:项46的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。

[0836] 项52:项46、50和51任一项的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中所述第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位

置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0837] 项53:项47的结合蛋白,其中所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[0838] 项54:项47的结合蛋白,其中所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。

[0839] 项55:项47、53和54任一项的结合蛋白,其中所述第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0840] 项56:项46或项47的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。

[0841] 项57:项46或项47的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。

[0842] 项58:项46-57任一项的结合蛋白,其中L_1包含Asp-Lys-Thr-His-Thr(SEQ ID NO:525)。

[0843] 项59:一种结合蛋白,其包含第一多肽链、第二多肽链、第三多肽链和第四多肽链,其中:

[0844] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列或与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列或与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列或与SEQ ID NO:1的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列或与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[0845] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列或与SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列或与SEQ ID NO:11的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列或与SEQ ID NO:9的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列或与SEQ ID NO:10的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[0846] (c)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列或与SEQ ID NO:20的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列或与SEQ ID NO:19的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列或与SEQ ID NO:17的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列或与SEQ ID NO:18的氨基酸序列至少95%相同的

氨基酸序列;

[0847] (d)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列或与SEQ ID NO:28的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列或与SEQ ID NO:27的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列或与SEQ ID NO:25的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列或与SEQ ID NO:26的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0848] (e)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列或与SEQ ID NO:36的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列或与SEQ ID NO:35的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列或与SEQ ID NO:33的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列或与SEQ ID NO:34的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0849] (f)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或与SEQ ID NO:44的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列或与SEQ ID NO:43的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列或与SEQ ID NO:41的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列或与SEQ ID NO:42的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0850] (g)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列或与SEQ ID NO:52的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列或与SEQ ID NO:51的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列或与SEQ ID NO:49的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列或与SEQ ID NO:50的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0851] (h)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列或与SEQ ID NO:60的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列或与SEQ ID NO:59的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列或与SEQ ID NO:57的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列或与SEQ ID NO:58的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0852] (i)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列或与SEQ ID NO:68的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列或与SEQ ID NO:67的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列或与SEQ ID NO:65的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列或与SEQ ID NO:66的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0853] (j)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列或与SEQ ID NO:76的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列或与

SEQ ID NO:75的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列或与SEQ ID NO:73的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列或与SEQ ID NO:74的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0854] (k)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列或与SEQ ID NO:84的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列或与SEQ ID NO:83的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列或与SEQ ID NO:81的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列或与SEQ ID NO:82的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0855] (l)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列或与SEQ ID NO:92的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列或与SEQ ID NO:91的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列或与SEQ ID NO:89的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列或与SEQ ID NO:90的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0856] (m)第一多肽链包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列或与SEQ ID NO:100的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列或与SEQ ID NO:99的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列或与SEQ ID NO:97的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列或与SEQ ID NO:98的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0857] (n)所述第一多肽包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列或与SEQ ID NO:108的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列或与SEQ ID NO:107的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列或与SEQ ID NO:105的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列或与SEQ ID NO:106的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0858] (o)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列或与SEQ ID NO:116的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列或与SEQ ID NO:115的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列或与SEQ ID NO:113的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列或与SEQ ID NO:114的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0859] (p)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列或与SEQ ID NO:124的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列或与SEQ ID NO:123的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列或与SEQ ID NO:121的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列或与SEQ ID NO:122的氨基酸序列至少

95％相同的氨基酸序列；

[0860] (q)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列或与SEQ ID NO:132的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第二多肽链包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列或与SEQ ID NO:131的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第三多肽链包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列或与SEQ ID NO:129的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列或与SEQ ID NO:130的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[0861] (r)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:140的氨基酸序列或与SEQ ID NO:140的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第二多肽链包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列或与SEQ ID NO:139的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第三多肽链包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列或与SEQ ID NO:137的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列或与SEQ ID NO:138的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[0862] (s)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:148的氨基酸序列或与SEQ ID NO:148的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第二多肽链包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列或与SEQ ID NO:147的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第三多肽链包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列或与SEQ ID NO:145的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列或与SEQ ID NO:146的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[0863] (t)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列或与SEQ ID NO:156的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第二多肽链包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列或与SEQ ID NO:155的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第三多肽链包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列或与SEQ ID NO:153的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列或与SEQ ID NO:154的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[0864] (u)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列或与SEQ ID NO:164的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第二多肽链包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列或与SEQ ID NO:163的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第三多肽链包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列或与SEQ ID NO:161的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列或与SEQ ID NO:162的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[0865] (v)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列或与SEQ ID NO:172的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第二多肽链包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列或与SEQ ID NO:171的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第三多肽链包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列或与SEQ ID NO:169的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:170的氨基酸序列或与SEQ ID NO:170的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[0866] (w)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列或与SEQ ID NO:180的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第二多肽链包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列或

与SEQ ID NO:179的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列或与SEQ ID NO:177的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列或与SEQ ID NO:178的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0867] (x)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列或与SEQ ID NO:188的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列或与SEQ ID NO:187的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列或与SEQ ID NO:185的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列或与SEQ ID NO:186的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0868] (y)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列或与SEQ ID NO:196的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列或与SEQ ID NO:195的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:193的氨基酸序列或与SEQ ID NO:193的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:194的氨基酸序列或与SEQ ID NO:194的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0869] (z)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列或与SEQ ID NO:204的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列或与SEQ ID NO:203的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:201的氨基酸序列或与SEQ ID NO:201的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列或与SEQ ID NO:202的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0870] (aa)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列或与SEQ ID NO:212的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:211的氨基酸序列或与SEQ ID NO:211的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:209的氨基酸序列或与SEQ ID NO:209的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:210的氨基酸序列或与SEQ ID NO:210的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0871] (bb)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:220的氨基酸序列或与SEQ ID NO:220的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:219的氨基酸序列或与SEQ ID NO:219的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列或与SEQ ID NO:217的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列或与SEQ ID NO:218的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[0872] (cc)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列或与SEQ ID NO:228的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列或与SEQ ID NO:227的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列或与SEQ ID NO:225的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列或与SEQ ID NO:226的氨基酸序列至少

95％相同的氨基酸序列；

[0873] (dd)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列或与SEQ ID NO:235的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第二多肽链包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列或与SEQ ID NO:234的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第三多肽链包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列或与SEQ ID NO:232的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列或与SEQ ID NO:233的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；或

[0874] (ee)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列或与SEQ ID NO:243的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第二多肽链包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列或与SEQ ID NO:242的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；所述第三多肽链包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列或与SEQ ID NO:240的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列或与SEQ ID NO:241的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[0875] 项60:一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白和一个或多个T细胞靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0876] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

[0877] 第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0878] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

[0879] 第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0880] V_{H3}-C_{H1} [III];

[0881] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0882] V_{L3}-C_L [IV];

[0883] 其中

[0884] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0885] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0886] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0887] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0888] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0889] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0890] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0891] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[0892] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0893] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0894] 项61:一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,所述3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白和一个或多个T细胞靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0895] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

[0896] 第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0897] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II];

[0898] 第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0899] V_{H3}-C_{H1H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III];

[0900] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0901] V_{L3}-C_L [IV];

[0902] 其中

[0903] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[0904] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[0905] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[0906] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[0907] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0908] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0909] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0910] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[0911] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[0912] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[0913] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[0914] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[0915] 且其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[0916] 项62:项60或项61的结合蛋白,其中所述一个或多个HIV靶蛋白选自下组:糖蛋白120、糖蛋白41和糖蛋白160。

[0917] 项63:项60或项61的结合蛋白,其中所述一个或多个T细胞靶蛋白是CD3或CD28。

[0918] 项64:项60或项61的结合蛋白,其中所述结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合HIV靶蛋白及单个T细胞靶蛋白上的两个不同的表位。

[0919] 项65:项60或项61的结合蛋白,其中所述结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合HIV靶蛋白和两个不同的T细胞靶蛋白。

[0920] 项66:项60或项61的结合蛋白,其中所述结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合T细胞靶蛋白及单个HIV靶蛋白上的两个不同的表位。

[0921] 项67:项60或项61的结合蛋白,其中所述结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合T细胞靶蛋白和两个不同的HIV靶蛋白。

[0922] 项68:项60或项61的结合蛋白,其中所述第一和第二多肽链形成两个抗原结合位点,其特异性靶向两个T细胞靶蛋白,且所述第三和第四多肽链形成抗原结合位点,其特异性结合HIV靶蛋白。

[0923] 项69:项60-68任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列;分别包含SEQ ID NO:488、489和490中所示序列;分别包含SEQ ID NO:491、492和493中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:494、495和496中所示序列。

[0924] 项70:项60-68任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[0925] 项71:项60-70任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[0926] 项72:项60-71任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列;分别包含SEQ ID NO:488、489和490中所示序列;分别包含SEQ ID NO:491、492和493中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:494、495和496中所示序列。

[0927] 项73:项60-71任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[0928] 项74:项60-73任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[0929] 项75:项60-74任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列;分别包含SEQ ID NO:488、489和490中所示序列;分别包含SEQ ID NO:491、492和493中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:494、495和496中所示序列。

[0930] 项76:项60-74任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[0931] 项77:项60-76任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[0932] 项78:项60-77任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列;分别包含SEQ ID NO:479、480和481中所示序列;分别包含SEQ ID NO:482、483和484中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:485、486和487中所示序列。

[0933] 项79:项60-77任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[0934] 项80:项60-79任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[0935] 项81:项60-80任一项的结合蛋白,其中V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列;分别包含SEQ ID NO:479、480和481中所示序列;分别包含SEQ ID NO:482、483和484中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:485、486和487中所示序列。

[0936] 项82:项60-80任一项的结合蛋白,其中V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[0937] 项83:项60-82任一项的结合蛋白,其中V_{H2}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[0938] 项84:项60-83任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列;分别包含SEQ ID NO:479、480和481中所示序列;分别包含SEQ ID NO:482、483和484中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:485、486和487中所示序列。

[0939] 项85:项60-83任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[0940] 项86:项60-85任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[0941] 项87:项60-86任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:488的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:489的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:490的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:494的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:495的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:496的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:479的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:480的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:481的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:485的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:486的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:487的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。

[0942] 项88:项60-86任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:522的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:524的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:509的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ

ID NO:511的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。

[0943] 项89:项60-88任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含含有SEQ ID NO:522的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:524的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:509的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:511的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。

[0944] 项90:项60-86任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:494的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:495的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:496的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:488的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:489的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:490的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:485的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:486的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:487的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:479的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:480的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:481的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。

[0945] 项91:项60-86任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:524的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:522的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,所述轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:511的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:509的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,所述重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。

[0946] 项92:项60-86和90-91任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含含有SEQ ID NO:524的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:522的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:511的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:509的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。

[0947] 项93:项60的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[0948] 项94:项60的结合蛋白,其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[0949] 项95:项60的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[0950] 项96:项60的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第

一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。

[0951] 项97:项60、95和96任一项的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中所述第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0952] 项98:项61的结合蛋白,其中所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[0953] 项99:项61的结合蛋白,其中所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。

[0954] 项100:项61、98和99任一项的结合蛋白,其中所述第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[0955] 项101:项60或项61的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。

[0956] 项102:项60或项61的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。

[0957] 项103:项60-102任一项的结合蛋白,其中L_1是Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299)。

[0958] 项104:一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[0959] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0960] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[0961] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[0962] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[0963] V_{H3}-C_{H1} [III]

[0964] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[0965] V_{L3}-C_L [IV]

[0966] 其中：

[0967] μ_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域；

[0968] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域；

[0969] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域；

[0970] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域；

[0971] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域；

[0972] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域；

[0973] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域；

[0974] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域；且

[0975] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头；

[0976] 其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对；

[0977] 其中：

[0978] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473中任一项所示氨基酸序列的可变域；或

[0979] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区，所述可变域包含SEQ ID NO:266-271、275-277、488-496任一项中所示的氨基酸序列；且

[0980] 其中：

[0981] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472中任一项所示氨基酸序列的可变域；或

[0982] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区，所述可变域包含SEQ ID NO:248-253、257-259、479-487任一项中所示的氨基酸序列。

[0983] 项105:一种结合蛋白，其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链，其中第一多肽链包含如下式表示的结构：

[0984] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[0985] 且第二多肽链包含如下式表示的结构：

[0986] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]

[0987] 且第三多肽链包含如下式表示的结构：

[0988] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]

[0989] 且第四多肽链包含如下式表示的结构：

[0990] V_{L3}-C_L [IV]

[0991] 其中：

[0992] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域；

[0993] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域；

[0994] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域；

[0995] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域；

[0996] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[0997] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[0998] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[0999] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[1000] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[1001] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[1002] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[1003] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[1004] 其中所述式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[1005] 其中:

[1006] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473中任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[1007] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:266-271、275-277、488-496任一项中所示的氨基酸序列;且

[1008] 其中:

[1009] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472中任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[1010] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,所述可变域包含SEQ ID NO:248-253、257-259、479-487任一项中所示的氨基酸序列。

[1011] 项106:项104的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[1012] 项107:项104的结合蛋白,其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,所述Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[1013] 项108:项104的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[1014] 项109:项104的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中所述第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其

中所述第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。

[1015] 项110:项104、108和109任一项的结合蛋白,其中所述第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,所述第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中所述第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,所述第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中所述第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[1016] 项111:项105的结合蛋白,其中所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[1017] 项112:项105的结合蛋白,其中所述第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中所述第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为S354C和T366W。

[1018] 项113:项105、111和112任一项的结合蛋白,其中所述第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,所述位置根据EU索引,其中所述氨基酸取代为M428L和N434S。

[1019] 项114:项104或项105的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。

[1020] 项115:项104或项105的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。

[1021] 项116:项104-115任一项的结合蛋白,其中L_1是Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299)。

[1022] 项117:一种结合蛋白,其包含第一多肽链、第二多肽链、第三多肽链和第四多肽链,其中:

[1023] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列或与SEQ ID NO:305的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列或与SEQ ID NO:304的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列或与SEQ ID NO:302的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列或与SEQ ID NO:303的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1024] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列或与SEQ ID NO:313的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列或与SEQ ID NO:312的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或与SEQ ID NO:310的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且所

述第四多肽链包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列或与SEQ ID NO:311的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1025] (c)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:321的氨基酸序列或与SEQ ID NO:321的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:320的氨基酸序列或与SEQ ID NO:320的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或与SEQ ID NO:318的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或与SEQ ID NO:319的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1026] (d)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列或与SEQ ID NO:329的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列或与SEQ ID NO:328的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列或与SEQ ID NO:326的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列或与SEQ ID NO:327的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1027] (e)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列或与SEQ ID NO:337的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列或与SEQ ID NO:336的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;第三多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列或与SEQ ID NO:334的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列或与SEQ ID NO:335的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1028] (f)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列或与SEQ ID NO:345的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列或与SEQ ID NO:344的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列或与SEQ ID NO:342的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列或与SEQ ID NO:343的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1029] (g)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列或与SEQ ID NO:353的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列或与SEQ ID NO:352的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列或与SEQ ID NO:350的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列或与SEQ ID NO:351的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1030] (h)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:361的氨基酸序列或与SEQ ID NO:361的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:360的氨基酸序列或与SEQ ID NO:360的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:358的氨基酸序列或与SEQ ID NO:358的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:359的氨基酸序列或与SEQ ID NO:359的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1031] (i)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:369的氨基酸序列或与SEQ ID NO:369的氨基

酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:368的氨基酸序列或与SEQ ID NO:368的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:366的氨基酸序列或与SEQ ID NO:366的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:367的氨基酸序列或与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1032] (j)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:377的氨基酸序列或与SEQ ID NO:377的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:376的氨基酸序列或与SEQ ID NO:376的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:374的氨基酸序列或与SEQ ID NO:374的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:375的氨基酸序列或与SEQ ID NO:375的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1033] (k)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:385的氨基酸序列或与SEQ ID NO:385的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:384的氨基酸序列或与SEQ ID NO:384的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:382的氨基酸序列或与SEQ ID NO:382的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列或与SEQ ID NO:383的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1034] (l)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:393的氨基酸序列或与SEQ ID NO:393的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:392的氨基酸序列或与SEQ ID NO:392的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:390的氨基酸序列或与SEQ ID NO:390的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:391的氨基酸序列或与SEQ ID NO:391的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1035] (m)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:401的氨基酸序列或与SEQ ID NO:401的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:400的氨基酸序列或与SEQ ID NO:400的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:398的氨基酸序列或与SEQ ID NO:398的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:399的氨基酸序列或与SEQ ID NO:399的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1036] (n)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:409的氨基酸序列或与SEQ ID NO:409的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:408的氨基酸序列或与SEQ ID NO:408的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:406的氨基酸序列或与SEQ ID NO:406的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:407的氨基酸序列或与SEQ ID NO:407的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1037] (p)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列或与SEQ ID NO:417的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列或与SEQ ID NO:416的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列或与SEQ ID NO:414的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所

述第四多肽链包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列或与SEQ ID NO:415的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1038] (q)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列或与SEQ ID NO:425的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列或与SEQ ID NO:424的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列或与SEQ ID NO:422的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列或与SEQ ID NO:423的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1039] (r)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列或与SEQ ID NO:433的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列或与SEQ ID NO:432的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列或与SEQ ID NO:430的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列或与SEQ ID NO:431的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1040] (s)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列或与SEQ ID NO:441的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列或与SEQ ID NO:440的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列或与SEQ ID NO:438的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列或与SEQ ID NO:439的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1041] (t)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列或与SEQ ID NO:449的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列或与SEQ ID NO:448的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列或与SEQ ID NO:446的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列或与SEQ ID NO:447的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1042] (u)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列或与SEQ ID NO:457的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列或与SEQ ID NO:456的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列或与SEQ ID NO:454的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列或与SEQ ID NO:455的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1043] (v)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列或与SEQ ID NO:465的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列或与SEQ ID NO:464的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列或与SEQ ID NO:462的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列或与SEQ ID NO:463的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;或

[1044] (w)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列或与SEQ ID NO:473的氨基

酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第二多肽链包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列或与SEQ ID NO:472的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;所述第三多肽链包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列或与SEQ ID NO:470的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且所述第四多肽链包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列或与SEQ ID NO:471的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[1045] 项118:一种分离的核酸分子,其包含编码项1-117任一项的结合蛋白的核苷酸序列。

[1046] 项119:一种表达载体,其包含项118的核酸分子。

[1047] 项120:一种分离的宿主细胞,其包含项118的核酸分子。

[1048] 项121:一种分离的宿主细胞,其包含项119的表达载体。

[1049] 项122:项120或项121的分离的宿主细胞,其中所述宿主细胞是哺乳动物细胞或昆虫细胞。

[1050] 项123:一种载体系统,其包含一个或多个编码项1-117任一项的结合蛋白的第一、第二、第三和第四多肽链的载体。

[1051] 项124:项123的载体系统,其中所述载体系统包含编码所述结合蛋白的第一多肽链的第一载体,编码所述结合蛋白的第二多肽链的第二载体,编码所述结合蛋白的第三多肽链的第三载体,和编码所述结合蛋白的第四多肽链的第四载体。

[1052] 项125:项123的载体系统,其中所述载体系统包含编码所述结合蛋白的第一和第二多肽链的第一载体,及编码所述结合蛋白的第三和第四多肽链的第二载体。

[1053] 项126:项123-125任一项的载体系统,其中所述一个或多个载体是表达载体。

[1054] 项127:一种分离的宿主细胞,其包含项123-126任一项的载体系统。

[1055] 项128:项127的分离的宿主细胞,其中所述宿主细胞是哺乳动物细胞或昆虫细胞。

[1056] 项129:一种生产结合蛋白的方法,该方法包括:

[1057] a)在使宿主细胞表达所述结合蛋白的条件下培养项120-122和项127-128任一项的宿主细胞;和

[1058] b)从该宿主细胞分离所述结合蛋白。

[1059] 项130:一种预防和/或治疗患者中的HIV感染的方法,包括对所述患者施用治疗有效量的项1-117的任一项的至少一种结合蛋白。

[1060] 项131:项130的方法,其中所述结合蛋白与标准抗逆转录病毒治疗共同施用。

[1061] 项132:项130或项131的方法,其中所述至少一种结合蛋白的施用导致一个或多个HIV病毒体的中和。

[1062] 项133:项130-132任一项的方法,其中所述至少一种结合蛋白的施用导致所述患者中一个或多个潜伏和/或慢性HIV感染的细胞的清除。

[1063] 项134:项130-133任一项的方法,其中所述患者是人。

[1064] 项135:项1-117任一项的结合蛋白,其用于预防或治疗患者中的HIV感染。

[1065] 项136:项135的结合蛋白,其中该结合蛋白与标准抗逆转录病毒治疗共同施用。

[1066] 项137:项135或项136的结合蛋白,其中该结合蛋白引起该患者中一个或多个HIV病毒体的中和。

[1067] 项138:项135-137任一项的结合蛋白,其中该结合蛋白引起该患者中一个或多个

潜伏和/或慢性HIV感染的细胞的清除。

[1068] 项139:项135-138任一项的结合蛋白,其中该患者是人。

实施例

[1069] 如下实施例用于说明本发明的具体实施方案,及其多种用途。将它们示出仅出于例示目的,而不应当认为是以任何方式限定本发明的范围。

[1070] 实施例1:靶向HIV Env糖蛋白的三特异性结合蛋白的生产

[1071] HIV-1包膜糖蛋白(Env/gp160)定位于病毒颗粒的表面上,且是由同二聚体组成,所述同二聚体包含3个非共价连接的跨膜gp41和gp120复合体。Env使病毒能够通过如下进入靶细胞:与HIV的主要受体(CD4)和辅助受体(CCR5或CXCR4)结合,然后诱导由gp41的构象变化促进的病毒/细菌膜融合,导致病毒衣壳的进入和病毒基因组递送进入宿主细胞。此外,Env在感染的细胞表面表达。

[1072] Env作为中和抗体在HIV-1病毒体上的唯一靶标。中和抗体对病毒Env的结合抑制病毒附着/进入。此外,中和抗体与HIV-1感染的、表达Env的细胞的结合导致所述细胞被抗体依赖性细胞介导的胞毒作用(ADCC)和补体依赖性胞毒作用(CDC)破坏,导致潜伏病毒库的减少。因此,靶向Env的中和抗体是抗病毒治疗开发的一片引人注目的领域。然而,由于HIV-1病毒的高序列多样性和突变率,已经证明靶向Env的中和抗体的开发是具有挑战性的,这是由于给出的HIV-1株很可能缺乏任何给出的中和抗体的表位,或是已演化出突变而变得耐受该抗体。在开发靶向HIV-1的新的中和抗体时,必须开发出策略来减缓病毒株的快速进展(breakthrough)。本文描述的研究探索了新的三特异性结合蛋白的开发,所述三特异性结合蛋白包含形成3个抗原结合位点的4个多肽,所述3个抗原结合位点特异性结合HIV Env糖蛋白上的3个不同表位,本发明还探索了这些新的三特异性结合蛋白在中和HIV-1中的用途。

[1073] 方法

[1074] 结合蛋白生产和纯化

[1075] 通过将设计的重链和轻链基因掺入哺乳动物表达载体中,而构建了表达三特异性结合蛋白的载体。自发地发生对应的重链和轻链配对,并且通过Fc区中工程化的节-入-穴突变来促进异二聚体形成。

[1076] 在Expi293细胞中通过共转染4个表达质粒而产生结合蛋白(Life Technologies,Expi293™表达系统试剂盒,目录号A14635)。用两步纯化策略纯化结合蛋白。首先,将结合蛋白捕获于蛋白A亲和色谱树脂上,洗涤,然后在pH 3.0的甘氨酸中洗脱。然后将洗脱的蛋白在PBS中进行透析,浓缩,并过滤。用Superdex 200SEC柱将过滤的抗体进一步纯化以获得单体结合蛋白。

[1077] 结合蛋白的亲和力测量

[1078] 通过用Biacore3000仪器(GE Healthcare)进行表面等离子体共振(SPR),测量抗HIV三特异性结合蛋白的结合亲和力。

[1079] 通过使用Biacore仪器的表面等离子体共振(SPR)分析,按照如下测量了指定的蛋白对于HIV-1蛋白gp41上的MPER结合位点的亲和力:首先在与抗人Fc抗体偶联的CM5芯片上捕获结合蛋白,然后是30μL/分钟的多个浓度(100nM-6.25nM)的MPER结合肽(乙酰基-RRRN

EQELLELDKWASLWNWFDITNWLWYIRRR-Ttds-Lys-(生物素)-NH_2)(SEQ ID NO:284)穿过物(flowthrough),并通过在Biacore 3000上于25℃测量240秒的缔合(association)和300秒的解离来检测结合。用HBS-EP缓冲剂进行样品稀释,以及运行缓冲剂。用3M $MgCl_2$以30μL/分钟进行芯片再生。用BIA评估软件v.4.1(GE Healthcare)进行数据分析。用1:1Langmuir模型与传质(mass transfer)对数据进行全域拟合(fit globally)。在基于软件的曲线拟合后,计算MPER结合肽的各个浓度处的ON和OFF率(reates)并将其用于获得各个结合蛋白的结合亲和力。

[1080] 指定的蛋白对于HIV-1蛋白gp120上的CD4BS结合位点的亲和力通过SPR按照如下来测量:在CM5芯片上捕获重组HIV-1gp120(Thr27-Arg498)蛋白(HIV-1/进化枝(Clade)B/C(CN54),ARCO Biosystems(目录号GP4-V15227)),然后是30μL/分钟的多个浓度(100nM-6.25nM)的结合蛋白穿过物,并通过在Biacore 3000上于25℃测量240秒的缔合和300秒的解离来检测结合。用HBS-EP缓冲剂进行样品稀释,以及运行缓冲剂。用3M $MgCl_2$以30μL/分钟进行芯片再生。用BIA评估软件v.4.1(GE Healthcare)进行数据分析。用1:1 Langmuir模型与传质对数据进行全域拟合。在基于软件的曲线拟合后,计算结合蛋白的各个浓度处的ON和OFF率并将其用于获得各个结合蛋白的结合亲和力。

[1081] 构象稳定性和聚集测定

[1082] 通过确定熔点T_m和聚集起始温度(T_{agg})来测定三特异性结合蛋白的构象稳定性。

[1083] 通过差示扫描荧光测定法(DSF)来进行熔点T_m测量。将样品于D-PBS缓冲剂(Invitrogen)中稀释至0.2μg/μL的终浓度,包括白色Sem-skirt 96孔板(BIORAD)中的SYPRO-橙染料(Invitrogen,于DMSO中的5000X储液)在D-PBS中的4X浓缩溶液。所有测量用MyiQ2实时PCR仪(BIORAD)以一式两份进行。熔点曲线的负一阶微分曲线(Negative first derivative curves)(-d(RFU)/dT)在iQ5软件v2.1(BIORAD)中生成。然后将数据导出至Excel中用于T_m确定和图形显示。

[1084] 还通过静态光散射(SLS)使用Unit仪器(Unchained Labs)测量了熔点T_m和聚集起始温度(T_{agg})。将9μL的各样品未经稀释地加载至多槽阵列中。然后将样品以0.3℃/分钟的速率从20℃加热至95℃。将色氨酸荧光光谱的重心均值(barycentric mean,BCM)用于测量蛋白熔解曲线,并确定T_m值。用266nm静态光散射(SLS)信号来测量聚集曲线并确定T_{agg}。用Unit分析软件v2.1来进行数据分析。

[1085] 结果

[1086] 开发了新策略用于改进中和抗体对HIV-1的效力,并同时限制病毒由于高序列多样性和/或病毒突变所致的突破性进展的可能性。该策略涉及三特异性结合蛋白的产生,所述三特异性结合蛋白包含形成3个抗原结合位点的4个多肽,所述3个抗原结合位点特异性结合HIV Env糖蛋白上的三个不同表位(图1)。每个抗原结合位点包含来自靶向Env糖蛋白上不同表位的不同的HIV-1中和抗体的V_H和V_L域。三特异性结合蛋白含有第一对多肽和第二对多肽,所述第一对多肽具有双重可变域,其具有交叉取向,形成两个不同的抗原结合位点(称为CODV Ig形式),所述第二对多肽各自具有单一可变域,其形成第三抗原结合位点(图1A和1B)。

[1087] 第一对多肽(其具有双重可变域)包含具有结构V_{L2}-接头-V_{L1}-接头-免疫球蛋白轻链恒定域的第一多肽,和具有结构V_{H1}-接头-V_{H2}-接头-免疫球蛋白C_{H1}、铰链、C_{H2}和C_{H3}重链恒

定域的第二多肽,产生具有交叉取向的多肽对,其形成两个不同的抗原结合位点:V_{H1}-V_{L1}和V_{H2}-V_{L2}(图1C和1D,参见轻链和重链B)。第二对多肽(其各自具有单一可变域)包含具有结构V_{H3}-免疫球蛋白C_{H1}、铰链、C_{H2}和C_{H3}重链恒定域的第一多肽,以及具有结构V_{L3}-免疫球蛋白轻链恒定域的第二多肽,产生一对多肽,其形成第三抗原结合位点:V_{H3}-V_{L3}(图1C和1D,参见轻链和重链A)。此外,构建三特异性结合蛋白以包括LS突变。另外,构建三特异性结合蛋白从而使得在一个结合蛋白内一个C_{H3}域包括节突变而另一个C_{H3}包括穴突变,以促进重链的异二聚体化(图1)。

[1088] 使用上述用于三价结合蛋白设计的方法,生成了3种三特异性结合蛋白(结合蛋白2、3和24)。这些三特异性结合蛋白通过如下而产生:将分离自(三个)抗体的V_H和V_L域移接到三特异性结合蛋白框架上,所述(三个)抗体靶向HIV-1Env糖蛋白上的3个独特表位,所述(三个)抗体为:MPER Ab(靶向gp41上的MPER表位)、CD4BS Ab“b”(靶向gp120上的CD4结合位点)和针对V1/V2的Ab“a”(靶向gp 120上的V1/V2域)。构建结合蛋白2使得第一对多肽(其形成2个抗原结合位点)靶向HIV-1Env糖蛋白表位MPER和V1/V2,且第二对多肽(其形成单个抗原结合位点)靶向HIV-1Env糖蛋白表位CD4BS(结合蛋白2=MPER x V1/V2/CD4BS)。构建结合蛋白3使得第一对多肽(其形成2个抗原结合位点)靶向HIV-1Env糖蛋白表位V1/V2和MPER,且第二对多肽(其形成单个抗原结合位点)靶向HIV-1Env糖蛋白表位CD4BS(结合蛋白3=V1/V2 x MPER/CD4BS)。构建结合蛋白24使得第一对多肽(其形成2个抗原结合位点)靶向HIV-1Env糖蛋白表位V1/V2和CD4BS,且第二对多肽(其形成单个抗原结合位点)靶向HIV-1Env糖蛋白表位MPER(结合蛋白24=V1/V2 x CD4BS/MPER)。将3种三特异性结合蛋白及其亲本抗体在蛋白A亲和树脂上纯化(图2A和3A),然后通过大小排阻色谱纯化(图2B和3B)以得到适于进一步表征的单体蛋白。所有3种三特异性结合蛋白均是稳定的且以高频率形成单体。

[1089] 为了测试开发靶向两个不同HIV-1Env蛋白表位(而非3个)的结合蛋白的潜在可能,基于上文所述的CODV Ig形式设计了双特异性结合蛋白(参见WO 2012/135345),所述设计使用来自亲本抗体的两个不同的V_H和V_L域来进行,所述亲本抗体与用于生成所述三特异性结合蛋白的是相同的。然而,具有这些特异性可变域的双特异性结合蛋白并未充分纯化为单体,在与对应的三特异性结合蛋白相比时显示出显著增加的聚集体形成(图4A和4B)。

[1090] 然后,测量了纯化的三特异性结合蛋白(及其亲本抗体)对gp41和gp120上的HIV-1Env糖蛋白表位的结合亲和力。首先,通过Biacore测定使用MPER结合肽测量了3种三特异性结合蛋白以及亲本MPER抗体对gp41的结合亲和力(图5)。计算出对MPER抗体的结合亲和力为18.7nM。令人惊奇地,3种三特异性结合蛋白对于MPER结合肽都具有比亲本抗体更高的亲和力(表3),而结合蛋白2具有为MPER抗体约3.1倍高的亲和力(分别为6.05nM对18.7nM)。

[1091] 表3:MPER结合肽的亲和力测量

[1092]

抗体	分析物	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	KA (1/M)	KD (M)	Chi2	MW MPER (kDa)
MPER Ab	Gp41-MPER JPT	5.85E+04	1.09E-03	47.5	5.35E+07	1.87E-08	0.55	5.25
结合蛋白2	Gp41-MPER JPT	1.15E+05	6.97E-04	29.0	1.65E+08	6.05E-09	0.27	2.29
结合蛋白3	Gp41-MPER JPT	4.67E+04	7.79E-04	38.5	6.00E+07	1.67E-08	0.41	5.14
结合蛋白24	Gp41-MPER JPT	6.28E+04	8.06E-04	35.5	7.80E+07	1.28E-08	0.48	5.24

[1093] 类似地,通过Biacore测定来测量了3种三特异性结合蛋白以及亲本CD4BS抗体对gp120上的CD4结合位点的结合亲和力(图6)。所述3种三特异性结合蛋白对于CD4结合位点都具有与亲本抗体相比相似的亲和力(表4)。

[1094] 表4:CD4BS结合位点的亲和力测量

[1095]

抗体	ka(1/Ms)	kd(1/s)	Rmax(RU)	KD(M)	Chi2
CD4BS Ab“b”	2.79E+05	2.32E-04	31.4	8.30E-10	1.17
结合蛋白2	2.31E+05	2.41E-04	34.0	1.04E-09	0.74
结合蛋白3	7.58E+04	2.75E-04	38.2	3.63E-09	0.19
结合蛋白24	1.46E+05	2.52E-04	41.6	1.73E-09	0.38

[1096] 因此,三特异性结合蛋白能够结合两种测试的HIV-1Env糖蛋白上的靶标表位(表5)。此外,全部3种三特异性结合蛋白都以与其亲本抗体近似相等或更高的亲和力结合靶标表位。针对V1/V2的Ab“a”的结合亲和力,以及3种三特异性结合蛋白2、3和24内的针对V1/V2的Ab“a”结合位点无法通过Biacore分析来确定,因为这需要特定的gp120蛋白抗原,其是不可获得的。

[1097] 表5:测试的结合蛋白的结合能力总结

[1098]

样品	结合在gp120上?	结合在gp41上?
MPERAb	否	是
CD4BSAb“b”	是	否
针对V1/V2的Ab“a”	否	否
结合蛋白2	是	是
结合蛋白3	是	是
结合蛋白24	是	是

[1099] 测试了三特异性结合蛋白和亲本抗体的生物物理学特性(表6)。所有测试蛋白均具有相似的稳定性和有限的形成聚集体的倾向。

[1100] 表6:结合蛋白的构象稳定性/聚集

[1101]

样品	DSF T_m(℃)	内在AA Fluo T_m(℃)	SLS于266nm T_{agg}(℃)
MPERAb	69/75	68	71
CD4BS Ab“b”	69	66	68
针对V1/V2的Ab“a”	69	64	67

结合蛋白2	60/70	54	58
结合蛋白3	57/70	55	56
结合蛋白24	56/71	53	54

[1102] 这些实验表明能够构建并有效地纯化靶向HIV-1 Env糖蛋白上3个不同表位的稳定的单体三特异性结合蛋白。此外,所述三特异性结合蛋白保留其结合靶标表位的能力,并具有相较于其亲本抗体相似的或改进的亲和力。最后,所述三特异性结合蛋白具有合适的生物物理学特性,并显示出比对应的双特异性结合蛋白显著更少的聚集。

[1103] 实施例2:结合蛋白的表征

[1104] 由于成功开发了3种具有适当生物物理学特性和结合能力的三特异性结合蛋白(如实施例1所示),开发并测试了21种其他的三特异性结合蛋白。本文所述的实验探索了24种三特异性结合蛋白在体外中和HIV-1的能力,以及这些三特异性结合蛋白的一些在体内的药代动力学特性。

[1105] 用TZM-bl测定法进行了测量中和的中和测定,所述中和作为单轮Env-假型病毒感染后HIV-1 Tat调控的萤火虫荧光素酶(Luc)报告基因表达降低的函数。所述测定如Marcella Sarzotti-Kelsoe等,J.Immunological Methods,409:131-146(2014)中所述进行。多种抗体的中和结果示于表8-10中。

[1106] 方法

[1107] Env-假型病毒的产生

[1108] Env-假型病毒的测定储存物通过用两种质粒共转染而产生于293T/17细胞中,所述质粒为:Env表达质粒和表达除Env之外的完整HIV-1基因组的质粒。这些质粒的共转染产生感染性假病毒颗粒,其能够将Tat基因递送至靶细胞中,但用这些假病毒体的感染本身不能产生感染性的病毒后代。

[1109] 病毒中和测定

[1110] 使用TZM-b 1细胞(也称为JC53BL-13细胞)如前文所述进行了HIV感染的中和(Marcella Sarzotti-Kelsoe等,J.Immunological Methods,409:131-146(2014))。简言之,在TZM-bl细胞(CXCR-4-阳性的HeLa细胞克隆)中用Env-假型化的HIV-1病毒体进行了单轮感染。工程改造TZM-bl细胞以表达CD4和CCR5,并含有整合的用于萤火虫荧光素酶和大肠杆菌β-半乳糖苷酶的报告基因,其处于HIV长末端重复的控制下。在单轮感染后不久,由病毒Tat蛋白(通过假型化的病毒递送)以反式诱导报告基因表达。将荧光素酶活性按相对荧光单位(RLU)进行定量,并在很广范围的数值内与初始接种体中存在的感染性病毒颗粒的数量成正比。测量中和,其作为在施用不同浓度的指定结合蛋白后降低的Tat调控的萤火虫荧光素酶(Luc)报告基因表达的函数。按照蛋白稀释度来鉴定中和效价,在所述稀释度处RLU在减去背景RLU后与病毒对照孔相比降低80%。在96孔板中进行测定用于高通量能力,并且利用充分表征的参考株用于研究之间的统一性。

[1111] 药代动力学(PK)测量

[1112] 将重量为3-6kg的雌性印度恒河猴(rhesus macaques)根据体重随机分配至各组(每组两只恒河猴)并以指定的结合蛋白浓度静脉内注射。在注射前第0天和注射后第30分钟、第6小时、第1天、第2天、第4天、第7天、第14天、第21天和第28天从动物收集血液。用基于RSC3的ELISA测定在来自收集血液的血浆中对各个结合蛋白的血清浓度进行定量。

[1113] 结果

[1114] 按照实施例1中所述生成并纯化了靶向3个独特HIV-1Env糖蛋白表位的21个其他的三特异性结合蛋白。这21个其他的三特异性结合蛋白(结合蛋白1和4-23)通过如下产生:将分离自(数个)抗体的V_H和V_L域移接至三特异性结合蛋白框架上,所述(数个)抗体靶向HIV-1 Env糖蛋白上不同的HIV-1表位,所述(数个)抗体为:抗MPER抗体MPER Ab“a”和MPER Ab“b”(靶向gp41上的MPER表位)、抗CD4BS抗体CD4BS Ab“a”和CD4BS Ab“b”(靶向gp120上的CD4结合位点)、抗V1/V2抗体针对V1/V2的Ab“a”和针对V1/V2的Ab“b”(靶向gp120上的V1/V2域)和抗V3抗体针对V3的Ab(靶向gp120上的V3环)(表7)。

[1115] 表7:三特异性结合蛋白的表位结合位点组合物

[1116]

结合蛋白:	表位结合位点:
1	MPER x针对V1/V2的/CD4BS
2	MPER x针对V1/V2的/CD4BS
3	针对V1/V2的x MPER/CD4BS
4	MPER x针对V1/V2的/CD4BS
5	MPER x针对V3的/CD4BS
6	针对V1/V2的x MPER/CD4BS
7	针对V3的x针对V1/V2的/CD4BS
8	MPER x针对V1/V2的/CD4BS
9	MPER x针对V1/V2的/CD4BS
10	针对V1/V2的x MPER/CD4BS
11	MPER x针对V1/V2的/CD4BS
12	MPER x针对V3的/CD4BS
13	MPER x针对V3的/针对V1/V2的
14	针对V1/V2的x MPER/CD4BS
15	MPER x针对V3的/针对V1/V2的
16	MPER x针对V3的/CD4BS
17	针对V1/V2的x针对V3的/CD4BS
18	针对V3的x MPER/CD4BS
19	针对V3的x针对V1/V2的/MPER
20	针对V3的x针对V1/V2的/CD4BS
21	MPERx CD4BS/针对V1/V2的
22	CD4BS x MPER/针对V1/V2的
23	CD4BS x针对V1/V2的/MPER
24	针对V1/V2的x CD4BS/MPER

[1117] 针对一组208种不同HIV-1Env-假型化病毒测试了5个三特异性结合蛋白(及其亲本抗体)在不同浓度处的病毒中和能力(表8)。用TZM-b1荧光素酶报告基因测定测量了对假型化HIV-1分离株的结合蛋白介导的中和。按照稀释度计算各个结合蛋白的抑制剂量,所述稀释度在感染后引起发光的80%降低(IC_{80})。令人惊奇地,对各个测试三特异性结合蛋白计算出的IC_{80}几何平均数低于亲本抗体,表明这些三特异性结合蛋白中和假型化HIV-1的效力

比其亲本中和抗体更强有力。

[1118] 表8:来自病毒中和测定的IC_{80}测量

[1119]

	结合蛋白:						亲本抗体:				
	15	1	2	19	20	3	MPER Ab	针对 V1/V2 的 Ab “a”	针对 V3 的 Ab	CD4BS Ab “b”	CD4BS Ab “a”
# 病毒	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208
总体对中和的:											
IC_{80}<50 μg/mL	190	202	206	198	206	206	203	151	113	202	183
IC_{80}<10 μg/mL	180	199	206	180	206	206	193	149	109	200	175
IC_{80}<1.0 μg/mL	166	169	191	145	188	186	61	133	98	184	108
IC_{80}<0.1 μg/mL	122	109	136	80	144	123	10	99	72	79	10
IC_{80}<0.01 μg/mL	74	7	70	22	54	47	5	24	26	6	0
%对中和的:											
IC_{80}<50 μg/mL	91	97	99	95	99	99	98	73	54	97	88
IC_{80}<10 μg/mL	87	96	99	87	99	99	93	72	52	96	84
IC_{80}<1.0 μg/mL	80	81	92	70	90	89	29	64	47	88	52
IC_{80}<0.1 μg/mL	59	52	65	38	69	59	5	48	35	38	5
IC_{80}<0.01 μg/mL	36	3	34	11	26	23	2	12	13	3	0
中值 IC_{80}	0.033	0.088	0.026	0.164	0.029	0.045	1.69	0.037	0.054	0.149	0.780
几何平均数	0.033	0.135	0.028	0.199	0.034	0.051	1.34	0.063	0.057	0.144	0.814

[1120] 然后,针对代表10个不同HIV-1进化枝的20种假型化病毒测试了不同浓度处的一大组三特异性结合蛋白(及其亲本抗体)的病毒中和能力(表9)。三特异性结合蛋白针对这20种病毒的感染提供了稳固的保护(表10)。

[1121] 表9:用于病毒中和测定的20种代表性病毒

[1122]

病毒	进化枝
KER2008.12.SG3	A
620345.c1.SG3	AE
DJ263.8.SG3	AG
T266-60.SG3	AG
T278-50.SG3	AG

[1123]

BL01.DG.SG3	B
BR07.DG.SG3	B
CNE57.SG3	B
H086.8.SG3	B
QH0692.42.SG3	B
SS1196.01.SG3	B
CNE21.SG3	BC
6471.V1.C16.SG3	C
CAP210.E8.SG3	C
DU156.12.SG3	C
DU422.01.SG3	C
TV1.29.SG3	C
ZM106.9.SG3	C
3817.v2.c59.SG3	CD
X2088.c9.SG3	G

[1124] 表10:来自20个代表性病毒的病毒中和测定的IC_{80}测量

[1125]

		总的对中和的		%对中和的			
	#病毒	IC_{80} <50 μg/mL	IC_{80} <1 μg/mL	IC_{80}<50 μg/mL	IC_{80} <1 μg/mL	中值 IC_{80}	几何平均数
结合蛋白 4	20	17	11	85	55	0.474	0.398
结合蛋白 5	20	14	11	70	55	0.199	0.324
结合蛋白 6	20	16	9	80	45	0.453	0.449
结合蛋白 7	20	16	9	80	45	0.523	0.312
结合蛋白 8	20	17	12	85	60	0.578	0.488
结合蛋白 9	20	14	9	70	45	0.836	0.531
结合蛋白 10	20	16	12	80	60	0.222	0.173
结合蛋白 11	20	18	15	90	75	0.310	0.181
结合蛋白 12	20	17	12	85	60	0.526	0.566
结合蛋白 13	20	19	12	95	60	0.202	0.189
结合蛋白 14	20	17	15	85	75	0.208	0.088
结合蛋白 15	20	17	10	85	50	0.345	0.378
结合蛋白 16	20	18	11	90	55	0.228	0.314
结合蛋白 17	20	17	12	85	60	0.086	0.180
结合蛋白 18	20	15	10	75	50	0.536	0.501
结合蛋白 19	20	18	11	90	55	0.563	0.538
结合蛋白 20	20	18	14	90	70	0.224	0.229

[1126]

结合蛋白 21	20	15	9	75	45	0.627	0.501
结合蛋白 2	20	18	13	90	65	0.375	0.222
结合蛋白 22	20	13	8	65	40	0.856	0.634
结合蛋白 23	20	17	6	85	30	1.930	1.129
结合蛋白 3	20	18	12	90	60	0.469	0.287
结合蛋白 24	20	16	7	80	35	2.130	1.054
MPER Ab “a”	20	16	8	80	40	1.007	0.981
MPER Ab “b”	20	16	16	80	80	0.071	0.024
CD4BS Ab “b”	20	15	9	75	45	0.181	0.399
针对 V1/V2 的 Ab “a”	20	11	9	55	45	0.060	0.094
针对 V3 的 Ab	20	12	10	60	50	0.183	0.136
CD4BS Ab “a”	20	10	1	50	5	1.530	1.811
针对 V1/V2 的 Ab “b”	20	9	9	45	45	0.051	0.039

[1127] 最终,在恒河猴中测试了一个亚组的三特异性结合蛋白和亲本抗体的药代动力学(PK)特征。简言之,将10或20mg/kg的蛋白静脉内注射至雌性恒河猴中,并对来自注射前取得的血液样品的血浆进行ELISA测定,并对来自注射后许多时间点(直至42天)处取得的血液样品的血浆进行ELISA测定(图7)。所有的三特异性结合蛋白都能在IV施用后至少14天检测到,其中结合蛋白1在注射后至少35天仍是可检测到的,说明结合蛋白在体内是稳定的。

[1128] 总而言之,这项数据说明可以构建广泛的中和性三特异性结合蛋白,其靶向HIV-1Env糖蛋白上的3个独特表位。这些结合蛋白显示出相较于亲本中和抗体相似的或增加的效力/大幅改进的中和能力(幅度)。此外,这些三特异性结合蛋白表现为在体内是充分耐受的。不愿受理论的束缚,广泛的针对HIV上多个表位的中和性三特异性结合蛋白的开发可以得到相对于单特异性或双特异性抗体改进的抗病毒治疗,而HIV病毒颗粒对中和性三特异性结合蛋白上的所有3个抗原结合位点有抗性的可能性比分别对单特异性或双特异性中和抗体上的单一或双抗原结合位点有抗性的可能性更低。

[1129] 实施例3:T细胞衔接体的表征

[1130] 如上文所述,Env表达于HIV感染的细胞表面上。因此,Env可以充当抗体靶标来鉴定感染的细胞,并诱导抗体依赖性细胞介导的胞毒作用(ADCC)和补体依赖性胞毒作用(CDC),导致潜伏病毒库的减少。本文所述的研究探索了新的三特异性结合蛋白(称为“T细胞衔接体”)的开发,所述三特异性结合蛋白含有3个抗原结合位点,其靶向3个不同的抗原(HIV-1Env糖蛋白、CD3和CD28)。这些新蛋白不仅包括来自中和抗体的抗原结合位点,还包括结合效应T细胞的能力,将其带至极为接近感染的靶细胞,从而诱导HIV感染细胞的裂解。

[1131] 方法

[1132] T细胞衔接体的结合特性

[1133] 通过ELISA测定来测量了T细胞衔接体的结合特性,其通过使用辣根过氧化物酶缀合的抗Fab探针来检测结合至用gp120的CD3、CD28、或表面重塑稳定化核心3(RSC3)蛋白涂覆的ELISA平板表面的T细胞衔接体来进行。来自Cambridge Biologics,MA,USA的人CD3ge-hIgG4(KIH)(目录号:03-01-0051);来自Cambridge Biologics,MA,USA的人CD28-hIgG4(目录号:03-01-0303)。

[1134] T细胞激活测定

[1135] 按照如下来测量CD4和CD8 T细胞激活:从获取自未处理的(naïve)供体(NIH血库)的血沉棕黄层(buffy coat)用磁珠(Miltenyi Biotec)富集外周血单核细胞(PBMC)。将这些细胞与未感染的或HIV-1感染的CEM细胞在增加浓度(0.01-1.0μg/mL)的结合蛋白及布雷菲德菌素A(brefeldin A)存在下共培养14-16小时。然后将细胞针对T细胞标志物(CD3、CD4和CD8)和激活标志物(CD25和CD69)的表面表达进行染色,然后用荧光缀合的抗体(BD Biosciences,eBiosciences,Biolegend)对细胞因子(IFN-γ、TNF-α和IL-2)进行细胞内染色。表达各细胞因子或激活标志物的CD4和CD8 T细胞的数量通过如下来确定:在LSRII流式细胞仪上运行样品并用Flowjo软件(Treeestar)分析数据。

[1136] CD3下调

[1137] 通过用非竞争性小鼠抗人CD3抗体对激活的PBMC进行染色,来测量由T细胞衔接体导致的T细胞激活后的CD3下调,并用流式细胞术来定量。

[1138] 细胞毒性测定

[1139] T细胞衔接体对CEM-BaL、ACH2和J1.1细胞的细胞毒性通过流式细胞术按照如下进行监测:从NIH AIDS Reagent Program获取潜伏细胞系(ACH2、J1.1、OM10)。这些细胞的激活通过如下来进行:在TNF-α(10ng/mL)的存在或不存在下培养细胞14-16小时。通过确定细胞表面HIV包膜糖蛋白的表达来测量激活,所述确定通过流式细胞术用缀合有别藻蓝蛋白的抗HIV Env抗体(2G12)来进行。用膜染料PKH-26(Sigma)来标记CEM-IIIb、ACH2、J1.1和OM10细胞并将所述细胞用作细胞毒性测定中的靶细胞。将这些带标记的靶细胞与作为效应细胞的富集的人T细胞以10:1的E:T比率在增加量的结合蛋白存在下共培养14-16小时。通过如下来确定靶细胞中细胞裂解的程度:用活/死细胞标志物(Life technologies)染色并测量带标记的靶细胞群体中死细胞的数量,所述测量通过在LSRII流式细胞仪上运行所述样品然后用Flowjo软件(Treestar)分析来进行。

[1140] 结果

[1141] 探索了开发具有抗原结合位点的T细胞衔接体的能力,所述抗原结合位点靶向T细胞表面蛋白和HIV-1上的中和表位二者。构建了这样的T细胞衔接体,其含有靶向两个不同T细胞表面受体(CD3和CD28)的两个抗原结合位点,以及靶向HIV-1Env糖蛋白的第三抗原结合位点(图8A和8B)。此外,构建T细胞衔接体以包括LS突变。此外,构建T细胞衔接体从而使得在一个结合蛋白内,一个C_{H3}域包括节突变而另一个C_{H3}域包括穴突变,以促进重链的异二聚体化(图8A和8B)。

[1142] 使用该技术,构建两个T细胞衔接体,其靶向T细胞表面蛋白和HIV-1Env糖蛋白二者(结合蛋白32和CD3 x CD28/CD4BS“b”Ab)。这两个T细胞衔接体通过如下来生成:将分离自亲本抗体(靶向T细胞表面蛋白CD3和CD28)和抗HIV-1抗体CD4BS Ab“b”(靶向gp120上的CD4结合位点)的V_H和V_L域移接至三特异性结合蛋白上。构建结合蛋白32从而使第一对多肽(其形成2个抗原结合位点)靶向T细胞表面受体CD28和CD3,而第二对多肽(其形成单个抗原结合位点)靶向HIV-1抗原CD4BS(结合蛋白32=CD28 x CD3/CD4BS)。构建CD3 x CD28/CD4BS“b”Ab三特异性结合蛋白从而使第一对多肽(其形成2个抗原结合位点)靶向T细胞表面受体CD3和CD28,且第二对多肽(其形成单个抗原结合位点)靶向HIV-1抗原CD4BS(表11)。

[1143] 表11:T细胞衔接体的形式

[1144]

形式	构建体名称	第1臂抗原	第2臂抗原	第3臂抗原
T细胞衔接体，三特异性	CD3 x CD28 / CD4BS Ab “b”	CD4BS	CD3	CD28
T细胞衔接体，三特异性	结合蛋白32	CD4BS	CD28	CD3

[1145]

单特异性	CD4BS IgG4	CD4BS	CD4BS	-

[1146] 2个T细胞衔接体结合其3个靶标抗原的每一个的能力通过ELISA测定来测试。所述T细胞衔接体能够以T细胞衔接体的双特异性臂中的CD3和CD28抗原结合位点按任一方向来结合CD3和CD28 T细胞表面蛋白二者(即CD3 x CD28针对CD3 x CD28/CD4BS Ab“b”或CD28 x CD3针对结合蛋白32)。两个T细胞衔接体均能够结合至gp120(如使用HIV-1RSC3蛋白(一种缺乏V1、V2和V3可变区的gp120变体)所测得的)(图9)。

[1147] 然后测试两种T细胞衔接体对T细胞活性的效果。T细胞衔接体与单核细胞的温育揭示了T细胞衔接体诱导稳固的CD8+T细胞激活(图10)。类似地,T细胞衔接体能够单独在PBMC或在与HIV-1感染的T细胞系CEM-NKr细胞或CEM-BaL细胞任一者一起温育的PBMC上诱导显著的$CD4^+$T细胞激活(图11)。此外,两种T细胞衔接体均降低CD3的在激活的T细胞上的细胞表面表达(图12)。

[1148] 最终,测试了T细胞衔接体诱导HIV感染的细胞裂解的能力。将T细胞衔接体(及靶向CD3和HIV抗原的阳性和阴性对照双特异性结合蛋白)与HIV-1感染的T细胞系CEM-BaL细胞一起温育。将T细胞衔接体与感染的细胞一起温育在广范围的浓度诱导了稳固的细胞裂解(图13A)。同样地,对这些T细胞衔接体的温育诱导潜伏感染的T细胞系ACH2细胞(图13B)及J1.1细胞(图13C)的裂解。令人惊奇地,所述T细胞衔接体显示出与双特异性结合蛋白相比相当的或更佳的针对慢性或潜伏HIV感染的细胞系的细胞毒性活性。

[1149] 总而言之,本文所述的新的T细胞衔接体保留了来自其亲本抗体的结合其在HIV感染的细胞上HIV-1Env糖蛋白gp120上的靶标抗原的能力,以及结合细胞表面暴露的T细胞蛋白CD3和CD28的能力。T细胞衔接体诱导稳固的$CD4^+$和$CD8^+$T细胞激活,并减弱CD3表面表达。最终,这些T细胞衔接体诱导HIV-1感染的T细胞的显著裂解。不愿受理论束缚,通过HIV/AIDS患者中的T细胞衔接而减少/清除潜伏病毒库,这些T细胞衔接体可能为抗病毒治疗提供新的策略。

[1150] 虽然本发明包括了多种实施方案,应当理解对本领域技术人员可以出现变化和修饰。因此,意欲所附的权利要求书涵盖所有的此类等同变化,其落在本发明的范围内。此外,本文所用的章节标题仅出于组织的目的,而不应理解为对所述主题进行限制。

[1151] 除非清楚的相反指示外,本文所述的各个实施方案可以与任何其他一个或多个实施方案进行组合。具体而言,除非清楚的相反指示外,指示为优选的或有利的任何特征或实施方案可以与指示为优选的或有利的任何其他一个或多个特征或一个或多个实施方案进行组合。

[1152] 本申请引用的所有文献通过提述明确并入本文。

[1153] 综上所述,本申请包括但不限于以下各项:

[1154] 1.一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,该3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[1155] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

[1156] 第二多肽链包含如下式表示的结构:

[1157] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

[1158] 第三多肽链包含如下式表示的结构:

[1159] V_{H3}-C_{H1} [III];

[1160] 第四多肽链包含如下式表示的结构:

[1161] V_{L3}-C_L [IV];

[1162] 其中

[1163] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[1164] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[1165] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[1166] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[1167] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[1168] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[1169] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[1170] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[1171] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[1172] 且其中该式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[1173] 2.一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,该3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[1174] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[1175] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[1176] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]

[1177] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[1178] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]

[1179] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[1180] V_{L3}-C_L [IV]

[1181] 其中:

[1182] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[1183] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[1184] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[1185] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[1186] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[1187] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[1188] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[1189] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[1190] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[1191] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[1192] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[1193] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[1194] 且其中该式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[1195] 3.项1或2的结合蛋白,其中该一个或多个HIV靶蛋白选自下组:糖蛋白120、糖蛋白41和糖蛋白160。

[1196] 4.项1或2的结合蛋白,其中该结合蛋白是三特异性的且能够特异性结合单个HIV靶蛋白上的3个不同表位。

[1197] 5.项1或2的结合蛋白,其中该结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合第一HIV靶蛋白上的2个不同表位以及第二HIV靶蛋白上的1个表位,其中该第一和第二HIV靶蛋白是不同的。

[1198] 6.项1或2的结合蛋白,其中该结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合3个不同的抗原靶标。

[1199] 7.项1或2的结合蛋白,其中该结合蛋白能够抑制该一个或多个HIV靶蛋白的功能。

[1200] 8.项1-7任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列。

[1201] 9.项1-7任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[1202] 10.项1-9任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[1203] 11.项1-10任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列。

[1204] 12.项1-10任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[1205] 13.项1-12任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[1206] 14.项1-13任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列。

[1207] 15.项1-13任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、

519、520和521。

[1208] 16.项1-15任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520和521。

[1209] 17.项1-16任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列。

[1210] 18.项1-16任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[1211] 19.项1-18任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[1212] 20.项1-19任一项的结合蛋白,其中该V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列。

[1213] 21.项1-19任一项的结合蛋白,其中V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[1214] 22.项1-21任一项的结合蛋白,其中V_{H2}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[1215] 23.项1-22任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列。

[1216] 24.项1-22任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[1217] 25.项1-24任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507和508。

[1218] 26.项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:500的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:501的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:274的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:275的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:276的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:277的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:266的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:267的序列的CDR-L2;和含有SEQ ID NO:268的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:254的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:255的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:256的序列的CDR-H3;V_{H2}

包含:含有SEQ ID NO:257的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:258的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:259的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:248的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:497的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:250的序列的CDR-H3。

[1219] 27.项1-25任一项的结合蛋白,其中V_L1包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:518的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:519的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:512的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:504的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:506的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:502的重链可变域序列。

[1220] 28.项1-27任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含含有SEQ ID NO:518的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:519的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:512的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:504的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:506的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:502的序列的重链可变域。

[1221] 29.项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:500的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:501的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:274的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:275的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:276的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:277的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:254的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:255的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:256的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:257的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:258的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:259的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。

[1222] 30.项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:518的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:519的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:504的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:506的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。

[1223] 31.项1-25和29-30任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含含有SEQ ID NO:518的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:519的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:504的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:506的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。

[1224] 32.项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:275的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:276的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:277的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:500的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:501的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:

274的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:257的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:258的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:259的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:254的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:255的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:256的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。

[1225] 33.项1-25任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:519的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:518的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:506的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:504的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。

[1226] 34.项1-25和32-33任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含含有SEQ ID NO:519的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:518的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:506的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:504的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。

[1227] 35.项1的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,该Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[1228] 36.项1的结合蛋白,其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,该Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[1229] 37.项1的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W;且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[1230] 38.项1的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W。

[1231] 39.项1的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;

其中该第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为M428L和N434S。

[1232] 40.项2的结合蛋白,其中该第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W;且其中该第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[1233] 41.项2的结合蛋白,其中该第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中该第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W。

[1234] 42.项2的结合蛋白,其中该第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为M428L和N434S。

[1235] 43.项1或项2的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。

[1236] 44.项1或项2的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。

[1237] 45.项1-44任一项的结合蛋白,其中L_1包含Asp-Lys-Thr-His-Thr(SEQ ID NO:525)。

[1238] 46.一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[1239] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[1240] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[1241] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[1242] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[1243] V_{H3}-C_{H1} [III]

[1244] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[1245] V_{L3}-C_L [IV]

[1246] 其中:

[1247] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[1248] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[1249] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[1250] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[1251] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[1252] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[1253] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[1254] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[1255] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[1256] 其中该式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[1257] 其中:

[1258] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[1259] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,该可变域包含SEQ ID NO:266-283任一项中所示的氨基酸序列;且

[1260] 其中:

[1261] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[1262] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,该可变域包含SEQ ID NO:248-265任一项中所示的氨基酸序列。

[1263] 47.一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[1264] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[1265] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[1266] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]

[1267] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[1268] V_{H3}-C_{H1H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]

[1269] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[1270] V_{L3}-C_L [IV]

[1271] 其中:

[1272] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[1273] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[1274] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[1275] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[1276] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[1277] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[1278] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[1279] C_{H1}是免疫球蛋白C_H1重链恒定域;

[1280] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[1281] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[1282] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[1283] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[1284] 其中该式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[1285] 其中:

[1286] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:2、4、10、12、18、20、26、28、34、36、42、44、50、52、58、60、66、68、74、76、82、84、90、92、98、100、106、108、114、116、122、124、130、

132、138、140、146、148、154、156、162、164、170、172、178、180、186、188、194、196、202、204、210、212、218、220、226、228、233、235、241、243任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[1287] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,该可变域包含SEQ ID NO:266-283任一项中所示的氨基酸序列;且

[1288] 其中:

[1289] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:1、3、9、11、17、10、25、27、33、35、41、43、49、51、57、59、65、67、73、75、81、83、89、91、97、99、105、107、113、115、121、123、129、131、137、139、145、147、153、155、161、163、169、171、177、179、185、187、193、195、201、203、209、211、217、219、225、227、232、234、240、242任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[1290] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,该可变域包含SEQ ID NO:248-265任一项中所示的氨基酸序列。

[1291] 48.项46的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,该Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[1292] 49.项46的结合蛋白,其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,该Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[1293] 50.项46的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W;且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[1294] 51.项46的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W。

[1295] 52.项46的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中该第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为M428L和N434S。

[1296] 53.项47的结合蛋白,其中该第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W;且其中该第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[1297] 54.项47的结合蛋白,其中该第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、

368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中该第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W。

[1298] 55.项47的结合蛋白,其中该第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为M428L和N434S。

[1299] 56.项46或项47的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。

[1300] 57.项46或项47的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。

[1301] 58.项46-57任一项的结合蛋白,其中L_1包含Asp-Lys-Thr-His-Thr(SEQ ID NO:525)。

[1302] 59.一种结合蛋白,其包含第一多肽链、第二多肽链、第三多肽链和第四多肽链,其中:

[1303] (a)该第一多肽链包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列或与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列或与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列或与SEQ ID NO:1的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列或与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1304] (b)该第一多肽链包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列或与SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列或与SEQ ID NO:11的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列或与SEQ ID NO:9的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列或与SEQ ID NO:10的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1305] (c)该第一多肽链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列或与SEQ ID NO:20的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列或与SEQ ID NO:19的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列或与SEQ ID NO:17的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列或与SEQ ID NO:18的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1306] (d)该第一多肽链包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列或与SEQ ID NO:28的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列或与SEQ ID NO:27的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列或与SEQ ID NO:25的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列或与SEQ ID NO:26的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1307] (e)该第一多肽链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列或与SEQ ID NO:36的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列或与SEQ ID NO:35的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列或与SEQ ID NO:33的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列或与SEQ ID NO:34的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1308] (f)该第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或与SEQ ID NO:44的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列或与SEQ ID NO:43的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列或与SEQ ID NO:41的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列或与SEQ ID NO:42的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1309] (g)该第一多肽链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列或与SEQ ID NO:52的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列或与SEQ ID NO:51的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列或与SEQ ID NO:49的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列或与SEQ ID NO:50的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1310] (h)该第一多肽链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列或与SEQ ID NO:60的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列或与SEQ ID NO:59的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列或与SEQ ID NO:57的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列或与SEQ ID NO:58的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1311] (i)该第一多肽链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列或与SEQ ID NO:68的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列或与SEQ ID NO:67的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列或与SEQ ID NO:65的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列或与SEQ ID NO:66的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1312] (j)该第一多肽链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列或与SEQ ID NO:76的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列或与SEQ ID NO:75的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列或与SEQ ID NO:73的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列或与SEQ ID NO:74的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1313] (k)该第一多肽链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列或与SEQ ID NO:84的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列或与SEQ ID NO:83的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列或与SEQ ID NO:81的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列或与SEQ ID NO:82的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1314] (l)该第一多肽链包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列或与SEQ ID NO:92的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列或与SEQ ID NO:91的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列或与SEQ ID NO:89的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列或与SEQ ID NO:90的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1315] (m)第一多肽链包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列或与SEQ ID NO:100的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列或与SEQ ID NO:99的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列或与SEQ ID NO:97的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含

SEQ ID NO:98的氨基酸序列或与SEQ ID NO:98的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[1316] (n)该第一多肽包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列或与SEQ ID NO:108的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列或与SEQ ID NO:107的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列或与SEQ ID NO:105的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列或与SEQ ID NO:106的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[1317] (o)该第一多肽链包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列或与SEQ ID NO:116的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列或与SEQ ID NO:115的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列或与SEQ ID NO:113的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列或与SEQ ID NO:114的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[1318] (p)该第一多肽链包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列或与SEQ ID NO:124的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列或与SEQ ID NO:123的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列或与SEQ ID NO:121的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列或与SEQ ID NO:122的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[1319] (q)该第一多肽链包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列或与SEQ ID NO:132的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列或与SEQ ID NO:131的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列或与SEQ ID NO:129的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列或与SEQ ID NO:130的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[1320] (r)该第一多肽链包含SEQ ID NO:140的氨基酸序列或与SEQ ID NO:140的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列或与SEQ ID NO:139的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列或与SEQ ID NO:137的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列或与SEQ ID NO:138的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[1321] (s)该第一多肽链包含SEQ ID NO:148的氨基酸序列或与SEQ ID NO:148的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列或与SEQ ID NO:147的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:145的氨基酸序列或与SEQ ID NO:145的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:146的氨基酸序列或与SEQ ID NO:146的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列；

[1322] (t)该第一多肽链包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列或与SEQ ID NO:156的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列或与SEQ

ID NO:155的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列或与SEQ ID NO:153的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:154的氨基酸序列或与SEQ ID NO:154的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1323] (u)该第一多肽链包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列或与SEQ ID NO:164的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列或与SEQ ID NO:163的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列或与SEQ ID NO:161的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列或与SEQ ID NO:162的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1324] (v)该第一多肽链包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列或与SEQ ID NO:172的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列或与SEQ ID NO:171的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列或与SEQ ID NO:169的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:170的氨基酸序列或与SEQ ID NO:170的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1325] (w)该第一多肽链包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列或与SEQ ID NO:180的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列或与SEQ ID NO:179的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列或与SEQ ID NO:177的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列或与SEQ ID NO:178的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1326] (x)该第一多肽链包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列或与SEQ ID NO:188的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列或与SEQ ID NO:187的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列或与SEQ ID NO:185的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列或与SEQ ID NO:186的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1327] (y)该第一多肽链包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列或与SEQ ID NO:196的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列或与SEQ ID NO:195的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:193的氨基酸序列或与SEQ ID NO:193的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:194的氨基酸序列或与SEQ ID NO:194的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1328] (z)该第一多肽链包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列或与SEQ ID NO:204的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列或与SEQ ID NO:203的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:201的氨基酸序列或与SEQ ID NO:201的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列或与SEQ ID NO:202的氨基酸序列至少95％相同的氨

基酸序列;

[1329] (aa)该第一多肽链包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列或与SEQ ID NO:212的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:211的氨基酸序列或与SEQ ID NO:211的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:209的氨基酸序列或与SEQ ID NO:209的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:210的氨基酸序列或与SEQ ID NO:210的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1330] (bb)该第一多肽链包含SEQ ID NO:220的氨基酸序列或与SEQ ID NO:220的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:219的氨基酸序列或与SEQ ID NO:219的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列或与SEQ ID NO:217的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列或与SEQ ID NO:218的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1331] (cc)该第一多肽链包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列或与SEQ ID NO:228的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列或与SEQ ID NO:227的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列或与SEQ ID NO:225的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列或与SEQ ID NO:226的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1332] (dd)该第一多肽链包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列或与SEQ ID NO:235的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列或与SEQ ID NO:234的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列或与SEQ ID NO:232的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列或与SEQ ID NO:233的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;或

[1333] (ee)该第一多肽链包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列或与SEQ ID NO:243的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列或与SEQ ID NO:242的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列或与SEQ ID NO:240的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列或与SEQ ID NO:241的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[1334] 60.一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,该3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白和一个或多个T细胞靶蛋白,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[1335] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I];

[1336] 第二多肽链包含如下式表示的结构:

[1337] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II];

[1338] 第三多肽链包含如下式表示的结构:

[1339] V_{H3}-C_{H1} [III];

[1340] 且第四多肽链包含如下式表示的结构：

[1341] V_{L3}-C_L [IV]；

[1342] 其中

[1343] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域；

[1344] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域；

[1345] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域；

[1346] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域；

[1347] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域；

[1348] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域；

[1349] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域；

[1350] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域；且

[1351] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头；

[1352] 且其中该式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[1353] 61.一种结合蛋白，其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链，该3个抗原结合位点特异性结合一个或多个HIV靶蛋白和一个或多个T细胞靶蛋白，其中第一多肽链包含如下式表示的结构：

[1354] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]；

[1355] 第二多肽链包含如下式表示的结构：

[1356] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]；

[1357] 第三多肽链包含如下式表示的结构：

[1358] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]；

[1359] 且第四多肽链包含如下式表示的结构：

[1360] V_{L3}-C_L [IV]；

[1361] 其中

[1362] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域；

[1363] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域；

[1364] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域；

[1365] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域；

[1366] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域；

[1367] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域；

[1368] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域；

[1369] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域；

[1370] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域；

[1371] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域；

[1372] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区；且

[1373] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头；

[1374] 且其中该式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对。

[1375] 62.项60或项61的结合蛋白，其中该一个或多个HIV靶蛋白选自下组：糖蛋白120、糖蛋白41和糖蛋白160。

[1376] 63.项60或项61的结合蛋白,其中该一个或多个T细胞靶蛋白是CD3或CD28。

[1377] 64.项60或项61的结合蛋白,其中该结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合HIV靶蛋白和单个T细胞靶蛋白上的两个不同的表位。

[1378] 65.项60或项61的结合蛋白,其中该结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合HIV靶蛋白和两个不同的T细胞靶蛋白。

[1379] 66.项60或项61的结合蛋白,其中该结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合T细胞靶蛋白和单个HIV靶蛋白上的两个不同的表位。

[1380] 67.项60或项61的结合蛋白,其中该结合蛋白是三特异性的,且能够特异性结合T细胞靶蛋白和两个不同的HIV靶蛋白。

[1381] 68.项60或项61的结合蛋白,其中该第一和第二多肽链形成两个抗原结合位点,其特异性靶向两个T细胞靶蛋白,且该第三和第四多肽链形成抗原结合位点,其特异性结合HIV靶蛋白。

[1382] 69.项60-68任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列;分别包含SEQ ID NO:488、489和490中所示序列;分别包含SEQ ID NO:491、492和493中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:494、495和496中所示序列。

[1383] 70.项60-68任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[1384] 71.项60-70任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[1385] 72.项60-71任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列;分别包含SEQ ID NO:488、489和490中所示序列;分别包含SEQ ID NO:491、492和493中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:494、495和496中所示序列。

[1386] 73.项60-71任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[1387] 74.项60-73任一项的结合蛋白,其中V_{L2}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[1388] 75.项60-74任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含SEQ ID NO:266、267和268中所示序列;分别包含SEQ ID NO:269、270和271中所示序列;分别包含SEQ ID NO:500、501和274中所示序列;分别包含SEQ ID NO:275、276和277中所示序列;分别包含SEQ ID NO:281、282和283中所示序列;分别包含SEQ ID NO:278、279和280中所示序列;分别包含SEQ ID NO:488、489和490中所示序列;分别包含SEQ ID NO:491、492和

493中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:494、495和496中所示序列。

[1389] 76.项60-74任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[1390] 77.项60-76任一项的结合蛋白,其中V_{L3}包含轻链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523和524。

[1391] 78.项60-77任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列;分别包含SEQ ID NO:479、480和481中所示序列;分别包含SEQ ID NO:482、483和484中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:485、486和487中所示序列。

[1392] 79.项60-77任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[1393] 80.项60-79任一项的结合蛋白,其中V_{H1}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[1394] 81.项60-80任一项的结合蛋白,其中V_{H2}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列;分别包含SEQ ID NO:479、480和481中所示序列;分别包含SEQ ID NO:482、483和484中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:485、486和487中所示序列。

[1395] 82.项60-80任一项的结合蛋白,其中V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[1396] 83.项60-82任一项的结合蛋白,其中V_{H2}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[1397] 84.项60-83任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含SEQ ID NO:248、497和250中所示序列;分别包含SEQ ID NO:251、252和253中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和256中所示序列;分别包含SEQ ID NO:254、255和498中所示序列;分别包含SEQ ID NO:257、258和259中所示序列;分别包含SEQ ID NO:263、264和265中所示序列;分别包含SEQ ID NO:499、261和262中所示序列;分别包含SEQ ID NO:479、480和481中所示序列;分别包含SEQ ID NO:482、483和484中所示序列;或分别包含SEQ ID NO:485、486和487中所示序列。

[1398] 85.项60-83任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、

509、510和511。

[1399] 86.项60-85任一项的结合蛋白,其中V_{H3}包含重链可变域,其包含序列,该序列选自下组:SEQ ID NO:502、503、504、505、506、507、508、509、510和511。

[1400] 87.项60-86任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:488的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:489的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:490的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:494的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:495的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:496的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:479的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:480的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:481的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:485的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:486的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:487的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。

[1401] 88.项60-86任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:522的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:524的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:509的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:511的重链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。

[1402] 89.项60-88任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含含有SEQ ID NO:522的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:524的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:509的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:511的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。

[1403] 90.项60-86任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含:含有SEQ ID NO:494的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:495的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:496的序列的CDR-L3;V_{L2}包含:含有SEQ ID NO:488的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:489的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:490的序列的CDR-L3;V_{L3}包含:含有SEQ ID NO:269的序列的CDR-L1,含有SEQ ID NO:270的序列的CDR-L2,和含有SEQ ID NO:271的序列的CDR-L3;V_{H1}包含:含有SEQ ID NO:485的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:486的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:487的序列的CDR-H3;V_{H2}包含:含有SEQ ID NO:479的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:480的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:481的序列的CDR-H3;且V_{H3}包含:含有SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1,含有SEQ ID NO:252的序列的CDR-H2,和含有SEQ ID NO:253的序列的CDR-H3。

[1404] 91.项60-86任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:524的轻链可变域序列;V_{L2}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:522的轻链可变域序列;V_{L3}包含轻链可变域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,该轻链可变域包含SEQ ID NO:513的轻链可变域序列;V_{H1}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:511的重链可变域序列;V_{H2}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:509的重

链可变域序列;且V_{H3}包含重链可变域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,该重链可变域包含SEQ ID NO:503的重链可变域序列。

[1405] 92.项60-86和90-91任一项的结合蛋白,其中V_{L1}包含含有SEQ ID NO:524的序列的轻链可变域;V_{L2}包含含有SEQ ID NO:522的序列的轻链可变域;V_{L3}包含含有SEQ ID NO:513的序列的轻链可变域;V_{H1}包含含有SEQ ID NO:511的序列的重链可变域;V_{H2}包含含有SEQ ID NO:509的序列的重链可变域;且V_{H3}包含含有SEQ ID NO:503的序列的重链可变域。

[1406] 93.项60的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,该Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[1407] 94.项60的结合蛋白,其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,该Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[1408] 95.项60的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W;且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[1409] 96.项60的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W。

[1410] 97.项60的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中该第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为M428L和N434S。

[1411] 98.项61的结合蛋白,其中该第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W;且其中该第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[1412] 99.项61的结合蛋白,其中该第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中该第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W。

[1413] 100.项61的结合蛋白,其中该第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为M428L和

N434S。

[1414] 101.项60或项61的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。

[1415] 102.项60或项61的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。

[1416] 103.项60-102任一项的结合蛋白,其中L_1是Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ ID NO:299)。

[1417] 104.一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[1418] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[1419] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[1420] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1} [II]

[1421] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[1422] V_{H3}-C_{H1} [III]

[1423] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[1424] V_{L3}-C_L [IV]

[1425] 其中:

[1426] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[1427] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[1428] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[1429] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[1430] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[1431] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[1432] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[1433] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;且

[1434] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[1435] 其中该式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[1436] 其中:

[1437] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473中任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[1438] (b)V_{L1}、μ_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,该可变域包含SEQ ID NO:266-271、275-277、488-496任一项中所示的氨基酸序列;且

[1439] 其中:

[1440] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472中任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[1441] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,该可变域包含SEQ ID NO:248-253、257-259、479-487任一项中所示的氨基酸序列。

[1442] 105.一种结合蛋白,其包含形成3个抗原结合位点的4条多肽链,其中第一多肽链包含如下式表示的结构:

[1443] V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L [I]

[1444] 且第二多肽链包含如下式表示的结构:

[1445] V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [II]

[1446] 且第三多肽链包含如下式表示的结构:

[1447] V_{H3}-C_{H1}-铰链-C_{H2}-C_{H3} [III]

[1448] 且第四多肽链包含如下式表示的结构:

[1449] V_{L3}-C_L [IV]

[1450] 其中:

[1451] V_{L1}是第一免疫球蛋白轻链可变域;

[1452] V_{L2}是第二免疫球蛋白轻链可变域;

[1453] V_{L3}是第三免疫球蛋白轻链可变域;

[1454] V_{H1}是第一免疫球蛋白重链可变域;

[1455] V_{H2}是第二免疫球蛋白重链可变域;

[1456] V_{H3}是第三免疫球蛋白重链可变域;

[1457] C_L是免疫球蛋白轻链恒定域;

[1458] C_{H1}是免疫球蛋白C_{H1}重链恒定域;

[1459] C_{H2}是免疫球蛋白C_{H2}重链恒定域;

[1460] C_{H3}是免疫球蛋白C_{H3}重链恒定域;

[1461] 铰链是连接C_{H1}和C_{H2}域的免疫球蛋白铰链区;且

[1462] L_1、L_2、L_3和L_4是氨基酸接头;

[1463] 其中该式I的多肽和式II的多肽形成交叉轻链-重链对;

[1464] 其中:

[1465] (a)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:303、305、311、313、319、321、327、329、335、337、343、345、351、353、359、361、367、369、375、377、383、385、391、393、399、401、407、409、415、417、423、425、431、433、439、441、447、449、455、457、463、465、471、473中任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[1466] (b)V_{L1}、V_{L2}和V_{L3}各自独立地包含可变域的轻链互补决定区,该可变域包含SEQ ID NO:266-271、275-277、488-496任一项中所示的氨基酸序列;且

[1467] 其中:

[1468] (a)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地是衍生自SEQ ID NO:302、304、310、312、318、320、326、328、334、336、342、344、350、352、358、360、366、368、374、376、382、384、390、392、398、400、406、408、414、416、422、424、430、432、438、440、446、448、454、456、462、464、470、472中任一项所示氨基酸序列的可变域;或

[1469] (b)V_{H1}、V_{H2}和V_{H3}各自独立地包含可变域的重链互补决定区,该可变域包含SEQ ID NO:248-253、257-259、479-487任一项中所示的氨基酸序列。

[1470] 106.项104的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,该Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[1471] 107.项104的结合蛋白,其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的Fc区,该Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域。

[1472] 108.项104的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第一Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W;且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第二Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[1473] 109.项104的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第一Fc区在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,其中该第二Fc区在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W。

[1474] 110.项104的结合蛋白,其中该第二多肽链还包含与C_{H1}相连的第一Fc区,该第一Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域,且其中该第三多肽链还包含与C_{H1}相连的第二Fc区,该第二Fc区包含免疫球蛋白铰链区及C_{H2}和C_{H3}免疫球蛋白重链恒定域;其中该第一和第二Fc区在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为M428L和N434S。

[1475] 111.项105的结合蛋白,其中该第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W;且其中该第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[1476] 112.项105的结合蛋白,其中该第二多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置349、366、368和407的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为Y349C、T366S、L368A和Y407V;且其中该第三多肽链的C_{H3}域在对应于人IgG1的位置354和366的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为S354C和T366W。

[1477] 113.项105的结合蛋白,其中该第二和第三多肽链的C_{H3}域均在对应于人IgG1的位置428和434的位置处包含氨基酸取代,该位置根据EU索引,其中该氨基酸取代为M428L和N434S。

[1478] 114.项104或项105的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4的至少一个独立地长度为0个氨基酸。

[1479] 115.项104或项105的结合蛋白,其中L_1、L_2、L_3、或L_4各自独立地长度为至少1个氨基酸。

[1480] 116.项104-115任一项的结合蛋白,其中L_1是Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro(SEQ

ID NO:299)。

[1481] 117.一种结合蛋白,其包含第一多肽链、第二多肽链、第三多肽链和第四多肽链,其中:

[1482] (a)该第一多肽链包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列或与SEQ ID NO:305的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列或与SEQ ID NO:304的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列或与SEQ ID NO:302的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列或与SEQ ID NO:303的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1483] (b)该第一多肽链包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列或与SEQ ID NO:313的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列或与SEQ ID NO:312的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或与SEQ ID NO:310的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列或与SEQ ID NO:311的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1484] (c)该第一多肽链包含SEQ ID NO:321的氨基酸序列或与SEQ ID NO:321的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:320的氨基酸序列或与SEQ ID NO:320的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列或与SEQ ID NO:318的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列或与SEQ ID NO:319的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1485] (d)该第一多肽链包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列或与SEQ ID NO:329的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列或与SEQ ID NO:328的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列或与SEQ ID NO:326的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列或与SEQ ID NO:327的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1486] (e)该第一多肽链包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列或与SEQ ID NO:337的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列或与SEQ ID NO:336的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;第三多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列或与SEQ ID NO:334的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列或与SEQ ID NO:335的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1487] (f)该第一多肽链包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列或与SEQ ID NO:345的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列或与SEQ ID NO:344的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列或与SEQ ID NO:342的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列或与SEQ ID NO:343的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;

[1488] (g)该第一多肽链包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列或与SEQ ID NO:353的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列或与SEQ ID NO:352的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列或与SEQ ID NO:350的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列或与SEQ ID NO:351的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1489] (h)该第一多肽链包含SEQ ID NO:361的氨基酸序列或与SEQ ID NO:361的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:360的氨基酸序列或与SEQ ID NO:360的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:358的氨基酸序列或与SEQ ID NO:358的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:359的氨基酸序列或与SEQ ID NO:359的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1490] (i)该第一多肽链包含SEQ ID NO:369的氨基酸序列或与SEQ ID NO:369的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:368的氨基酸序列或与SEQ ID NO:368的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:366的氨基酸序列或与SEQ ID NO:366的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:367的氨基酸序列或与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1491] (j)该第一多肽链包含SEQ ID NO:377的氨基酸序列或与SEQ ID NO:377的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:376的氨基酸序列或与SEQ ID NO:376的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:374的氨基酸序列或与SEQ ID NO:374的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:375的氨基酸序列或与SEQ ID NO:375的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1492] (k)该第一多肽链包含SEQ ID NO:385的氨基酸序列或与SEQ ID NO:385的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:384的氨基酸序列或与SEQ ID NO:384的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:382的氨基酸序列或与SEQ ID NO:382的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列或与SEQ ID NO:383的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1493] (l)该第一多肽链包含SEQ ID NO:393的氨基酸序列或与SEQ ID NO:393的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:392的氨基酸序列或与SEQ ID NO:392的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:390的氨基酸序列或与SEQ ID NO:390的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:391的氨基酸序列或与SEQ ID NO:391的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1494] (m)该第一多肽链包含SEQ ID NO:401的氨基酸序列或与SEQ ID NO:401的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:400的氨基酸序列或与SEQ ID NO:400的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:398的

氨基酸序列或与SEQ ID NO:398的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:399的氨基酸序列或与SEQ ID NO:399的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1495] (n)该第一多肽链包含SEQ ID NO:409的氨基酸序列或与SEQ ID NO:409的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:408的氨基酸序列或与SEQ ID NO:408的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:406的氨基酸序列或与SEQ ID NO:406的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:407的氨基酸序列或与SEQ ID NO:407的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1496] (p)该第一多肽链包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列或与SEQ ID NO:417的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列或与SEQ ID NO:416的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列或与SEQ ID NO:414的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列或与SEQ ID NO:415的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1497] (q)该第一多肽链包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列或与SEQ ID NO:425的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列或与SEQ ID NO:424的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列或与SEQ ID NO:422的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列或与SEQ ID NO:423的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1498] (r)该第一多肽链包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列或与SEQ ID NO:433的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列或与SEQ ID NO:432的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列或与SEQ ID NO:430的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列或与SEQ ID NO:431的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1499] (s)该第一多肽链包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列或与SEQ ID NO:441的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列或与SEQ ID NO:440的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列或与SEQ ID NO:438的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列或与SEQ ID NO:439的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1500] (t)该第一多肽链包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列或与SEQ ID NO:449的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列或与SEQ ID NO:448的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列或与SEQ ID NO:446的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列或与SEQ ID NO:447的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1501] (u)该第一多肽链包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列或与SEQ ID NO:457的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列或与SEQ ID NO:456的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列或与SEQ ID NO:454的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列或与SEQ ID NO:455的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;

[1502] (v)该第一多肽链包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列或与SEQ ID NO:465的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列或与SEQ ID NO:464的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列或与SEQ ID NO:462的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列或与SEQ ID NO:463的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;或

[1503] (w)该第一多肽链包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列或与SEQ ID NO:473的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第二多肽链包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列或与SEQ ID NO:472的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;该第三多肽链包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列或与SEQ ID NO:470的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列;且该第四多肽链包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列或与SEQ ID NO:471的氨基酸序列至少95％相同的氨基酸序列。

[1504] 118.一种分离的核酸分子,其包含编码项1-117任一项的结合蛋白的核苷酸序列。

[1505] 119.一种表达载体,其包含项118的核酸分子。

[1506] 120.一种分离的宿主细胞,其包含项118的核酸分子。

[1507] 121.一种分离的宿主细胞,其包含项119的表达载体。

[1508] 122.项120或项121的分离的宿主细胞,其中该宿主细胞是哺乳动物细胞或昆虫细胞。

[1509] 123.一种载体系统,其包含一个或多个编码项1-117任一项的结合蛋白的第一、第二、第三和第四多肽链的载体。

[1510] 124.项123的载体系统,其中该载体系统包含编码该结合蛋白的第一多肽链的第一载体,编码该结合蛋白的第二多肽链的第二载体,编码该结合蛋白的第三多肽链的第三载体,和编码该结合蛋白的第四多肽链的第四载体。

[1511] 125.项123的载体系统,其中该载体系统包含编码该结合蛋白的第一和第二多肽链的第一载体,及编码该结合蛋白的第三和第四多肽链的第二载体。

[1512] 126.项123-125任一项的载体系统,其中该一个或多个载体是表达载体。

[1513] 127.一种分离的宿主细胞,其包含项123-126任一项的载体系统。

[1514] 128.项127的分离的宿主细胞,其中该宿主细胞是哺乳动物细胞或昆虫细胞。

[1515] 129.一种生产结合蛋白的方法,该方法包括:

[1516] a)在使宿主细胞表达该结合蛋白的条件下培养项120-122和项127-128任一项的宿主细胞;和

[1517] b)从该宿主细胞分离该结合蛋白。

[1518] 130.一种预防和/或治疗患者中的HIV感染的方法,包括对该患者施用治疗有效量

的项1-117的任一项的至少一种结合蛋白。

[1519] 131.项130的方法,其中该结合蛋白与标准抗逆转录病毒治疗共同施用。

[1520] 132.项130或项131的方法,其中该至少一种结合蛋白的施用导致一个或多个HIV病毒体的中和。

[1521] 133.项130-132任一项的方法,其中该至少一种结合蛋白的施用导致该患者中一个或多个潜伏和/或慢性HIV感染的细胞的清除。

[1522] 134.项130-133任一项的方法,其中该患者是人。

[1523] 135.项1-117任一项的结合蛋白,其用于预防或治疗患者中的HIV感染。

[1524] 136.项135的结合蛋白,其中该结合蛋白与标准抗逆转录病毒治疗共同施用。

[1525] 137.项135或项136的结合蛋白,其中该结合蛋白引起该患者中一个或多个HIV病毒体的中和。

[1526] 138.项135-137任一项的结合蛋白,其中该结合蛋白引起该患者中一个或多个潜伏和/或慢性HIV感染的细胞的清除。

[1527] 139.项135-138任一项的结合蛋白,其中该患者是人。

[1528] 表1:结合蛋白1-53及所述结合蛋白所针对的靶抗原的重链和轻链序列号(SEQ ID NO)。

[1529]

结合蛋白	SEQ ID NO	靶标
1	4, 3, 1, 2	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
2	12, 11, 9, 10	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
3	20, 19, 17, 18	针对 V1/V2 的 x MPER / CD4BS
4	28, 27, 25, 26	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
5	36, 35, 33, 34	MPER x 针对 V3 的 / CD4BS
6	44, 43, 41, 42	针对 V1/V2 的 x MPER / CD4BS
7	52, 51, 49, 50	针对 V3 的 x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
8	60, 59, 57, 58	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
9	68, 67, 65, 66	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
10	76, 75, 73, 74	针对 V1/V2 的 x MPER / CD4BS
11	84, 83, 81, 82	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
12	92, 91, 89, 90	MPER x 针对 V3 的 / CD4BS
13	100, 99, 97, 98	MPER x 针对 V3 的 / 针对 V1/V2 的
14	108, 107, 105, 106	针对 V1/V2 的 x MPER / CD4BS
15	116, 115, 113, 114	MPER x 针对 V3 的 / 针对 V1/V2 的
16	124, 123, 121, 122	MPER x 针对 V3 的 / CD4BS
17	132, 131, 129, 130	针对 V1/V2 的 x 针对 V3 的 / CD4BS
18	140, 139, 137, 138	针对 V3 的 x MPER / CD4BS
19	148, 147, 145, 146	针对 V3 的 x 针对 V1/V2 的 / MPER
20	156, 155, 153, 154	针对 V3 的 x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
21	164, 163, 161, 162	MPER x CD4BS / 针对 V1/V2 的
22	172, 171, 169, 170	CD4BS x MPER / 针对 V1/V2 的
23	180, 179, 177, 178	CD4BS x 针对 V1/V2 的 / MPER
24	188, 187, 185, 186	针对 V1/V2 的 x CD4BS / MPER
25	196, 195, 193, 194	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
26	204, 203, 201, 202	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS

27	212, 211, 209, 210	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
28	220, 219, 217, 218	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
29	228, 227, 225, 226	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
30	235, 234, 232, 233	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
31	243, 242, 240, 241	MPER x 针对 V1/V2 的 / CD4BS
32	305, 304, 302, 303	CD28 x CD3 / CD4BS
33	313, 312, 310, 311	CD28 x CD3 / CD4BS
34	321, 320, 318, 319	CD28 x CD3 / 针对 V1/V2 的
35	329, 328, 326, 327	CD28 x CD3 / 针对 V1/V2 的
36	337, 336, 334, 335	CD28 x CD3 / CD4BS
37	345, 344, 342, 343	CD28 x CD3 / CD4BS
38	353, 352, 350, 351	CD4BS x CD3 / CD28
39	361, 360, 358, 359	CD4BS x CD3 / CD28
40	369, 368, 366, 367	CD3 x CD4BS / CD28
41	377, 376, 374, 375	CD3 x CD4BS / CD28
42	385, 384, 382, 383	CD4BS x CD3 / CD28
43	393, 392, 390, 391	CD4BS x CD3 / CD28
44	401, 400, 398, 399	CD3 x CD4BS / CD28
45	409, 408, 406, 407	CD3 x CD4BS / CD28
46	417, 416, 414, 415	针对 V1/V2 的 x CD3 / CD28
47	425, 424, 422, 423	针对 V1/V2 的 x CD3 / CD28
48	433, 432, 430, 431	CD3 x 针对 V1/V2 的 / CD28
49	441, 440, 438, 439	CD3 x 针对 V1/V2 的 / CD28
50	449, 448, 446, 447	针对 V1/V2 的 x CD3 / CD28
51	457, 456, 454, 455	针对 V1/V2 的 x CD3 / CD28
52	465, 464, 462, 463	CD3 x 针对 V1/V2 的 / CD28
53	473, 472, 470, 471	CD3 x 针对 V1/V2 的 / CD28

[1530]

[1531] 表2:结合蛋白的重链和轻链序列。CDR序列以粗体和斜体显示

结合蛋白 1 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefi***dctln***wirlapgkrpewmg***wlk*** ***prggavnyarplqg***rvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyfctr***gkncdynwdf*** ***eh***wgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave	SEQ ID NO: 1

[1532]

		wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhsh ytqkslslspg	
	轻链 A	Eivltqspgtlslspgetaiisc***rtsqygsla***wyqqrpgqaprlviy***sgstraa***gipd rfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyyc***qqyef***fgqgtkvqvdikrtvaapsvfif ppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdst yslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 2**
	重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsas***gfdfdnaw***mtwvrqppgkglewvgr***itg pgegwsv***dyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcar***tgkyydfw sgyppgeeyfqd***wgqgtlvivssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapg ntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstnta ylqlsgltsgdtavyy***cakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefw***gq gtavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswns galtsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvep kscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpe vkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhsh ytqkslslspg	**SEQ ID NO: 3**
[1533]	轻链 B	Dfvltqsphslsvtpgesasisckss***hslihgdrnny***lawyvqkpgrspqlliy***la s***srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyy***cmqgrespwtf***gqgtkvdik dktht aseltqdpavsvalkqtvtitc***rgdslrshyas***wyqkkpgqapvllfy***gknnrps*** gipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyyc***ssrdksgsrlsv***fgggtkltvldkth trtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 4**
	结合蛋白 1 核苷酸序列		
	重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggcgagagcatg cggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgcaccctgaactggat cagactggcccctggcaagcggcctgagtggatgggatggctgaagcctagaggc ggagccgtgaactacgccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggac gtgtacagcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgataccgc cgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactg ggcagaggcacccctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa	**SEQ ID NO: 5**

[1534]

	cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccctttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgctgcacgaggccctgcacagccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggc	
轻链 A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacag ccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctggtatcagcagag gcctggacaggcccccagactcgtgatctacagcggcagcacaagagccgccgg aatccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcag caacctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgagttcttcgg ccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcc tgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 6**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaa cccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggca cctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgc actgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagcca cgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgac tgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcg	**SEQ ID NO: 7**

[1535]

	ataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgc cctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagca acctggaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccac accgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggt gacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggct gtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaa ggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtg cccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa ggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcata atgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaagg tctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatgccgggatgagctgacca agaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccg tggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt gctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagcca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggc actgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgc ttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaa caataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagc cagtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctc ccgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgacc gtcctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccac ctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaact tctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcc tgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgc ctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggg	**SEQ ID NO: 8**

[1536]

	gcgagtgt	
结合蛋白 2 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrglewvgw***ikpq ygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycar***drsygdsswal da***wgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhsh ytqkslslspg	**SEQ ID NO: 9**
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqts***qgvgsd***lhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsg***fhts***fnltisdlqaddiatyyc***qvlqf***fgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 10**
重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw sgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapg ntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstnta ylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsga ltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepks cdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevk fnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnka lpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewe sngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshyt qkslslspg	**SEQ ID NO: 11**
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik dkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygkn nrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgn sqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 12**
结合蛋白 2 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg	**SEQ ID NO: 13**

[1537]

	gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccctgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgctgcacgaggccctgcacagccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggc	
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagccccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 14**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca	**SEQ ID NO: 15**

[1538]

	ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatccccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaa cccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggca cctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgc actgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagcca cgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgac tgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcg ataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgc cctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagca acctggaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccac accgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggt gacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggct gtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaa ggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtg cccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa ggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcata atgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaagg tctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacca agaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccg tggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt gctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagcca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggc actgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgc ttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaa caataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagc	**SEQ ID NO: 16**

[1539]

	cagtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctc ccgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgacc gtcctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccac ctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaact tctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcc tgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgc ctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggg gcgagtgt	
结合蛋白 3 氨基酸序列		
重链 A	rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal dawgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhsh ytqkslslspg	**SEQ ID NO: 17**
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 18**
重链 B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwis hegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyal ydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkthtevrlvesggglvkpggs lrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgpgegwsvdyaesvkgrf tisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqg tlvivssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsga ltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepks cdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevk fnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnka lpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewe sngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshyt qkslslspg	**SEQ ID NO: 19**
轻链 B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsg ipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtd	**SEQ ID NO: 20**

[1540]

	fvltqsphslsvtpgesasisckssh slihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassr asgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdk thtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsq esvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 3 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgctgcacgaggccctgcacagccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggc	**SEQ ID NO: 21**
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac	**SEQ ID NO: 22**

[1541]

	ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	
重链 B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtga aggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtg cgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggc gacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggaca gaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgc cgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtac gacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctgg aattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgacaaaacccataccgag gttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccgcct gagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggcag cctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggct ggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaata ccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatatta cttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggcgag gaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgataagaccca caccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcac ctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccag cagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacca aggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgt gcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccа aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtca gcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaag gtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg gcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacc aagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagca ggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagcc actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	**SEQ ID NO: 23**

轻链 B	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaa cccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatc cccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggc gcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctc cagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgacaaaacccata ccgacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagc gccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaact acctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctgg ccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaa ggacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactact gtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacat caaggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc tacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggg cgagtgt	**SEQ ID NO: 24**

[1542] **结合蛋白 4 氨基酸序列**

重链 A	qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewmgwlk prggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyfctrgkncdynwdf ehwgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 25**
轻链 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlviysgstraagipdr fsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqyeffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 26**
重链 B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw wgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckap gntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstnt aylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgq gtavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswns	**SEQ ID NO: 27**

[1543]

	galtsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvep kscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpe vkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik dkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygkn nrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgn sqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 28**
结合蛋白 4 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggcgagagcatg cggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgcaccctgaactggat cagactggcccctggcaagcggcctgagtggatgggatggctgaagcctagaggc ggagccgtgaactacgccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggac gtgtacagcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgataccgc cgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactg gggcagaggcacccctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggccccagcgtg ttcctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggc	**SEQ ID NO: 29**

[1544]

轻链 A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacag ccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctggtatcagcagag gcctggacaggcccccagactcgtgatctacagcggcagcacaagagccgccgg aatccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcag caacctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgagttcttcgg ccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcc tgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 30**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtggggctatccccctgg cgaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaa acccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctg cactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagcc acgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcga ctgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacg ccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagc aacctggaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagaccca caccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcac ctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccag cagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacca aggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgt gcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaaccca aggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtca gcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaag	**SEQ ID NO: 31**

[1545]

	gtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg gcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacc aagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagca ggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagcc actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggc actgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgc ttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaa caataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagc cagtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctc ccgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgacc gtcctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccac ctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaact tctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcc tgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgc ctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggg gcgagtgt	**SEQ ID NO: 32**
结合蛋白 5 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewmgwlk prggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyfctrgkncdynwdf ehwgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 33**
轻链 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlviysgstraagipdr fsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqyeffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifp	**SEQ ID NO: 34**

	psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw wgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsg asisdsywswirrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslsl vaataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdktht astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcp apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiska kgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykt tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 35**
轻链 B	Sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsg spdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkthtasel tqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdr fsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtrtvaa psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqd skdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 36**

[1546] **结合蛋白 5 核苷酸序列**

重链 A	Caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggcgagagcatg cggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgcaccctgaactggat cagactggcccctggcaagcggcctgagtggatgggatggctgaagcctagaggc ggagccgtgaactacgccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggac gtgtacagcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgataccgc cgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactg gggcagaggcacccctgtgatcgtgtcaagc gcgtcgaccaagggccccagcgtgttccctctggccctagcagcaagagcacatc tggcggaacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtga ccgtgtcctggaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgct gcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctc tgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggt ggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccttgt cctgccccgaactgctgggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaag gacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtc ccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcaca acgccaagaccaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtc cgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaag gtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg	**SEQ ID NO: 37**

		gccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagggacgagctga ccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcg ccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccc ctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtc ccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	
	轻链 A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacag ccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctggtatcagcagag gcctggacaggcccccagactcgtgatctacagcggcagcacaagagccgccgg aatccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcag caacctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgagttcttcgg ccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcc tgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 38**
[1547]	重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtggggctatccccctgg cgaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaa acccatacccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcg agaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactg gagctggatcaggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggctacgtgcac aagagcggcgacaccaactacagcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccct ggacaccagcaagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgac agcggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgt ggccttcaacgagtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccca ggtgaccgtgagctccgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtctt ccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccct gaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctc agcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatctt	**SEQ ID NO: 39**

[1548]

	gtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggacc gtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaa ctggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg gctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacac cctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctgg taaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcc ggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct ctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt ctccgggt	
轻链 B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgcggcgagaaga gcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccggacaggctccca gcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcggcatccctgagaggttcagc ggaagccccgacagcccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtgg aagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcccac caagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctggacaaaacccataccg catccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactat tacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacc cggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccc cgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgc ccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctcca gactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaag tccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtg accgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagg gcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 40**
结合蛋白 6 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewmgwlk prggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyfctrgkncdynwdf ehwgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs	**SEQ ID NO: 41**

[1549]

	nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	
轻链 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlviysgstraagipdr fsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqyeffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 42**
重链 B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwis hegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyal ydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkthtevrlvesggglvkpggs lrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgpgegwsvdyaesvkgrf tisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgq gtlvivssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsg altsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepk scdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsn kalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 43**
轻链 B	Aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrps gipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldktht dfvltqsphslsvtpgesasiscksshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgn sqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 44**
结合蛋白 6 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggcgagagcatg cggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgcaccctgaactggat cagactggcccctggcaagcggcctgagtggatgggatggctgaagcctagaggc ggagccgtgaactacgccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggac gtgtacagcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgataccgc cgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactg gggcagaggcacccctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggccccagcgtg ttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag	**SEQ ID NO: 45**

[1550]

	ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgccccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggc	
轻链 A	gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacag ccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctggtatcagcagag gcctggacaggcccccagactcgtgatctacagcggcagcacaagagccgccgg aatccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcag caacctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgagttcttcgg ccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcc tgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 46**
重链 B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtga aggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtg cgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggc gacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggaca gaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgc cgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtac gacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctgg aattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgacaaaacccataccgag gttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccgcct gagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggcag cctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggct ggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaata	**SEQ ID NO: 47**

[1551]

	ccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatatta cttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtggggctatccccctggcga ggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgataagaccc acaccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagca cctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccag cagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacca aggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgt gcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccca aggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtca gcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaag gtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg gcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacc aagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagca ggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	Gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaa cccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatc cccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggc gcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctc cagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgacaaaacccata ccgacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagc gccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaact acctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctgg ccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaa ggacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactact gtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacat caaggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgggg	**SEQ ID NO: 48**

[1552]

	cgagtgt	
结合蛋白 7 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewmgwlk prggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyfctrgkncdynwdf ehwgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 49**
轻链 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlviysgstraagipdr fsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqyeffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 50**
重链 B	qmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkglewigyvhksg dtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataadsgkyycartlhgrriygivafnew ftyfymdvwgngtqvtvssdkthtQvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlk tydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqls gltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavt vssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdk thtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesng qpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk slslspg	**SEQ ID NO: 51**
轻链 B	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik dkthtsdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgip erfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkth trtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 52**
结合蛋白 7 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggcgagagcatg cggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgcaccctgaactggat cagactggcccctggcaagcggcctgagtggatgggatggctgaagcctagaggc ggagccgtgaactacgccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggac	**SEQ ID NO: 53**

[1553]

	gtgtacagcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgataccgc cgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactg gggcagaggcacccctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggccccagcgtg ttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccctttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggc	
轻链 A	gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacag ccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctggtatcagcagag gcctggacaggcccccagactcgtgatctacagcggcagcacaagagccgccgg aatccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcag caacctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgagttcttcgg ccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcc tgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 54**
重链 B	cagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcgagaccctg agcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactggagctgga tcaggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggctacgtgcacaagagcg gcgacaccaactacagcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacacc	**SEQ ID NO: 55**

[1554]

	agcaagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgacagcggca agtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgtggccttc aacgagtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcacccaggtgac cgtgagctccgacaaaacccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaa gtgcggaagcctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccct gaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtgg atgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaagg ccaaagtgaccatcgactgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgag cggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcacc ggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtgga tgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgt catctgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccctggcac cctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaagga ctacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcg tgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggt gaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcaca agcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaact cacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctc ttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgac ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagc acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaa ggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccat gccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttct atcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaact acaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaact caccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgc atgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	Gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggacaaaacccatacctccgacatcagcgtggcccccggagagacagccagg atctcctgcggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacaca gggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcg gcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagccccttcggaaccacagccac	**SEQ ID NO: 56**

[1555]

	cctgaccatcacaagcgtggaagccggcgacgaggccgactactactgccacatct gggacagcagggtgcccaccaagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgt gctggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc tacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgggg cgagtgt	
结合蛋白 8 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal dawgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhsh ytqkslslspg	**SEQ ID NO: 57**
轻链 A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 58**
重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw wgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvqlvesgggvvqpgtslrlscaasq frfdgygmhwvrqapgkglewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnsknt ylqmnslrpedtalyycakdlredeceewwsdyydfgkqlpcaksrgglvgiad nwgqgtmvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvt vswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvd kkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkey kckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvm healhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 59**
轻链 B	Qsvltqppsvsaapgqkvtiscsgntsnignnfvswyqqrpgrapqlliyetdkr psgipdrfsasksgtsgtlaitglqtgdeadyycatwaaslssarvfgtgtkvivldkt htaseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrp sgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkt	**SEQ ID NO: 60**

[1556]

	htrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsq esvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 8 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggcaag	**SEQ ID NO: 61**
轻链 A	Tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagag tgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcag cacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaag atggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgacca tcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag	**SEQ ID NO: 62**

[1557]

	gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtggggctatccccctgg cgaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaa acccatacccaggtgcagttggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctggga cgtccctgagactctcctgtgcagcctctcaattcaggtttgatggttatggcatgcact gggtccgccaggccccaggcaaggggctggagtgggtggcatctatatcacatgat ggaattaaaaagtatcacgcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagac aattccaagaacacactgtatctacaaatgaacagcctgcgacctgaggacacggct ctctactactgtgcgaaagatttgcgagaagacgaatgtgaagagtggtggtcggatt attacgattttgggaaacaactcccttgcgcaaagtcacgcggcggcttggttggaat tgctgataactggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagataagacccacac cgcttccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctc tgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtg acggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgt cctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcag cttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc cagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaagg acaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataat gccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagc gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggt ctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacca agaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccg tggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt gctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	Cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtca ccatctcctgctctggaaacacctccaacattggcaataattttgtgtcctggtatcaac agcgccccggcagagcccccccaactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctca gggattcctgaccgattctctgcttccaagtctggtacgtcaggcaccctggccatca	**SEQ ID NO: 64**

[1558]

	ccgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgccacatgggctgccag cctgagttccgcgcgtgtcttcggaactgggaccaaggtcatcgtcctggacaaaac ccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagac tgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcag aagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatct ggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccatt accggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataaga gcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataag acccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgc gaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacc ctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtga cccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 9 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewmgwlk prggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyfctrgkncdynwdf ehwgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 65**
轻链 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlviysgstraagipdr fsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqyeffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 66**
重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw wgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvqlvesgggvvqpgtslrlscaasq frfdgygmhwvrqapgkglewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnskntl ylqmnslrpedtalyycakdlredeceewwsdyydfgkqlpcaksrgglvgiad nwgqgtmvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvt vswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvd kkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkey	**SEQ ID NO: 67**

[1559]

	kckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvm healhnhytqkslslspg	
轻链 B	qsvltqppsvsaapgqkvtiscsgntsnignnfvswyqqrpgrapqlliyetdkrp sgipdrfsasksgtsgtlaitglqtgdeadyycatwaaslssarvfgtgtkvivldkth taseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrps gipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldktht rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 68**
结合蛋白 9 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggcgagagcatg cggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgcaccctgaactggat cagactggcccctggcaagcggcctgagtggatgggatggctgaagcctagaggc ggagccgtgaactacgccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggac gtgtacagcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgataccgc cgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactg gggcagaggcacccctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggccccagcgtg ttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggc	**SEQ ID NO: 69**
轻链 A	gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacag ccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctggtatcagcagag	**SEQ ID NO: 70**

[1560]

	gcctggacaggcccccagactcgtgatctacagcggcagcacaagagccgccgg aatccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcag caacctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgagttcttcgg ccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcc tgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtggggctatccccctgg cgaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaa acccatacccaggtgcagttggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctggga cgtccctgagactctcctgtgcagcctctcaattcaggtttgatggttatggcatgcact gggtccgccaggccccaggcaaggggctggagtgggtggcatctatatcacatgat ggaattaaaaagtatcacgcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagac aattccaagaacacactgtatctacaaatgaacagcctgcgacctgaggacacggct ctctactactgtgcgaaagatttgcgagaagacgaatgtgaagagtggtggtcggatt attacgattttgggaaacaactcccttgcgcaaagtcacgcggcggcttggttggaat tgctgataactggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagataagacccacac cgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctc tgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtg acggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgt cctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcag cttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc cagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaagg acaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataat gccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagc gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggt ctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacca	**SEQ ID NO: 71**

[1561]

	agaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccg tggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt gctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcac catctcctgctctggaaacacctccaacattggcaataattttgtgtcctggtatcaaca gcgccccggcagagccccccaactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctcag gattcctgaccgattctctgcttccaagtctggtacgtcaggcaccctggccatcac cgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgccacatgggctgccagc ctgagttccgcgcgtgtcttcggaactgggaccaaggtcatcgtcctg gacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactg aagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcct ggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaat aggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagt ctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccg ggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtc ctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccaccta gcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttct acccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggca acagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctg cgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggc gagtgt	**SEQ ID NO: 72**
结合蛋白 10 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewmgwlk prggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyfctrgkncdynwdf ehwgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 73**
轻链 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlviysgstraagipdr fsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqyeffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys	**SEQ ID NO: 74**

[1562]

	lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
重链 B	qvqlvesgggvvqpgtslrlscaasqfrfdgygmhwvrqapgkglewvasish dgikkyhaekvwgrftisrdnskntlylqmnslrpedtalyycakdlredeceew wsdyydfgkqlpcaksrgglvgiadnwgqgtmvtvssdkthtevrlvesggglv kpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgpgegwsvdyae svkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfq dwgqgtlvivssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvs wnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdk kvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsh edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeyk ckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvm healhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 75**
轻链 B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsg ipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtq svltqppsvsaapgqkvtiscsgntsnignnfvswyqqrpgrapqlliyetdkrps gipdrfsasksgtsgtlaitglqtgdeadyycatwaaslssarvfgtgtkvivldkthtt rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 76**
结合蛋白 10 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggcgagagcatg cggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgcaccctgaactggat cagactggcccctggcaagcggcctgagtggatgggatggctgaagcctagaggc ggagccgtgaactacgccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggac gtgtacagcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgataccgc cgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactg gggcagaggcacccctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc	**SEQ ID NO: 77**

[1563]

	ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggc	
轻链 A	gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacag ccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctggtatcagcagag gcctggacaggcccccagactcgtgatctacagcggcagcacaagagccgccgg aatccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcag caacctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgagttcttcgg ccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcc tgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 78**
重链 B	caggtgcagttggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggacgtccctga gactctcctgtgcagcctctcaattcaggtttgatggttatggcatgcactgggtccgc caggccccaggcaaggggctggagtgggtggcatctatatcacatgatggaattaa aaagtatcacgcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagacaattccaa gaacacactgtatctacaaatgaacagcctgcgacctgaggacacggctctctacta ctgtgcgaaagatttgcgagaagacgaatgtgaagagtggtggtcggattattacgat ttgggaaacaactcccttgcgcaaagtcacgcggcggcttggttggaattgctgata actggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagacaaaacccataccgaggtta gactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccgcctgag ctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggcagcctc caggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggt ccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaatacca agaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattactt ctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggcgagga atattttcaagactggggtcagggaaccttgttatcgtgtcctccgataagacccaca ccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacct ctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggt	**SEQ ID NO: 79**

[1564]

	gacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggct gtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaa ggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtg cccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa ggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcata atgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaagg tctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacca agaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccg tggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt gctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaa cccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatc cccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggc gcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctc cagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgacaaaacccata cc cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcac catctcctgctctggaaacacctccaacattggcaataattttgtgtcctggtatcaaca gcgccccggcagagccccccaactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctcag ggattcctgaccgattctctgcttccaagtctggtacgtcaggcaccctggccatcac cgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgccacatgggctgccagc ctgagttccgcgcgtgtcttcggaactgggaccaaggtcatcgtcctg gataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagc gacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaac agccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcg aagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcga gtgt	**SEQ ID NO: 80**
结合蛋白 11 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal	**SEQ ID NO: 81**

[1565]

	dawgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 82**
重链 B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw wgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckap gntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstnt aylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgq gtavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswns galtsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvep kscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpe vkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 83**
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik dkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygkn nrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgn sqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 84**
结合蛋白 11 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg	**SEQ ID NO: 85**

		ttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccctttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggcaag	
[1566]	轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 86**
	重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtggggctatccccctgg cgaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaa acccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggc	**SEQ ID NO: 87**

[1567]

	acctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctg cactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagcc acgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcga ctgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggc gataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacg ccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagc aacctggaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagaccca caccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcac ctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccag cagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacca aggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgt gcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccca aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtca gcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaag gtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg gcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacc aagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagca ggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatcccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggc actgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgc ttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaa caataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagc cagtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctc ccgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgacc gtcctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccac ctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaact	**SEQ ID NO: 88**

[1568]

	tctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcc tgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgc ctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggg gcgagtgt	
结合蛋白 12 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal dawgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 89**
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 90**
重链 B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw wgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsg asisdsywswirrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslsl vaataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdktht astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcp apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiska kgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykt tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 91**
轻链 B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsg spdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkthtasel tqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdr fsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtrtvaa psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqd skdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 92**
结合蛋白 12 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc	**SEQ ID NO:**

[1569]

	gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccctgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggcaag	**93**
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 94**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc	**SEQ ID NO: 95**

[1570]

	agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtggggctatcccctgg cgaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaa acccatacccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcg agaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactg gagctggatcaggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggctacgtgcac aagagcggcgacaccaactacagcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccct ggacaccagcaagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgac agcggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgt ggccttcaacgagtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccca ggtgaccgtgagctccgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtctt ccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccct gaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctc agcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatctt gtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggacc gtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaa ctggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg gctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacac cctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctgg taaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcc ggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct ctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt ctccgggt	
轻链 B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgcggcgagaaga gcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccggacaggctccca gcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcggcatccctgagaggttcagc ggaagccccgacagccccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtgg aagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcccac caagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctggacaaaacccataccg catccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactat tacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacc	**SEQ ID NO: 96**

[1571]

	cggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccc cgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgc ccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctcca gactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaag tccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtg accgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagg gcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 13 氨基酸序列		
重链 A	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwish egdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyaly dddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvss<u>astkgpsvfplapsskstsggtaa lgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyi cnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvlt vlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknq vslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrw qqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg</u>	**SEQ ID NO: 97**
轻链 A	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesv teqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 98**
重链 B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw wgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsg asisdsywswirrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslsl vaataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdktht astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcp apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiska kgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykt tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 99**
轻链 B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsg spdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkthtasel tqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdr	**SEQ ID NO: 100**

[1572]

	fsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtrtvaa psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqd skdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 13 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtga aggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtg cgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggc gacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggaca gaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgc cgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtac gacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctgg aattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggcccc agcgtgttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccct gggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctgg cgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgta cagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctaca tctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacc caagagctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccccgaactgctgg gaggcccttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagcc ggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaa gagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgc ctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaacccc aggtgtgcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccct gagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagca acggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacg gctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggca acgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagt ccctgagcctgagccccggcaag	**SEQ ID NO: 101**
轻链 A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatcccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctg aagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggcc	**SEQ ID NO: 102**

[1573]

	aaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagc gtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacac tgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccacca gggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtggggctatcccctgg cgaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaa acccatacccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcg agaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactg gagctggatcaggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggctacgtgcac aagagcggcgacaccaactacagcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccct ggacaccagcaagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgac agcggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgt ggccttcaacgagtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccca ggtgaccgtgagctccgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtctt ccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccct gaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctc agcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatctt gtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggacc gtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaa ctggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg gctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacac cctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctgg taaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcc ggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct ctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt ctccgggt	**SEQ ID NO: 103**
轻链 B	tccgacatcagcgtggccccggagagacagccaggatctcctgcggcgagaaga	**SEQ ID NO:**

	gcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccggacaggctccca gcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcggcatccctgagaggttcagc ggaagccccgacagccccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtgg aagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcccac caagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctggacaaaacccataccg catccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactat tacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacc cggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccc cgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgc ccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctcca gactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaag tccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtg accgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagg gcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**104**
结合蛋白 14 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal dawgqgttvvvsaastkgpsvfplapssksstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 105**
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 106**
重链 B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwis hegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyal ydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkthtevrlvesggglvkpggs lrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgpgegwsvdyaesvkgrf tisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwwgyppgeeyfqdwgq gtlvivssdkthtastkgpsvfplapssksstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsg altsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepk	**SEQ ID NO: 107**

[1574]

	scdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsn kalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	
轻链 B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsg ipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtd fvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassr asgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdk thtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsq esvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 108**
结合蛋白 14 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccctttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggcaag	**SEQ ID NO: 109**
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt	**SEQ ID NO:**

[1575]

[1576]

	gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	**110**
重链 B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtga aggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtg cgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggc gacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggaca gaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgc cgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtac gacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctgg aattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgacaaaacccataccgag gttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccgcct gagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggcag cctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggct ggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaata ccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatatta cttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtggggctatcccctggcga ggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgataagaccc acaccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagca cctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccag cagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacca aggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgt gcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaaccca aggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtca gcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaag gtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg gcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacc	**SEQ ID NO: 111**

[1577]

	aagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagca ggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaa cccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatc cccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggc gcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctc cagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgacaaaacccata ccgacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagc gccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaact acctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctgg ccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaa ggacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactact gtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacat caaggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc tacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggc cgagtgt	**SEQ ID NO: 112**
结合蛋白 15 氨基酸序列		
重链 A	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwish egdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyaly dddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssastkgpsvfplapsskstsggtaa lgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyi cnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvlt vlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknq vslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrw qqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 113**
轻链 A	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesv teqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 114**

重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw sgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsga sisdsywswirrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslv aataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdkthta stkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpa pellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskak gqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 115**
轻链 B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsg spdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkthtasel tqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdr fsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtrtvaa psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqd skdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 116**
结合蛋白 15 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtga aggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtg cgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggc gacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggaca gaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgc cgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtac gacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctgg aattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggcccc agcgtgttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccct gggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctgg cgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgta cagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctaca tctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacc caagagctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccccgaactgctgg gaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagcc ggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaa gagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgc ctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaacccc aggtgtgcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccct	**SEQ ID NO: 117**

[1578]

		gagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagca acggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacg gctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggca acgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagt ccctgagcctgagccccggcaag	
	轻链 A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctg aagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggcc aaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagc gtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacac tgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccacca gggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 118**
[1579]	重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaa cccatacccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcga gaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactgg agctggatcaggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggctacgtgcaca agagcggcgacaccaactacagcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctg gacaccagcaagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgaca gcggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgt ggccttcaacgagtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccca ggtgaccgtgagctccgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtctt ccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccct gaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctc agcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatctt	**SEQ ID NO: 119**

[1580]

	gtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggacc gtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaa ctggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg gctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacac cctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctgg taaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcc ggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct ctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt ctccgggt	
轻链 B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgcggcgagaaga gcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccggacaggctccca gcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcggcatccctgagaggttcagc ggaagccccgacagccccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtgg aagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcccac caagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctggacaaaacccatacc catccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactat tacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacc cggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccc cgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgc ccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctcca gactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaag tccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtg accgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagg gcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 120**
结合蛋白 16 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal dawgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave	**SEQ ID NO: 121**

	wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 122**
重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw sgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsga sisdsywswirrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldtsknqvslslv aataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvtvssdkthta stkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlq ssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpa pellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskak gqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 123**
轻链 B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsg spdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkthtasel tqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdr fsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtrtvaa psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqd skdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 124**
结合蛋白 16 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc	**SEQ ID NO: 125**

[1581]

[1582]

	ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggcaag	
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 126**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaa cccatacccagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcga gaccctgagcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactgg agctggatcaggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggctacgtgcaca agagcggcgacaccaactacagccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctg gacaccagcaagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgaca gcggcaagtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgt ggccttcaacgagtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcaccca ggtgaccgtgagctccgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtctt	**SEQ ID NO: 127**

		ccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccct gaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctc agcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatctt gtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggacc gtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaa ctggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg gctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacac cctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctgg taaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcc ggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct ctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt ctccgggt	
[1583]	轻链 B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgcggcgagaaga gcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccggacaggctccca gcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcggcatccctgagaggttcagc ggaagccccgacagccccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtgg aagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcccac caagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctggacaaaacccataccg catccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactat tacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacc cggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccc cgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgc ccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctcca gactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaag tccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaa gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtg accgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagg gcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 128**
结合蛋白 17 氨基酸序列			
重链 A		Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal	**SEQ ID NO: 129**

[1584]

	dawgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 130**
重链 B	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwish egdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyaly dddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkthtqmqlqesgpglvkpsetl sltcsvsgasisdsywswirrspgkglewigyvhksgdtnyspslksrvnlsldts knqvslslvaataadsgkyycartlhgrriygivafnewftyfymdvwgngtqvt vssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdk thtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesng qpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk slslspg	**SEQ ID NO: 131**
轻链 B	sdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsg spdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkthtdfvl tqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassras gvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdkth trtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 132**
结合蛋白 17 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg	**SEQ ID NO: 133**

		cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggcaag	
[1585]	轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagccccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 134**
	重链 B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtga aggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtg cgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggc gacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggaca gaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgc cgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtac gacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctgg aattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgacaaaacccatacccag atgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcgagaccctgagc	**SEQ ID NO: 135**

[1586]

	ctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactggagctggatca ggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggctacgtgcacaagagcggcg acaccaactacagcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacaccagc aagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgacagcggcaagta ctactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgtggccttcaacg agtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcacccaggtgaccgtga gctccgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcac cctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaagga ctacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcg tgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggt gaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcaca agcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaact cacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggacccgtcagtcttcctc ttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgac ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagc acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaa ggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccat gccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttct atcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaact acaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaact caccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgc atgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	tccgacatcagcgtggcccccggagagacagccaggatctcctgcggcgagaaga gcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccggacaggctccca gcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcggcatccctgagaggttcagc ggaagccccgacagccccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgtgg aagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcccac caagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctggacaaaacccataccg acttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgcc agcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacct ggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggcca gcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaagga cttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtat gcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaa ggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctag cgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttcta cccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaa	**SEQ ID NO: 136**

	cagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgag cagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgc gaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcg agtgt	
结合蛋白 18 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal dawgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 137**
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 138**
[1587] 重链 B	qmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkglewigyvhksg dtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataadsgkyycartlhgrriygivafnew ftyfymdvwgngtqvtvssdkthtevrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdn awmtwvrqppgkglewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlyle mnnvrtedtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtas tkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqs sglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpa pellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevh naktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskak gqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 139**
轻链 B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsg ipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthts disvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgiperfsgs pdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkthtrtvaa psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqd skdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 140**
结合蛋白 18 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg	**SEQ ID NO: 141**

[1588]

	gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggcaag	
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagccccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 142**
重链 B	cagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcgagaccctg agcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactggagctgga tcaggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggctacgtgcacaagagcg	**SEQ ID NO: 143**

[1589]

	gcgacaccaactacagcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacacc agcaagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgacagcggca agtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgtggccttc aacgagtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcacccaggtgac cgtgagctccgacaaaacccataccgaggttagactggtggagtcaggaggggggg cttgtgaagcccggtgggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgat aacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactggagtgggtgg gaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtggactacgcggaatctgttaaa gggcggtttacaatctcaagggacaataccaagaataccttgtatttggagatgaaca acgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactacg acttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagactggggtcagggaac ccttgttatcgtgtcctccgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtc ttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctg cctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccc tgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccct cagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgca acgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatct tgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggacc gtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaa ctggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactg gctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacac cctgccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctgg taaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcc ggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct ctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt ctccgggt	
轻链 B	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaa cccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatc cccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggc gcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctc cagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgacaaaacccata cctccgacatcagcgtggccccctggagagacagccaggatctcctgcggcgagaa gagcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacacagggccggacaggctcc cagcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcggcatccctgagaggttca	**SEQ ID NO: 144**

[1590]

	gcggaagccccgacagccccttcggaaccacagccaccctgaccatcacaagcgt ggaagccggcgacgaggccgactactactgccacatctgggacagcagggtgcc caccaagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgtgctggataagacccata cccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctga agtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggcca aagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgt gaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacact gagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccacca gggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 19 氨基酸序列		
重链 A	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfws gyppgeeyfqdwgqgtlvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkps ntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwl ngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscav kgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvf scsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 145**
轻链 A	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsg ipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvlsqpka apsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskq snnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs	**SEQ ID NO: 146**
重链 B	qmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkglewigyvhksg dtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataadsgkyycartlhgrriygivafnew ftyfymdvwgngtqvtvssdkthtQvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlk tydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqls gltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavt vssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdk thtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesng qpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk slslspg	**SEQ ID NO: 147**
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik	**SEQ ID NO: 148**

[1591]

	dkthtsdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgip erfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkth trtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 19 核苷酸序列		
重链 A	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgcgtcga ccaagggccccagcgtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcgga acagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcc tggaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcac ccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaag aaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccc cgaactgctgggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccct gatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgagg accctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaag accaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctga ccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaa caaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagcc ccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaa ccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtgga atgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctg gacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtgg cagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccacta cacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag	**SEQ ID NO: 149**
轻链 A	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaa cccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatc cccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggc gcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctc cagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcagtcagcccaagg ctgccccctcggtcactctgttcccgccctcgagtgaggagcttcaagccaacaagg ccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctgga	**SEQ ID NO: 150**

[1592]

	aggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaac aaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtg gaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggag aagacagtggcccctacagaatgttca	
重链 B	cagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcgagaccctg agcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactggagctgga tcaggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggctacgtgcacaagagcg gcgacaccaactacagcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacacc agcaagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgacagcggca agtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgtggccttc aacgagtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcacccaggtgac cgtgagctccgacaaaacccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaa gtgcggaagcctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccct gaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtgg atgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaagg ccaaagtgaccatcgactgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgag cggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcacc ggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtgga tgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgt catctgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttccccctggcac cctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaagga ctacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcg tgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggt gaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcaca agcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaact cacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggacccgtcagtcttcctc ttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgac ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagc acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaa ggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccat gccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttct atcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaact acaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaact caccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgc atgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	**SEQ ID NO: 151**
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta	**SEQ ID NO: 152**

	cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggacaaaacccatacctccgacatcagcgtggcccccggagagacagccagg atctcctgcggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacaca gggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcg gcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagccccttcggaaccacagccac cctgaccatcacaagcgtggaagccggcgacgaggccgactactactgccacatct gggacagcagggtgcccaccaagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgt gctggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgggg cgagtgt	
结合蛋白 20 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal dawgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh nhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 153**
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 154**
重链 B	qmqlqesgpglvkpsetlsltcsvsgasisdsywswirrspgkglewigyvhksg dtnyspslksrvnlsldtsknqvslslvaataadsgkyycartlhgrriygivafnew ftyfymdvwgngtqvtvssdkthtQvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlk tydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqls gltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavt vssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdk	**SEQ ID NO: 155**

[1593]

[1594]

	thtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpa piektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesng qpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk slslspg	
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasiscksshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik dkthtsdisvapgetariscgekslgsravqwyqhragqapsliiynnqdrpsgip erfsgspdspfgttatltitsveagdeadyychiwdsrvptkwvfgggttltvldkth trtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 156**
结合蛋白 20 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggcaag	**SEQ ID NO: 157**
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt	**SEQ ID NO:**

	gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	**158**
[1595]	重链 B	cagatgcagctgcaggagagcggccctggactcgtgaagcccagcgagaccctg agcctgacatgcagcgtgagcggcgccagcatcagcgacagctactggagctgga tcaggaggagccctggcaagggcctggagtggatcggctacgtgcacaagagcg gcgacaccaactacagcccctccctgaagtccagggtgaacctgtccctggacacc agcaagaaccaggtgagcctgtccctggtggctgccacagctgctgacagcggca agtactactgtgccaggaccctgcacggcaggaggatctacggcatcgtggccttc aacgagtggttcacctacttctacatggacgtgtggggcaacggcacccaggtgac cgtgagctccgacaaaacccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaa gtgcggaagcctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccct gaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtgg atgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaagg ccaaagtgaccatcgactgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgag cggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcacc ggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtgga tgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgt catctgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttcccctggcac cctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaagga ctacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcg tgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggt gaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcaca agcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaact cacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctc ttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgac ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagc acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaa ggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccat	**SEQ ID NO: 159**

[1596]

	gccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttct atcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaact acaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaact caccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgc atgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggacaaaacccatacctccgacatcagcgtggcccccggagagacagccagg atctcctgcggcgagaagagcctgggaagcagggctgtgcagtggtaccaacaca gggccggacaggctcccagcctgatcatctacaacaaccaggacaggcccagcg gcatccctgagaggttcagcggaagccccgacagccccttcggaaccacagccac cctgaccatcacaagcgtggaagccggcgacgaggccgactactactgccacatct gggacagcagggtgcccaccaagtgggtgtttggcggcggcaccaccctgaccgt gctggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttc tacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggc cgagtgt	**SEQ ID NO: 160**
结合蛋白 21 氨基酸序列		
重链 A	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwish egdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyaly dddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssastkgpsvfplapsskstsggtaa lgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyi cnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvlt vlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknq vslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrw qqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 161**
轻链 A	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesv teqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 162**

重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw sgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdktht rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal dawgqgttvvvsadkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvt vswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvd kkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkey kckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvm healhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 163**
轻链 B	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikdkthtaseltqd pavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsg sasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkthtrtvaaps vfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsk dstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 164**

[1597] **结合蛋白 21 核苷酸序列**

重链 A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtga aggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtg cgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggc gacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggaca gaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgc cgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtac gacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctgg aattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggcccc agcgtgttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccct gggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctgg cgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgta cagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctaca tctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacc caagagctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccccgaactgctgg gaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagcc ggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaa gagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgc	**SEQ ID NO: 165**

[1598]

	ctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgccccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtcctgagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag	
轻链 A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 166**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccgcctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggcagcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatccccctggcgaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaacccataccagagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgataagacccacaccgcttccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagc	**SEQ ID NO: 167**

[1599]

	ttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggt ggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccc agcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaagga caccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcc acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatg ccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgt cctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtct ccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca gccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg ctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggt ggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccact acacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaaggacaaaacccataccgcatccgaactga ctcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgactattacttgccgagg cgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaacccggccaggcac ctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatccccgaccgcttttct ggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggcgcccaggctgagg acgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctccagactgagcgtg ttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataagacccatacccgtacggtggc cgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagc ctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaa ggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcagg acagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccga ctacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagcc ccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 168**
结合蛋白 22 氨基酸序列		
重链 A	qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwish egdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyaly dddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssastkgpsvfplapsskstsggtaa lgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyi cnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmi	**SEQ ID NO: 169**

[1600]

	srtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	
轻链 A	dfvltqsphslsvtpgesasiscksshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 170**
重链 B	rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtevrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgpgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwsgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsf	**SEQ ID NO: 171**
轻链 B	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtYihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikdkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 172**
结合蛋白 22 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggccccagcgtgttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgta	**SEQ ID NO: 173**

[1601]

	cagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctaca tctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacc caagagctgcgacaagacccacacctgtccccctttgtcctgcccccgaactgctgg gaggcccttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagcc ggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaa gagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgc ctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaacccc aggtgtgcacactgccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccct gagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagca acggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacg gctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggca acgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagt ccctgagcctgagccccggcaag	
	轻链 A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctg aagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggcc aaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagc gtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacac tgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccacca gggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 174**
	重链 B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgacaaaacccataccgaggttaga ctggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccgcctgagctg ttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggcagcctcca ggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagggctggtcc	**SEQ ID NO: 175**

[1602]

	gtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaataccaag aataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatattacttctg tgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatccccctggcgaggaata ttttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgataagacccacacc gcttccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctct gggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtga cggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtc ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagc ttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggt ggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccc agcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaagga caccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcc acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatg ccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgt cctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtct ccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca gccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg ctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggt ggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccact acacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaa cccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatc cccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggc gcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctc cagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgacaaaacccata cctacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacaga gtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatca gcacaagcctggcagagccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaa gatggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgacc atcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttctt cggcagaggcagcagactgcacatcaaggataagacccatacccgtacggtggcc gctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcc tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaag gtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcagga cagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgac tacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccc	**SEQ ID NO: 176**

[1603]

	cgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 23 氨基酸序列		
重链 A	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfws gyppgeeyfqdwgqgtlvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkps ntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwl ngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscav kgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvf scsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 177**
轻链 A	Aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrps gipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvlsqpk aapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpsk qsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs	**SEQ ID NO: 178**
重链 B	rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswal dawgqgttvvvsadkthtQvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhw vrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdt avyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkth tastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpav lqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc papellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgve vhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk akgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 179**
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik dktht yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikdkthtrtvaaps vfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsk dstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 180**
结合蛋白 23 核苷酸序列		
重链 A	gaggttagactggtggagtcaggagggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg	**SEQ ID NO: 181**

[1604]

	gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatccccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgcgtcga ccaagggccccagcgtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcgga acagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcc tggaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcac ccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaag aaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccctttgtcctgcccc cgaactgctgggaggcccttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccct gatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgagg accctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaag accaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctga ccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaa caaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagcc ccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaa ccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtgga atgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctg gacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtgg cagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccacta cacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag	
轻链 A	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaa cccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatc cccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggc gcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctc cagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcagtcagcccaagg ctgccccctcggtcactctgttcccgccctcgagtgaggagcttcaagccaacaagg ccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctgga aggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaac aaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtg gaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggag aagacagtggcccctacagaatgttca	**SEQ ID NO: 182**
重链 B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta	**SEQ ID NO: 183**

[1605]

	ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgacaaaacccatacccaggtgcac ctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtgaaggtgtcct gcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagcgt gccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaa agtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagcacc aacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgtactac tgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacg gcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggc cagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttccaccaaggg cccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcgg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaact caggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcagga ctctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacc tacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttga gcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcct ggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgag gtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccg cgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgca ccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcc cagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccac aggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctg tggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggct ccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagc ctctccctgtctccgggt	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggacaaaacccatacctacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgt gtccatcggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagc gacctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccacca cacaagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccaca	**SEQ ID NO: 184**

[1606]

	ccagcttcaacctgaccatcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattg tcaggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggataagaccc atacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagc tgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgagg ccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaa gcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgac actgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccac cagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 24 氨基酸序列		
重链 A	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfws gyppgeeyfqdwgqgtlvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkps ntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwl ngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscav kgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvf scsvmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 185**
轻链 A	aseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrpsg ipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvlsqpka apsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskq snnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs	**SEQ ID NO: 186**
重链 B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwis hegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyal ydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvss dkthtrahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgw ikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdss waldawgqgttvvvsadkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpe pvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt kvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvv dvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkg fypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspg	**SEQ ID NO: 187**
轻链 B	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikdkthtdfvltqs phslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgvp drfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtrtv aapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvte	**SEQ ID NO: 188**

[1607]

	qdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 24 核苷酸序列		
重链 A	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaaccttgttatcgtgtcctccgcgtcga ccaagggccccagcgtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcgga acagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcc tggaattctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtcc agcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcac ccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaag aaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccc cgaactgctgggaggcccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccct gatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgagg accctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaag accaagccaagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctga ccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaa caaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagcc ccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaa ccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtgga atgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctg gacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtgg cagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccacta cacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag	**SEQ ID NO: 189**
轻链 A	gcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagactgtgact attacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcagaagaaa cccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatctggcatc cccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccattaccggc gcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataagagcggctc cagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcagtcagcccaagg ctgccccctcggtcactctgttcccgccctcgagtgaggagcttcaagccaacaagg ccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctgga aggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaac aaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtg gaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggag	**SEQ ID NO: 190**

		aagacagtggcccctacagaatgttca	
	重链 B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaaggacaaaacccataccgacttcgtgctga cccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccagcatcagctg caagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttggtacg tgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagc cagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctga agatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcag agagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaaggataagacc catacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgag gccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctga cactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccca ccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 191**
[1608]	轻链 B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaaggacaaaacccataccgacttcgtgctga cccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccagcatcagctg caagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttggtacg tgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagc cagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctga agatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcag agagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaaggataagacc catacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcag ctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgag gccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaa agcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctga cactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccca ccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 192**
	结合蛋白 25 氨基酸序列		
	重链 A	qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefi***dctln***wirlapgkrpewmg***wlk***	**SEQ ID NO:**

[1609]

	prggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyfctr***gkncdynwdf*** ***eh***wgrgtpvivssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhsh ytqkslslspg	**193**
轻链 A	eivltqspgtlslspgetaiisc***rtsqygsla***wyqqrpgqaprlviy***sgstraa***gipd rfsgsrwgpdynltisnlesgdfgvyyc***qqyef***fgqgtkvqvdikrtvaapsvfif ppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdst yslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 194**
重链 B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfws gyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvqlvesgggvvqpgtslrlscaasqfrf dgygmhwvrqapgkglewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnskntlylq mnslrpedtalyycakdlredeceewwsdyydfgkqlpcaksrgglvgiadnw gqgtmvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkv epkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshed pevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykck vsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdia vewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealh shytqkslslspg	**SEQ ID NO: 195**
轻链 B	qsvltqppsvsaapgqkvtiscsgntsnignnfvswyqqrpgrapqlliyetdkrp sgipdrfsasksgtsgtlaitglqtgdeadyycatwaaslssarvfgtgtkvivldkth taseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrps gipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldktht rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 196**
结合蛋白 25 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggcgagagcatg cggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgcaccctgaactggat cagactggcccctggcaagcggcctgagtggatgggatggctgaagcctagaggc ggagccgtgaactacgccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggac gtgtacagcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgataccgc cgtgtacttctgcacccggggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactg gggcagaggcacccctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg	**SEQ ID NO: 197**

[1610]

	cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccactacacgcagaagagcctctcc ctgtctccgggt	
轻链 A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacag ccatcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctggtatcagcagag gcctggacaggcccccagactcgtgatctacagcggcagcacaagagccgccgg aatccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcag caacctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgagttcttcgg ccagggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtg ttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcc tgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 198**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaa cccatacccaggtgcagttggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggac gtccctgagactctcctgtgcagcctctcaattcaggtttgatggttatggcatgcactg	**SEQ ID NO: 199**

[1611]

	ggtccgccaggccccaggcaaggggctggagtgggtggcatctatatcacatgatg gaattaaaaagtatcacgcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagaca attccaagaacacactgtatctacaaatgaacagcctgcgacctgaggacacggctc tctactactgtgcgaaagatttgcgagaagacgaatgtgaagagtggtggtcggatta ttacgattttgggaaacaactcccttgcgcaaagtcacgcggcggcttggttggaatt gctgataactggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagataagacccacacc gcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctct gggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtga cggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtc ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagc ttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggt ggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccc agcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaagga caccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcc acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatg ccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgt cctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtct ccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca gccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg ctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggt ggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccact acacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcac catctcctgctctggaaacacctccaacattggcaataattttgtgtcctggtatcaaca gcgccccggcagagccccccaactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctcag ggattcctgaccgattctctgcttccaagtctggtacgtcaggcaccctggccatcac cgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgccacatgggctgccagc ctgagttccgcgcgtgtcttcggaactgggaccaaggtcatcgtcctggacaaaacc cataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagact gtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcaga agaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatct ggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccatt accggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataaga gcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataag acccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgc gaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag	**SEQ ID NO: 200**

[1612]

	gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacc ctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtga cccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 26 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrglewvgw***ikpq ygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycar***drsygdsswal da***wgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhsh ytqkslslspg	**SEQ ID NO: 201**
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqts***qgvgsd***lhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgf***hts***fnltisdlqaddiatyyc***qvlqff***grgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 202**
重链 B	evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfws gyppgeeyfqdwgqgtlvivss<u>dkthtqvqlvesgggvvqpgtslrlscaasqfrf ddgygmhwvrqapgkglewvasishdgikkyhaekvwgrftisrdnskntlylq mnslrpedtalyycakdlredeceewwsdyydfgkqlpcaksrgglvgiadnw gqgtmvtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkv epkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshed pevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykck vsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdia vewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealh shytqkslslspg</u>	**SEQ ID NO: 203**
轻链 B	qsvltqppsvsaapgqkvtiscsgntsnignnfvswyqqrpgrapqlliyetdkrp sgipdrfsasksgtsgtlaitglqtgdeadyycatwaaslssarvfgtgtkvivldkth taseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrps gipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldktht rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 204**
结合蛋白 26 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg	**SEQ ID NO: 205**

[1613]

	gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccactacacgcagaagagcctctcc ctgtctccgggt	
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 206**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca	**SEQ ID NO: 207**

[1614]

	ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatccccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaa cccatacccaggtgcagttggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggac gtccctgagactctcctgtgcagcctctcaattcaggtttgatggttatggcatgcactg ggtccgccaggccccaggcaaggggctggagtgggtggcatctatatcacatgatg gaattaaaaagtatcacgcagaaaaagtgtggggccgcttcaccatctccagagaca attccaagaacacactgtatctacaaatgaacagcctgcgacctgaggacacggctc tctactactgtgcgaaagatttgcgagaagacgaatgtgaagagtggtggtcggatta ttacgattttgggaaacaactcccttgcgcaaagtcacgcggcggcttggttggaatt gctgataactggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagataagacccacacc gcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctct gggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtga cggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtc ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagc ttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggt ggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccc agcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaagga caccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcc acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatg ccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgt cctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtct ccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca gccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaag aatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg ctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggt ggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccact acacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcac catctcctgctctggaaacacctccaacattggcaataattttgtgtcctggtatcaaca gcgccccggcagagccccccaactcctcatttatgaaactgacaagcgaccctcag ggattcctgaccgattctctgcttccaagtctggtacgtcaggcaccctggccatcac cgggctgcagactggggacgaggccgattattactgcgccacatgggctgccagc ctgagttccgcgcgtgtcttcggaactgggaccaaggtcatcgtcctggacaaaacc cataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactgaagcagact gtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcctggtatcaga agaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaataggccatct ggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtctgaccatt	**SEQ ID NO: 208**

	accggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccgggataaga gcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcgataag acccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgag cagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgc gaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccag gaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacc ctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtga cccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 27 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrglewvgw***ikpq ygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycar***drsygdsswal da***wgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhsh ytqkslslspg	**SEQ ID NO: 209**
[1615] 轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfqltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 210**
重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw sgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapg ntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstnta ylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsga ltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepks cdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevk fnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnka lpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewe sngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshyt qkslslspg	**SEQ ID NO: 211**
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasiscksshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik dkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygkn	**SEQ ID NO: 212**

[1616]

	nrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgn sqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 27 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgctgcacgaggccctgcacagccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggc	**SEQ ID NO: 213**
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga tggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttccagctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag	**SEQ ID NO: 214**

[1617]

	gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaaccttgttatcgtgtcctccgacaaaa cccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggca cctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgc actgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagcca cgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgac tgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcg ataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgc cctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagca acctggaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccac accgcttccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggt gacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggct gtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaa ggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtg cccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa ggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcata atgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaagg tctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacca agaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccg tggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt gctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagcca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	SEQ ID NO: 215
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatcccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag	SEQ ID NO: 216

[1618]

	gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggc actgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgc ttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaa caataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagc cagtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctc ccgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgacc gtcctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccac ctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaact tctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcc tgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgc ctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggg gcgagtgt	
结合蛋白 28 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrglewvgw***ikpq ygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycar***drsygdsswal da***wgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhsh ytqkslslspg	**SEQ ID NO: 217**
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssvee gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifp psdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 218**
重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw sgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapg ntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstnta ylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalyddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsga ltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepks cdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevk fnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnka	**SEQ ID NO: 219**

[1619]

	lpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewe sngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshyt qkslslspg	
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik dkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygkn nrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgn sqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 220**
结合蛋白 28 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgc gggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccg gcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggc gccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgta ccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtg tactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttg gggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtg ttccctctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctg cctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctg accagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctg agcagcgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagag ctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctgggaggcc cttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttc aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagag gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagga ctggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgt gcacactgcccccaagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctg tgccgtgaaaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggcc agcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattc ttcctggtgtccaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttc agctgctccgtgctgcacgaggccctgcacagccactacacccagaagtccctgag cctgagccccggc	**SEQ ID NO: 221**
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagc acaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaaga	**SEQ ID NO: 222**

	aggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccat cagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttc ggcagaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcat cttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccac ctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagctt caaccggggcgagtgt	
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgagg gctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggaca ataccaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggat attacttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggc gaggaatattttcaagactggggtcagggaaccttgttatcgtgtcctccgacaaaa cccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggca cctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgc actgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagcca cgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgac tgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcg ataccgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgc cctgtacgacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagca acctggaattctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccac accgcttccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacc tctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggt gacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggct gtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaa ggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtg cccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa ggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcata atgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaagg tctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgacca agaatcaagtcagcctgtggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccg tggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt	**SEQ ID NO: 223**

[1620]

[1621]

	gctggactccgacggctccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagcca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcg ccagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaacta cctggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggc cagcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaag gacttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactg tatgcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatc aaggacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggc actgaagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgc ttcctggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaa caataggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagc cagtctgaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctc ccgggataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgacc gtcctcgataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccac ctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaact tctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcc tgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgc ctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggg gcgagtgt	**SEQ ID NO: 224**
结合蛋白 29 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrglewvgw***ikpq ygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycar***drsygdsswal da***wgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswn sgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkve pkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedp evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkalpapiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhsh ytqkslslspg	**SEQ ID NO: 225**
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved avpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifpp sdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysl sstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 226**
重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritg pgegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfw	**SEQ ID NO: 227**

	sgyppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapg ntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstnta ylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqg tavtvssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsga ltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepks cdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevk fnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnka lpapiektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewe sngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshyt qkslslspg	
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylas srasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdik dkthtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygkn nrpsgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvl dkthtrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgn sqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 228**
结合蛋白 29 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcg ggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggc aggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgc cgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtacc gcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtac tactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttgggg ccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccc tctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcg tgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctgaccag cggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcag cgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcga caagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctgggaggcccttccgtg ttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtg acctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacg tggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtacaa cagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacg gcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaa accatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccc caagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaagg cttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaaca	**SEQ ID NO: 229**

[1622]

[1623]

	actacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaa gctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgct gcacgaggccctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagtg accatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagcac aagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatgc cgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcagc gatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggcag aggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccc acctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaa cttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcct gagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcc tgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgggg cgagtgt	**SEQ ID NO: 230**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgaggg ctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaat accaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatatt acttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggcga ggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaaccc atacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctct gtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgg gtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagg gcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggac agaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgc cgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacg acgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaat tctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttcca ccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgt ggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcct caggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcaccc agacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaa gttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaac tcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgat ctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctg aggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc	**SEQ ID NO: 231**

[1624]

	cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaacca caggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctg tggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggct ccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacg tcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccactacacgcagaagagcct ctccctgtctccgggt	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgc cagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacc tggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggcca gcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaagga cttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtat gcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaag gacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactg aagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcct ggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaata ggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtct gaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccggg ataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcg ataagacccataccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcga cgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagc caggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagca ccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtg acccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 301**
结合蛋白 30 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrglewvgw***ikpq ygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycar***drsygdsswald a***wgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsg altsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepks cdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkal papiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqksl slspg	**SEQ ID NO: 232**
轻链 A	yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssveeg	**SEQ ID NO:**

	vpsrfsgsgfhtsfqltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifpps deqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslss tltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**233**
重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwsg yppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntl ktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylql sgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavt vssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkt htcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapi ektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqp ennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslsls pg	**SEQ ID NO: 234**
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylass rasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdk thtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrp sgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkth trtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 235**
结合蛋白 30 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcg ggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggc aggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgc cgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtacc gcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtac tactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttgggg ccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccc tctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcg tgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctgaccag cggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcag cgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcga caagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctgggaggcccttccgtg ttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtg acctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacg tggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtacaa	**SEQ ID NO: 236**

[1625]

[1626]

	cagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacg gcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaa accatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccc caagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaagg cttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaaca actacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaa gctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgct gcacgaggccctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagtg accatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagcac aagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagaag gcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttccagctgaccatcag cgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggca gaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcc cacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaaca acttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagc ctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacg cctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgg ggcgagtgt	**SEQ ID NO: 237**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgaggg ctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaat accaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatatt acttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggcga ggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaaccc atacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctct gtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgg gtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagg gcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggac agaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgc cgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacg acgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaat tctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttcca ccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgt ggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcct caggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcaccc	**SEQ ID NO: 238**

[1627]

	agacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaa gttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaac tcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgat ctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctg aggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaacca caggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctg tggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggct ccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacg tcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccactacacgcagaagagcct ctccctgtctccgggt	
轻链 B	Gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgc cagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacc tggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggcca gcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaagga cttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtat gcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaag gacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactg aagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcct ggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaata ggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtct gaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccggg ataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcg ataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcga cgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagc caggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagca ccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtg acccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 239**
结合蛋白 31 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqts***gytftahi***lfwfrqapgrglewvgw***ikpq ygav***nfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycar***drsygdsswald a***wgqgttvvvsaastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsg altsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepks cdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkal	**SEQ ID NO: 240**

[1628]

	papiektiskakgqprepqvctlppsrdeltknqvslscavkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqksl slspg	
轻链 A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssveda vpsrfsgsgfhtsfqltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifpps deqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslss tltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 241**
重链 B	Evrlvesggglvkpggslrlscsasgfdfdnawmtwvrqppgkglewvgritgp gegwsvdyaesvkgrftisrdntkntlylemnnvrtedtgyyfcartgkyydfwsg yppgeeyfqdwgqgtlvivssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntl ktydlhwvrsvpgqglqwmgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylql sgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavt vssdkthtastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkt htcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwy vdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapi ektiskakgqprepqvytlppcrdeltknqvslwclvkgfypsdiavewesngqp ennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvlhealhshytqkslsls pg	**SEQ ID NO: 242**
轻链 B	dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylass rasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdk thtaseltqdpavsvalkqtvtitcrgdslrshyaswyqkkpgqapvllfygknnrp sgipdrfsgsasgnrasltitgaqaedeadyycssrdksgsrlsvfgggtkltvldkth trtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqes vteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 243**
结合蛋白 31 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcg ggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggc aggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgc cgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtacc gcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtac tactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttgggg ccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggccccagcgtgttccc tctggccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggctgcctcg tgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaattctggcgccctgaccag cggcgtgcacaccttccagctgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcag cgtcgtgacagtgcccagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa	**SEQ ID NO: 244**

[1629]

	ccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcga caagacccacacctgtccccttgtcctgccccgaactgctgggaggcccttccgtg ttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtg acctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacg tggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccaagagaggaacagtacaa cagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacg gcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaa accatcagcaaggccaagggccagccccgcgaaccccaggtgtgcacactgcccc caagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaagg cttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaaca actacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaa gctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgct gcacgaggccctgcacagccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggc	
轻链 A	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagtg accatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagcac aagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatgc cgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttccagctgaccatcagc gatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggcag aggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccc acctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaa cttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcct gagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcc tgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgggg cgagtgt	**SEQ ID NO: 245**
重链 B	gaggttagactggtggagtcaggaggggggcttgtgaagcccggtgggtctctccg cctgagctgttctgcctccggctttgatttcgataacgcctggatgacctgggtcaggc agcctccaggtaagggactggagtgggtgggaagaatcacaggtccaggcgaggg ctggtccgtggactacgcggaatctgttaaagggcggtttacaatctcaagggacaat accaagaataccttgtatttggagatgaacaacgtgagaactgaagacaccggatatt acttctgtgccagaacaggcaaatactacgacttctggtccggctatcccctggcga ggaatattttcaagactggggtcagggaacccttgttatcgtgtcctccgacaaaaccc atacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctct gtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgg gtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagg gcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggac agaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgc cgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacg acgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaat	**SEQ ID NO: 246**

		tctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgcttcca ccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggca cagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgt ggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcct caggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcaccc agacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaa gttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaac tcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgat ctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctg aggtcaagttcaactggtatgttgacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaacca caggtgtacaccctgcccccatgccgggatgagctgaccaagaatcaagtcagcctg tggtgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggct ccttcttcctctactcaaaactcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacg tcttctcatgctccgtgctgcatgaggctctgcacagccactacacgcagaagagcct ctccctgtctccgggt	
[1630]	轻链 B	Gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgc cagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacc tggcttggtacgtgcagaagcccggcagatcccccagctgctgatctacctggcca gcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaagga cttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtat gcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaag gacaaaacccataccgcatccgaactgactcaggaccctgccgtctctgtggcactg aagcagactgtgactattacttgccgaggcgactcactgcggagccactacgcttcct ggtatcagaagaaacccggccaggcacctgtgctgctgttctacggaaagaacaata ggccatctggcatccccgaccgcttttctggcagtgcatcagggaaccgagccagtct gaccattaccggcgcccaggctgaggacgaagccgattactattgcagctcccggg ataagagcggctccagactgagcgtgttcggaggaggaactaaactgaccgtcctcg ataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcga cgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagc caggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagca ccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtg acccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 247**
结合蛋白 32 氨基酸序列			
重链 A		Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq	**SEQ ID NO:**

[1631]

	ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswald awgqgttvvvsaastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsg altsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrvesky gppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfn wyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglps siektiskakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqk slslslgk	**302**
轻链 A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifpp sdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 303**
重链 B	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckas***gytftsyy***ihwvrqapgqglewigs***iypg nvnt***nyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyc***trshygldwnfdv***wg kgttvtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaas***gftftkaw***mhwvrqapgkqle wvaq***ikdksns***yatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyyc***rgvy yalspfdy***wgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvt vswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvd krveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhn hytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 304**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckss***qslvhnnanty***lswylqkpgqspqsliy***kv s***nrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyyc***gqgtqyp***ftfgsgtkveikg qpkaapdiqmtqspsslsasvgdrvtitcqas***qniyvw***lnwyqqkpgkapklliy kasnlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyyc***qqgqtypyt***fgqgtkleiktk gpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsq esvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 305**
结合蛋白 32 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcg ggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggc aggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgc cgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtacc gcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtac tactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttgggg ccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggcccctcggtgttccct ctggcccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcg	**SEQ ID NO: 306**

[1632]

	gcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgt cgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggacc acaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggt ggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaa gtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaagag atgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgaca ttgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccc ccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaag agccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgca caaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 A	Tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagca caagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatg gcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcag cgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggca gaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcc cacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaaca acttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagc ctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacg cctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgg ggcgagtgt	**SEQ ID NO: 307**
重链 B	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaag gtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgcc aggcccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaac accaactacgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcat cagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtact actgcacccggtcccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggca ccaccgtgacagtgtctagcagccaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtg gtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggtgg cccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaa gggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatga acagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccc	**SEQ ID NO: 308**

		tgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtcggaccg ccagcacaaagggcccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcaccagc gaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgacc gtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctcc agagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctg ggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtgg acaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatt tctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatc agccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccga ggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagc ccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgc accaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctc aagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctga gctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacg gccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctc attcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgt gttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct gtctctgtccctgggcaag	
[1633]	轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgc cagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacc tgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgt ccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgact tcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcc agggcacccagtacccttcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggc cagcccaaggccgcccccgacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctg ccagcgtgggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgt ggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacaag gccagcaacctgcacaccggcgtgcccagcagattttctggcagcggctccggcac cgacttcaccctgacaatcagctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgc cagcagggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaa gaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctag cgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaac agccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagca gcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcga agtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagt gt	**SEQ ID NO: 309**

[1634]

结合蛋白 33 氨基酸序列		
重链 A	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswald awgqgttvvvsaastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsg altsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrvesky gppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfn wyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglps siektiskakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqk slslslgk	**SEQ ID NO: 310**
轻链 A	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikrtvaapsvfifpp sdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 311**
重链 B	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagg gtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdyw gqgttvtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkq lewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddsknt lylqmnslraedtavyycrg vyyalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpe pvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntk vdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsq edpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc kvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdi avewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhea lhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 312**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykv snrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikg qpkaapdivltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppk llifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtk leiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrge c	**SEQ ID NO: 313**
结合蛋白 33 核苷酸序列		
重链 A	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcg ggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggc aggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgc cgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtacc gcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtac tactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttgggg	**SEQ ID NO: 314**

		ccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgcctctacaaagggcccctcggtgttcccct ctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcg gcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgt cgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggacc acaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggt ggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaa gtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgccaggaagag atgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgaca ttgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccc ccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaag agccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgca caaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
[1635]	轻链 A	Tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagt gaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagca caagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatg gcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcag cgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggca gaggcagcagactgcacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcc cacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaaca acttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagc ctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacg cctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgg ggcgagtgt	**SEQ ID NO: 315**
	重链 B	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgag cctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcg ccagccacctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggc accaactacaaccccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaa gaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtact actgcgccagagacaagggctacagctactactacagcatggactactggggccag ggcaccaccgtgaccgtgtcatcctctcaggtgcagctggtggaatctggcggcgga gtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttc accaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggt	**SEQ ID NO: 316**

[1636]

	ggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtg aagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagat gaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatg ccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtcggac cgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcaccag cgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgac cgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctc cagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcct gggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaat ttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgat cagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccg aggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcct gcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcct caagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctg agctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac ggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggct cattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacg tgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct gtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgc cagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacc tgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgt ccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgact tcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcc agggcacccagtacccttcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggc cagcccaaggccgccccgacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgt gtctcctggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatatta cgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggccagcccccaagctgc tgattttcgccgccagcaacgtggaaagcggcgtgccagccagattttccggcagcg gctctggcaccgacttcaccctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggcca actactactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggcaccaag ctggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatc ttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctga acaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgt	**SEQ ID NO: 317**

[1637]

	acgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
结合蛋白 34 氨基酸序列		
重链 A	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwish egdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyaly dddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpev tcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdw lngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwcl vkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvf scsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 318**
轻链 A	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylass rasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikrtv aapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteq dskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 319**
重链 B	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckas***gytftsyy***ihwvrqapgqglewigs***iypg nvnt***nyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyc***trshygldwnfdv***wg kgttvtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaas***gftftkaw***mhwvrqapgkqle wvaq***ikdksns***yatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyyc***rgvy yalspfdy***wgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvt vswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvd krveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhn hytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 320**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckss***qslvhnnanty***lswylqkpgqspqsliy***kv s***nrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyyc***gqgtqyp***ftfgsgtkveikg qpkaapdiqmtqspsslsasvgdrvtitcqas***qniyvw***lnwyqqkpgkapklliy ***kas***nlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyyc***qqgqtypyt***fgqgtkleiktk gpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsq esvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 321**
结合蛋白 34 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtgaa ggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcg cagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgac aagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaag caccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgta	**SEQ ID NO: 322**

[1638]

	ctactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatg acggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggg gccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggcccctcggtgttcc ctctggcccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcg tgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaag cggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcag cgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtgg accacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccct ccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccc ccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggt ggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgt ggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagta caagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagca aggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcg acattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccac ccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggac aagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccct gcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgc cagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacc tggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggcca gcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaagga cttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtat gcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaag cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagt ccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagt gcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgac cgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcc tgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 323**
重链 B	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaag gtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgcc aggccccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaac accaactacgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcat cagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtact actgcacccggtcccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggca ccaccgtgacagtgtctagcagccaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtg	**SEQ ID NO: 324**

[1639]

	gtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggtgg cccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaa gggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatga acagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccc tgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtcggaccg ccagcacaaagggcccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcaccagc gaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgacc gtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctcc agagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctg ggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtgg acaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatt tctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatc agccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccga ggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagc ccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgc accaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctc aagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctga gctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacg gccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctc attcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgt gttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct gtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgc cagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacc tgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgt ccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgact tcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcc agggcacccagtacccttcacctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggc cagcccaaggccgccccgacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctg ccagcgtgggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgt ggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacaag gccagcaacctgcacaccggcgtgcccagcagattttctggcagcggctccggcac cgacttcaccctgacaatcagctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgc cagcagggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaa gaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctag cgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaac	**SEQ ID NO: 325**

[1640]

	agccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagca gcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcga agtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagt gt	
结合蛋白 35 氨基酸序列		
重链 A	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwish egdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyaly dddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpev tcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdw lngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwcl vkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvf scsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 326**
轻链 A	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylass rasgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikrtv aapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteq dskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 327**
重链 B	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagg gtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdyw gqgttvtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkq lewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrg vyyalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpe pvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntk vdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsq edpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc kvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdi avewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhea lhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 328**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykv snrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikg qpkaapdivltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppk llifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtk leiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrge c	**SEQ ID NO: 329**
结合蛋白 35 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtgaa ggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcg	**SEQ ID NO: 330**

[1641]

	cagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgac aagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaag caccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgta ctactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatg acggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggg gccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgcttcgaccaagggcccctcggtgttcc ctctggcccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcg tgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaag cggcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcag cgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtgg accacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccct ccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccc ccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggt ggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgt ggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagta caagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagca aggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgccaggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcg acattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccac ccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggac aagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccct gcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 A	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgc cagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacc tggcttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggcca gcagcagagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaagga cttcaccctgaagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtat gcagggcagagagagcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaag cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagt ccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagt gcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgac cgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcc tgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 331**
重链 B	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgag cctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcg ccagccacctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggc accaactacaaccccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaa	**SEQ ID NO: 332**

[1642]

	gaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtact actgcgccagagacaagggctacagctactactacagcatggactactggggccag ggcaccaccgtgaccgtgtcatcctctcaggtgcagctggtggaatctggcggcgga gtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttc accaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggt ggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtg aagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagat gaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatg ccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtcggac cgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctctggcccctgcagcagaagcaccag cgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgac cgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctc cagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcct gggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaat ttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgat cagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccg aggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcct gcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcct caagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctg agctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac ggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggct cattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacg tgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct gtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgc cagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacc tgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgt ccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgact tcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcc agggcacccagtacccttcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggc cagcccaaggccgccccccgacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgt gtctcctggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatatta cgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggccagcccccccaagctgc tgattttcgccgccagcaacgtggaaagcggcgtgccagccagattttccggcagcg gctctggcaccgacttcaccctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggcca actactactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggcaccaag	**SEQ ID NO: 333**

[1643]

	ctggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatc ttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctga acaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgt acgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
结合蛋白 36 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewmgwlk prggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyfctrgkncdynwdfe hwgrgtpvivssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsga ltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskyg ppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnw yvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssi ektiskakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngq pennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqksls lslgk	**SEQ ID NO: 334**
轻链 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlviysgstraagipdrf sgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqyeffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifpp sdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 335**
重链 B	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckas***gytftsyy***ihwvrqapgqglewigs***iypg nvnt***nyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyc***trshygldwnfdv***wg kgttvtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaas***gftftkaw***mhwvrqapgkqle wvaq***ikdksns***yatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyyc***rgvy yalspfdy***wgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvt vswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvd krveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqed pevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs nkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhn hytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 336**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckss***qslvhnnanty***lswylqkpgqspqsliy***kv s***nrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyyc***gqgtqyp***ftfgsgtkveikg qpkaapdiqmtqspsslsasvgdrvtitcqas***qniyvw***lnwyqqkpgkapklliy ***kas***nlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyyc***qqgqtypyt***fgqgtkleiktk gpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsq esvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 337**
结合蛋白 36 核苷酸序列		

[1644]

重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggcgagagcatgc ggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgcaccctgaactggatca gactggcccctggcaagcggcctgagtggatgggatggctgaagcctagaggcgg agccgtgaactacgccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgt acagcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgataccgccgtgt acttctgcacccggggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactggggc agaggcacccctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccct ctggcccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcg gcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgt cgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggacc acaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggt ggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaa gtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgccaggaagag atgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgaca ttgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccc ccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaag agccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgca caaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	SEQ ID NO: 338
轻链 A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacagc catcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctggtatcagcagaggc ctggacaggcccccagactcgtgatctacagcggcagcacaagagccgccggaat ccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaa cctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgagttcttcggcca gggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttca tcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgc agagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggt gtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaa ccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 339
重链 B	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaag gtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgcc aggcccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaac	SEQ ID NO: 340

[1645]

	accaactacgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcat cagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtact actgcacccggtcccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggca ccaccgtgacagtgtctagcagccaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtg gtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggtgg cccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaa gggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatga acagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccc tgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtcggaccg ccagcacaaagggcccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcaccagc gaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgacc gtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctcc agagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctg ggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtgg acaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatt tctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatc agccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccga ggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagc ccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgc accaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctc aagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctga gctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacg gccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctc attcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgt gttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct gtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgc cagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacc tgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgt ccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgact tcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcc agggcacccagtacccccttcacctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggc cagcccaaggccgccccccgacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctg ccagcgtgggcgacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgt ggctgaactggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacaag gccagcaacctgcacaccggcgtgcccagcagattttctggcagcggctccggcac cgacttcaccctgacaatcagctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgc	**SEQ ID NO: 341**

[1646]

	cagcagggccagacctacccctacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaa gaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctag cgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaac agccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagca gcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcga agtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagt gt	
结合蛋白 37 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsggqmkkpgesmriscrasgyefidctlnwirlapgkrpewmgwlk prggavnyarplqgrvtmtrdvysdtaflelrsltvddtavyfctrgkncdynwdfe hwgrgtpvivssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsga ltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskyg ppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnw yvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssi ektiskakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngq pennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqksls lslgk	**SEQ ID NO: 342**
轻链 A	Eivltqspgtlslspgetaiiscrtsqygslawyqqrpgqaprlviysgstraagipdrf sgsrwgpdynltisnlesgdfgvyycqqyeffgqgtkvqvdikrtvaapsvfifpp sdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 343**
重链 B	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagg gtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdyw gqgttvtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkq lewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrg vyyalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpe pvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntk vdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsq edpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc kvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdi avewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhea lhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 344**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykv snrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikg qpkaapdivltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppk llifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtk leiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrge	**SEQ ID NO: 345**

[1647]

	c	
结合蛋白 37 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcggccagatgaagaaacccggcgagagcatgc ggatcagctgcagagccagcggctacgagttcatcgactgcaccctgaactggatca gactggcccctggcaagcggcctgagtggatgggatggctgaagcctagaggcgg agccgtgaactacgccagacctctgcagggcagagtgaccatgacccgggacgtgt acagcgataccgccttcctggaactgcggagcctgaccgtggatgataccgccgtgt acttctgcacccggggcaagaactgcgactacaactgggacttcgagcactggggc agaggcacccctgtgatcgtgtcaagcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccct ctggcccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcg gcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgt cgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggacc acaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggt ggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaa gtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgccaggaagag atgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgaca ttgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccc ccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaag agccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgca caaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 346**
轻链 A	Gagatcgtgctgacacagagccctggcaccctgagcctgtctccaggcgagacagc catcatcagctgccggacaagccagtacggcagcctggcctggtatcagcagaggc ctggacaggcccccagactcgtgatctacagcggcagcacaagagccgccggaat ccccgatagattcagcggctccagatggggccctgactacaacctgaccatcagcaa cctggaaagcggcgacttcggcgtgtactactgccagcagtacgagttcttcggcca gggcaccaaggtgcaggtggacatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttca tcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgct gaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgc agagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggt gtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaa ccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 347**
重链 B	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgag	**SEQ ID NO:**

[1648]

	cctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcg ccagccacctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggc accaactacaaccccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaa gaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtact actgcgccagagacaagggctacagctactactacagcatggactactggggccag ggcaccaccgtgaccgtgtcatcctctcaggtgcagctggtggaatctggcggcgga gtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttc accaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggt ggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtg aagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagat gaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatg ccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtcggac cgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcaccag cgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgac cgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctc cagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcct gggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaat ttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgat cagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccg aggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcct gcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcct caagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctg agctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac ggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggct cattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacg tgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccct gtctctgtccctgggcaag	**348**
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgc cagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacc tgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgt ccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgact tcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcc agggcacccagtacccttcacctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggc cagcccaaggccgcccccgacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgt gtctcctggacagagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatatta cgtgaccagcctgatgcagtggtatcagcagaagcccggccagcccccaagctgc	**SEQ ID NO: 349**

[1649]

	tgattttcgccgccagcaacgtggaaagcggcgtgccagccagattttccggcagcg gctctggcaccgacttcaccctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggcca actactactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggccagggcaccaag ctggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatc ttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctga acaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctac agcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgt acgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaac cggggcgagtgt	
结合蛋白 38 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqglewigsiypg nvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyctrshygldwnfdvwg kgttvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppc ppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvd gvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiekti skakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslg k	**SEQ ID NO: 350**
轻链 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapklliykasnlh tgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqqgqtypytfgqgtkleikrtvaapsv fifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskds tyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 351**
重链 B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswald awgqgttvvvsasqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqap gkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyy crgvyyalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdy fpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkps ntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkey kckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvm healhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 352**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykv snrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikg qpkaapyihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihht ssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhiktkgpsrtv	**SEQ ID NO: 353**

[1650]

	aapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteq dskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 38 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaag gtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgcc aggcccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaac accaactacgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcat cagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtact actgcacccggtcccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggca ccaccgtgacagtgtctagcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggccc cttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggact actttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgca caccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgaca gtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcc cagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctc cttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagccc aaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgt gtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgca caacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgt ccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaag gtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggg ccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgccaggaagagatgaccaa gaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtg gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgc tggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtg gcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccacta cacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 354**
轻链 A	Gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcgacagag tgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaactggtatcagca gaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacacc ggcgtgcccagcagattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcagggccagacctac ccctacaccttttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctccc agcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcg tgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggaca atgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaagg actccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 355**

[1651]

重链 B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcg ggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggc aggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgc cgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtacc gcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtac tactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttgggg ccagggcacaaccgtggtggtgtctgcctctcaggtgcagctggtggaatctggcgg cggagtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttca ccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaa tgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacag cgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgc agatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtac tatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtc ggaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctctggcccccttgcagcagaagca ccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccg tgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccctttccagccgt gctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagca gcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaag gtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccct gaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctga tgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatc ccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacc aagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgt gctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagg gcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga gcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtc ctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagag caacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaag tccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 356**
轻链 B	Gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgc cagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacc tgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgt ccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgact tcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcc agggcacccagtacccttcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggc cagcccaaggccgccccctacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgt gtccatcggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcg	**SEQ ID NO: 357**

[1652]

	acctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccaca caagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacacc agcttcaacctgaccatcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtca ggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagaccaagggcccca gccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctga agtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaa agtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgt gaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactg agcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagg gcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 39 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqglewigsiypg nvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyctrshygldwnfdvwg kgttvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppc ppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvd gvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiekti skakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslg k	**SEQ ID NO: 358**
轻链 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapklliykasnlh tgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqqgqtypytfgqgtkleikrtvaapsv fifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskds tyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 359**
重链 B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswald awgqgttvvvsadkthtqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvr qapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedta vyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpev tcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdw lngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslsca vkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvf scsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 360**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykv snrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikd kthtyihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssv edgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikdkthtrtvaap	**SEQ ID NO: 361**

[1653]

	svfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsk dstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 39 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaag gtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgcc aggcccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaac accaactacgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcat cagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtact actgcacccggtcccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggca ccaccgtgacagtgtctagcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggccc cttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggact actttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgca caccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgaca gtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcc cagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctc cttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagccc aaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgt gtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgca caacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgt ccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaag gtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggg ccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgccaggaagagatgaccaa gaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtg gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgc tggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtg gcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccacta cacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 362**
轻链 A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcgacagagt gaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaactggtatcagca gaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacacc ggcgtgcccagcagattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcagggccagacctac ccctacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctccc agcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcg tgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggaca atgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaagg actccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 363**

[1654]

重链 B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcg ggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggc aggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgc cgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtacc gcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtac tactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttgggg ccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgacaaaacccatacccaggtgcagctgg tggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgcc gccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctgg aaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc tactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaaga acaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactact gtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgt gaccgtgtctagtgataagacccacaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccct ctggcccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcg gcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgt cgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggacc acaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggt ggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaa gtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaaga gatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcga cattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacc ccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggaca agagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctg cacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	SEQ ID NO: 364
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgc cagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacc tgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgt ccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgact tcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcc agggcacccagtacccttcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaaggac aaaacccatacctacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgca	SEQ ID NO: 365

[1655]

	ctggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagca gcgtggaagatggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttca acctgaccatcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgct gcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggataagacccatacccgtac ggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccgg cacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcag tggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaagg ccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtct agccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 40 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqglewigsiypg nvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyctrshygldwnfdvwg kgttvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppc ppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvd gvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiekti skakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslg k	**SEQ ID NO: 366**
轻链 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapkllliykasnlh tgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqqgqtypytfgqgtkleikrtvaapsv fifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskds tyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 367**
重链 B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikd ksnsyatyyadsvkgrftisrddsknt lylqmnslraedtavyycrgvyyalspfdy wgqgtlvtvsssrahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardr sygdsswaldawgqgttvvvsartastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkps ntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkey kckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvm healhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 368**
轻链 B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikgqpkaapdivm tqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsg vpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveiktkgpsrtv	**SEQ ID NO: 369**

[1656]

	aapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteq dskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 40 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaag gtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgcc aggcccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaac accaactacgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcat cagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtact actgcacccggtcccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggca ccaccgtgacagtgtctagcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggccc cttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggact actttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgca caccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgaca gtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcc cagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctc cttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagccc aaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgt gtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgca caacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgt ccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaag gtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggg ccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgccaggaagagatgaccaa gaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtg gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgc tggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtg gcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccacta cacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 370**
轻链 A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcgacagagt gaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaactggtatcagca gaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacacc ggcgtgcccagcagattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcagggccagacctac ccctacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctccc agcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcg tgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggaca atgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaagg actccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 371**

[1657]

重链 B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctga gactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgc gccaggcccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaa cagctacgccacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccggg acgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacac cgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggcc agggaaccctcgtgaccgtgtctagtagcagagcccacctggtgcagtctggcaccg ccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacacct tcaccgcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactggaatggg tgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcggaggcttccgggata gagtgaccctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgcctacatggacatccggggc ctgaagcccgatgacaccgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcga cagcagctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccc ggaccgccagcacaaagggcccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagc accagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagccc gtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccg tgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagca gcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaag gtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccct gaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctga tgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatc ccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacc aagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgt gctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagg gcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga gcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtc ctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagag caacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaag tccctgtctctgtccctgggcaag	SEQ ID NO: 372
轻链 B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagtg accatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagcac aagcctggcagagccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatg gcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcag cgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggca gaggcagcagactgcacatcaagggccagcccaaggccgccccgacatcgtgat gacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgccagcatcagct gcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctggtat	SEQ ID NO: 373

[1658]

	ctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattc agcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaa gatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcaccc agtacccttcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagaccaagggcccc agccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctg aagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggcca aagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgt gaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactg agcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagg gcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 41 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqglewigsiypg nvntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyctrshygldwnfdvwg kgttvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsg vhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppc ppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvd gvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiekti skakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslg k	**SEQ ID NO: 374**
轻链 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapkllliykasnlh tgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqqgqtypytfgqgtkleikrtvaapsv fifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskds tyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 375**
重链 B	qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdk snsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrgvyyalspfdy wgqgtlvtvssdkthtrahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqap grglewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyyc ardrsygdsswaldawgqgttvvvsadkthtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpev tcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdw lngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslsca vkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvf scsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 376**
轻链 B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikdkthtdivmtqt plslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsgvp drfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikdkthtrtvaa	**SEQ ID NO: 377**

[1659]

	psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqds kdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 41 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaag gtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgcc aggcccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaac accaactacgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcat cagcaccgcctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtact actgcacccggtcccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggca ccaccgtgacagtgtctagcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggccc cttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggact actttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgca caccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgaca gtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcc cagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctc cttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagccc aaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgt gtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgca caacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgt ccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaag gtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggg ccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgccaggaagagatgaccaa gaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtg gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgc tggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtg gcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccacta cacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 378**
轻链 A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcgacagagt gaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaactggtatcagca gaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacacc ggcgtgcccagcagattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatc agctccctgcagcccgaggacattgccacctactactgccagcagggccagacctac ccctacaccttttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctccc agcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcg tgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggaca atgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaagg actccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 379**

[1660]

重链 B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctga gactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgc gccaggcccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaa cagctacgccacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccggg acgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacac cgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggcc agggaaccctcgtgaccgtgtctagtgacaaaacccataccagagcccacctggtgc agtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaa gcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggcaggcccctggcagag gactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgccgtgaacttcggcgga ggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtaccgcgagatcgcctacatg gacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtactactgcgccagagacag aagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccagggcacaaccgtg gtggtgtctgccgataagacccacaccgccagcacaaagggcccatcggtgttccct ctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcg gcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgt cgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggacc acaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggt ggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaa gtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaaga gatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcga cattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacc ccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggaca agagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctg cacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	SEQ ID NO: 380
轻链 B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagtg accatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagcac aagcctggcagagccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatg gcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcag cgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggca gaggcagcagactgcacatcaaggacaaaacccataccgacatcgtgatgacccag acccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgccagcatcagctgcaagag cagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaa	SEQ ID NO: 381

[1661]

	gcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgt gcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccg ggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtacccctt caccttttggcagcggcaccaaggtggaaatcaaggataagacccatacccgtacggt ggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcac agcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgg aaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcag gacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccg actacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagc cccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 42 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagg gtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdyw gqgttvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgalts gvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiek tiskakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpe nnykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslsl gk	**SEQ ID NO: 382**
轻链 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaas nvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtkleikrt vaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvte qdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 383**
重链 B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswald awgqgttvvvsasqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqap gkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyy crgvyyalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdy fpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkps ntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkey kckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvm healhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 384**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykv snrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikg qpkaapyihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihht ssvedgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhiktkgpsrtv	**SEQ ID NO: 385**

[1662]

	aapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteq dskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 42 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgag cctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcg ccagccacctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggc accaactacaaccccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaa gaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtact actgcgccagagacaagggctacagctactactacagcatggactactggggccag ggcaccaccgtgaccgtgtcatccgcgtcgaccaagggccccctcggtgttccctctg gcccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaa ggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggc gtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcg tgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccac aagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctg ccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaa agcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtg gatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccggg tggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagt gcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcc aagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgccaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacatt gccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccc cctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaaga gccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 386**
轻链 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggacagagggcc accatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgaccagcctgatgcag tggtatcagcagaagcccggccagcccccaagctgctgattttcgccgccagcaac gtggaaagcggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcacc ctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactactactgccagcagag ccggaaggtgccctacaccttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacgg tggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggca cagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtg gaaggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagca ggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 387**

[1663]

重链 B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcg ggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggc aggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgc cgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtacc gcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtac tactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttgggg ccagggcacaaccgtggtggtgtctgcctctcaggtgcagctggtggaatctggcgg cggagtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttca ccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaa tgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacag cgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgc agatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtac tatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtc ggaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctctggcccccttgcagcagaagca ccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccg tgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccctttccagccgt gctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagca gcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaag gtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccct gaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctga tgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatc ccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacc aagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgt gctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagg gcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga gcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtc ctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagag caacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggc aacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaag tccctgtctctgtccctgggcaag	SEQ ID NO: 388
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgc cagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacc tgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgt ccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgact tcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcc agggcacccagtacccttcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggc cagcccaaggccgccccctacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgt gtccatcggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcg	SEQ ID NO: 389

[1664]

	acctgcactggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccaca caagcagcgtggaagatggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacacc agcttcaacctgaccatcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtca ggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaagaccaagggcccca gccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctga agtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaa agtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgt gaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactg agcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagg gcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 43 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagg gtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdyw gqgttvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgalts gvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiek tiskakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpe nnykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslsl gk	**SEQ ID NO: 390**
轻链 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaas nvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtkleikrt vaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvte qdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 391**
重链 B	Rahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvgwikpq ygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdsswald awgqgttvvvsadkthtqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvr qapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedta vyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpev tcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdw lngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslsca vkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvf scsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 392**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykv snrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikd kthtyihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssv edgvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikdkthtrtvaap	**SEQ ID NO: 393**

[1665]

	svfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsk dstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 43 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgag cctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcg ccagccacctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggc accaactacaaccccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaa gaaccaggtgtccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtact actgcgccagagacaagggctacagctactactacagcatggactactggggccag ggcaccaccgtgaccgtgtcatccgcgtcgaccaagggccccctcggtgttccctctg gcccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaa ggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggc gtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcg tgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccac aagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctg ccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaa agcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtg gatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccggg tggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagt gcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcc aagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgccaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacatt gccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccaccccc cctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaaga gccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 394**
轻链 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggacagagggcc accatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgaccagcctgatgcag tggtatcagcagaagcccggccagcccccaagctgctgattttcgccgccagcaac gtggaaagcggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcacc ctgaccatcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactactactgccagcagag ccggaaggtgccctacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacgg tggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggca cagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtg gaaggtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagca ggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggcc gactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 395**

[1666]

重链 B	agagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggcgcctctgtgcg ggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctggttccggc aggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatggcgc cgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtacc gcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtac tactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttgggg ccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgacaaaacccatacccaggtgcagctgg tggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgcc gccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctgg aaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacc tactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaaga acaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactact gtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgt gaccgtgtctagtgataagacccacaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccct ctggcccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtg aaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcg gcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgt cgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggacc acaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccc tgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttccccca aagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggt ggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaa gtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaaga gatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcga cattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacc ccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggaca agagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctg cacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	SEQ ID NO: 396
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgc cagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacc tgagctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgt ccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgact tcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggcc agggcacccagtacccttcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaaggac aaaacccatacctacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatc ggcgacagagtgaccatcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgca	SEQ ID NO: 397

[1667]

	ctggtatcagcacaagcctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagca gcgtggaagatggcgtgcccagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttca acctgaccatcagcgatctgcaggccgacgacattgccacctactattgtcaggtgct gcagttcttcggcagaggcagcagactgcacatcaaggataagacccatacccgtac ggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccgg cacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcag tggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaagg ccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtct agccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 44 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagg gtnynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdyw gqgttvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgalts gvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygpp cppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiek tiskakgqprepqvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpe nnykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslsl gk	**SEQ ID NO: 398**
轻链 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaas nvesgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtkleikrt vaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvte qdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 399**
重链 B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikd ksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrgvyyalspfdy wgqgtlvtvsssrahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrgl ewvgwikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardr sygdsswaldawgqgttvvvsartastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyf pepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkps ntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkey kckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfyp sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvm healhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 400**
轻链 B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssved gvpsrfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikgqpkaapdivm tqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsg vpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveiktkgpsrtv	**SEQ ID NO: 401**

[1668]

	aapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteq dskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
结合蛋白 44 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgagcct gacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcgccagc cacctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaacta caaccccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtg tccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagaga caagggctacagctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccg tgtcatccgcgtcgaccaagggccccctcggtgttccctctggccccttgcagcagaagca ccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtga ccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctcca gagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggca ccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcg ggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcgga ccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccc gaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggt acgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttca acagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccat cagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccccttgccag gaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccaccc cccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagag ccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaacc actacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 402**
轻链 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggacagagggccac catcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgaccagcctgatgcagtggta tcagcagaagcccggccagcccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaa gcggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaccatca accccgtggaagccaacgacgtggccaactactactgccagcagagccggaaggtgcc ctacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcg tgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcct gctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctgc agagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctaca gcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgc ctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcg agtgt	**SEQ ID NO: 403**

[1669]

重链 B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagac tgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccag gcccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacg ccacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaa gaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactact gtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtga ccgtgtctagtagcagagcccacctggtgcagtctggcaccgccatgaagaaaccaggc gcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgcccacatcctgttctg gttccggcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatcaagccccagtatg gcgccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacccgggacgtgtac cgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgacaccgccgtgtacta ctgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggatgcttggggccag ggcacaaccgtggtggtgtctgcccggaccgccagcacaaagggcccatcggtgttccc tctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaa ggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgt gcacaccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgac agtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgc ccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggaca ccctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaa gatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagac caagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgc tgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcct gcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaa gtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgt gccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagc ccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgg tgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctcc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggc aag	SEQ ID NO: 404
轻链 B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagtgac catcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagcacaagc ctggcagagccccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcc cagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcagcgatctgcag gccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagac tgcacatcaagggccagcccaaggccgcccccgacatcgtgatgacccagaccccct gagcctgagcgtgacacctggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagc ctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagag cccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctcc	SEQ ID NO: 405

[1670]

	ggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacg tgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtacccttcacctttggcagcggcaccaa ggtggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatctt cccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaa cttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaag tgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 45 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagggt nynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdywgqgtt vtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpav lqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapefl ggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkp reeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvyt lppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsffly skltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 406**
轻链 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaasnve sgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsv fifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 407**
重链 B	qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksn syatyyadsvkgrftisrddsknlylqmnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgt lvtvssdkthtrahlvqsgtamkkpgasvrvscqtsgytftahilfwfrqapgrglewvg wikpqygavnfgggfrdrvtltrdvyreiaymdirglkpddtavyycardrsygdssw aldawgqgttvvvsadkthtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvs wnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrves kygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnw yvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiekt iskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavewesngqpenny kttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 408**
轻链 B	Yihvtqspsslsvsigdrvtincqtsqgvgsdlhwyqhkpgrapkllihhtssvedgvp srfsgsgfhtsfnltisdlqaddiatyycqvlqffgrgsrlhikdkthtdivmtqtplslsvtp gqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgt dftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikdkthtrtvaapsvfifppsdeql ksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskad yekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 409**
结合蛋白 45 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgagcct	**SEQ ID NO:**

[1671]

	gacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcgccagc cacctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaacta caaccccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtg tccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagaga caagggctacagctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccg tgtcatccgcgtcgaccaagggccccctcggtgttccctctggccccttgcagcagaagca ccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtga ccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctcca gagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggca ccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcg ggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcgga ccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccc gaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggt acgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttca acagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccat cagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccccttgccag gaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccaccc ccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagag ccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaacc actacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**410**
轻链 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggacagagggccac catcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgaccagcctgatgcagtggta tcagcagaagcccggccagcccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaa gcggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaccatca accccgtggaagccaacgacgtggccaactactactgccagcagagccggaaggtgcc ctacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcg tgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcct gctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctgc agagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctaca gcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgc ctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcg agtgt	**SEQ ID NO: 411**
重链 B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagac tgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccag gcccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacg ccacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaa gaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactact	**SEQ ID NO: 412**

[1672]

	gtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtga ccgtgtctagtgacaaaacccataccagagcccacctggtgcagtctggcaccgccatga agaaaccaggcgcctctgtgcgggtgtcctgtcagacaagcggctacaccttcaccgccc acatcctgttctggttccggcaggcccctggcagaggactggaatgggtgggatggatca agccccagtatggcgccgtgaacttcggcggaggcttccgggatagagtgaccctgacc cgggacgtgtaccgcgagatcgcctacatggacatccggggcctgaagcccgatgaca ccgccgtgtactactgcgccagagacagaagctacggcgacagcagctgggctctggat gcttggggccagggcacaaccgtggtggtgtctgccgataagacccacaccgccagca caaagggcccatcggtgttccctctggcccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacag ccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactc tggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgta ctctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacct gtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagta cggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgt tccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtg gtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtg gaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgg gtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtg caaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaag ggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgcccctagccaggaagagatgacca agaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtgg aatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctgga cagcgacggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcagg aaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccag aagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	tacatccacgtgacccagagccccagcagcctgtccgtgtccatcggcgacagagtgac catcaactgccagacctctcagggcgtgggcagcgacctgcactggtatcagcacaagc ctggcagagcccccaagctgctgatccaccacacaagcagcgtggaagatggcgtgcc cagcagattttccggcagcggcttccacaccagcttcaacctgaccatcagcgatctgcag gccgacgacattgccacctactattgtcaggtgctgcagttcttcggcagaggcagcagac tgcacatcaaggacaaaacccataccgacatcgtgatgacccagacccccctgagcctg agcgtgacacctggacagcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgc acaacaacgccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagccccca gtccctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgcccgacagattctccggcag cggctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggc gtgtactattgtggccagggcacccagtacccccttcacctttggcagcggcaccaaggtg gaaatcaaggataagacccatacccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccac ctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttcta cccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacag	**SEQ ID NO: 413**

[1673]

	ccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcac cctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
结合蛋白 46 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqglewigsiypgnv ntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyctrshygldwnfdvwgkgttv tvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre eqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlp pcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk ltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 414**
轻链 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapklliykasnlhtgv psrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqqgqtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifpps deqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltl skadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 415**
重链 B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwisheg dkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddga lnwavdvdylsnlefwgqgtavtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftka wmhwvrqapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsl raedtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvd hkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvv dvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeyk ckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdia vewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnh ytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 416**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnr fsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikgqpkaa pdfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassra sgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdiktkgpsrt vaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqd skdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 417**
结合蛋白 46 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaaggt gtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgccaggc ccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaact acgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgc ctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactactgcacccggt	**SEQ ID NO: 418**

		cccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtg tctagcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggcccctttgcagcagaagcacc agcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgacc gtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccaga gcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcacc aagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggg tggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggacc ctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccga agtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtac gtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaac agcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaa agagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatca gcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccttgccagga agagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcga cattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccaccccc cctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagcc ggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
[1674]	轻链 A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcgacagagtga ccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaactggtatcagcagaagc ccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcc cagcagattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatcagctccctgcag cccgaggacattgccacctactactgccagcagggccagacctacccctacaccttggc cagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttct acccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaaca gccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagca ccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgac ccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 419**
	重链 B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtgaagg tgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagc gtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaa gtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagcaccaacac cgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaa gggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaac tgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcacagccgt gaccgtgtcatcttctcaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctgg cagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgc actgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaa	**SEQ ID NO: 420**

[1675]

	gagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagcc gggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggaca ccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggcca gggaaccctcgtgaccgtgtctagtcggaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccc tctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaa ggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgt gcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgac agtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgc ccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttccccccaaagcccaaggaca ccctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaa gatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagac caagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgc tgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcct gcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaa gtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgt gccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagc ccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgg tgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctcc gtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggc aag	
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgccag catcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagct ggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagat tcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaag atcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagta ccccttcacctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgcc cccgacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgc cagcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctgg cttggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagca gagccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctg aagatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagag agagccccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaagaccaagggccccag ccgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtc cggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgca gtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagca ggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgac tacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgt gaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 421**

[1676]

结合蛋白 47 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqglewigsiypgnv ntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyctrshygldwnfdvwgkgttv tvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre eqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlp pcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk ltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	SEQ ID NO: 422
轻链 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapklliykasnlhtgv psrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqqgqtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifpps deqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltl skadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 423
重链 B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwisheg dkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddga lnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkthtqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgft ftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylq mnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtastkgpsvfplapcsrst sestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtkt ytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwl ngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgf ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmh ealhnhytqkslslslgk	SEQ ID NO: 424
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnr fsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikdkthtdf vltqsphslsvtpgesasisckssqslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgv pdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtrtvaa psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskd styslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 425
结合蛋白 47 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaaggt gtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgccaggc ccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaact acgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgc ctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactactgcacccggt cccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgt ctagcgcgtcgaccaagggccccctcggtgttccctctggcccccttgcagcagaagcacca gcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccg	SEQ ID NO: 426

[1677]

	tgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagag cagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcacca agacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggt ggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccc tccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaa gtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacg tggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacag cacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaag agtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagc aaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccttgccaggaaga gatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacatt gccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccct gtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggt ggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcgacagagtga ccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaactggtatcagcagaagc ccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcc cagcagattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatcagctccctgcag cccgaggacattgccacctactactgccagcagggccagacctacccctacaccttggc cagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttct acccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaaca gccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagca ccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgac ccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 427**
重链 B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtgaagg tgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagc gtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaa gtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagcaccaacac cgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaa gggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaac tgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcacagccgt gaccgtgtcatctgacaaaacccatacccaggtgcagctggtggaatctggcggcggagt ggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacca aggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggtggccca gatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaagggccgg ttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcg	**SEQ ID NO: 428**

		ggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcga ttactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtgataagacccacaccgcttcgac caagggcccatcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagc cgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactct ggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgta ctctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacct gtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagta cggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgtt ccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtg gtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtg gaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccggg tggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgca aggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggg ccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaaga accaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatg ggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaagg caacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtc cctgtctctgtccctgggcaag	
[1678]	轻链 B	gacatcgtgatgacccagaccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgccag catcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagct ggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagat tcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaaga tcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtac cccttcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaaggacaaaacccataccgacttc gtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccagcatca gctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttggtac gtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcca gcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaagatca gccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagccc ctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaaggataagacccatacccgtacggt ggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagc ctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaa ggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagag cttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 429**
结合蛋白 48 氨基酸序列			
重链 A		Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqglewigsiypgnv	**SEQ ID NO:**

[1679]

	ntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyctrshygldwnfdvwgkgttv tvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre eqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlp pcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk ltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**430**
轻链 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapklliykasnlhtgv psrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqqgqtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifpps deqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltl skadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 431**
重链 B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksn syatyyadsvkgrftisrddsknt lylqmnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgt lvtvsssqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgw ishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyaly dddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgc lvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdh kpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc kvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiav ewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhy tqkslslslgk	**SEQ ID NO: 432**
轻链 B	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssh slihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassras gvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikgqpkaap divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrf sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveiktkgpsrtv aapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqds kdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 433**
结合蛋白 48 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaaggt gtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgccaggc ccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaact acgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgc ctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactactgcacccggt cccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgt ctagcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggcccctt gcagcagaagcacca gcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccg tgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagag cagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcacca	**SEQ ID NO: 434**

[1680]

	agacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggt ggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccc tccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaa gtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacg tggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacag cacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaag agtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagc aaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccttgccaggaaga gatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacatt gccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccct gtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggt ggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcgacagagtga ccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaactggtatcagcagaagc ccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcc cagcagattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatcagctccctgcag cccgaggacattgccacctactactgccagcagggccagacctacccctacaccttggc cagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttct acccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaaca gccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagca ccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgac ccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 435**
重链 B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagact gagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccagg cccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgc cacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaag aacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgt cggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgacc gtgtctagtagccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggca cctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcact gggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagg gcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgta ctactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgac ggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggcca gggcacagccgtgaccgtgtcatctcggaccgccagcacaaagggcccatcggtgttcc ctctggcccctgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtga	**SEQ ID NO: 436**

[1681]

	aggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgt gcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgac agtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgc ccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggaca ccctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaa gatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagac caagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgc tgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaag tgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtg ccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagccc gagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgt ccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtg atgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccag catcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttg gtacgtgcagaagcccggcagatcccccagctgctgatctacctggccagcagcagag ccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaag atcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagaga gcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaagggccagcccaaggccgc ccccgacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctg ccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctg agctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaac agattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctg aagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcaccc agtacccctcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagaccaagggccccagc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtcc ggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcag tggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcag gacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgact acgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 437**
结合蛋白 49 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgytftsyyihwvrqapgqglewigsiypgnv ntnyaqkfqgratltvdtsistaymelsrlrsddtavyyctrshygldwnfdvwgkgttv tvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflg gpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre	**SEQ ID NO: 438**

	eqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlp pcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk ltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	
轻链 A	Diqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwlnwyqqkpgkapkllliykasnlhtgv psrfsgsgsgtdftltisslqpediatyycqqgqtypytfgqgtkleikrtvaapsvfifpps deqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltl skadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 439**
重链 B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksn syatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgt lvtvssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqw mgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrd yalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkthtastkgpsvfplapcsrsts estaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtkt ytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwl ngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgf ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmh ealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 440**
轻链 B	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssqslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassras gvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtdiv mtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsg vpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikdkthtrtvaap svfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdst yslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 441**
结合蛋白 49 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgcctctgtgaaggt gtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctactacatccactgggtgcgccaggc ccctggacagggactggaatggatcggcagcatctaccccggcaacgtgaacaccaact acgcccagaagttccagggcagagccaccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgc ctacatggaactgagccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactactgcacccggt cccactacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgt ctagcgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggcccccttgcagcagaagcacca gcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccg tgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagag cagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcacca agacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggt ggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccc tccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccccgaa gtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacg	**SEQ ID NO: 442**

[1682]

[1683]

	tggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacag cacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaag agtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagc aaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccttgccaggaaga gatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacatt gccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccct gtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggt ggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 A	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcgacagagtga ccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaactggtatcagcagaagc ccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggcgtgcc cagcagattttctggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacaatcagctccctgcag cccgaggacattgccacctactactgccagcagggccagacctacccctacaccttggc cagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttct acccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctgcagagcggcaaca gccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagca ccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgac ccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 443**
重链 B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagact gagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccagg ccccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgc cacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaag aacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgt cggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgacc gtgtctagtgacaaaacccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcg gaagcctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaaccta cgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatc agccacgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcg actgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgta cgacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaatt ctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgccagcacaa agggcccatcggtgttccctctggcccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccg ccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctgg cgctctgacaagcggcgtgcacaccctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactc tctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgta acgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacgg	**SEQ ID NO: 444**

[1684]

	ccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttccc cccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtggtg gtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtgg tgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaag gtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggcc agccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaac caggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgg gagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcg acggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggca acgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccc tgtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccag catcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttg gtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagag ccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaag atcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagaga gcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgac atcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgccagcat cagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctggt atctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattca gcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagatca gccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtaccc cttcacctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaaggataagacccataccgtacggt ggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagc ctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaa ggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagag cttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 445**
结合蛋白 50 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagggt nynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdywgqgtt vtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpav lqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapefl ggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpr eeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflys kltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 446**

[1685]

轻链 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaasnve sgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsv fifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 447**
重链 B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwisheg dkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddga lnwavdvdylsnlefwgqgtavtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftka wmhwvrqapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslr aedtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgc lvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdh kpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc kvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiav ewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhy tqkslslslgk	**SEQ ID NO: 448**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnr fsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikgqpkaa pdfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassra sgvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdiktkgpsrt vaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqd skdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 449**
结合蛋白 50 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgagcct gacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcgccagcc acctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactaca accccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtc cctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagagaca agggctacagctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtg tcatccgcgtcgaccaagggcccctcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcacc agcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgacc gtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccaga gcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcacc aagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcggg tggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggacc ctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccga agtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtac gtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaaca gcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaa gagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcag	**SEQ ID NO: 450**

		caaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctttgccaggaag agatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacat tgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccct gtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggt ggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
[1686]	轻链 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggacagagggccac catcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgaccagcctgatgcagtggtat cagcagaagcccggccagcccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaag cggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaccatcaa ccccgtggaagccaacgacgtggccaactactactgccagcagagccggaaggtgccc tacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgt gttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctgca gagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacag cctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcga gtgt	**SEQ ID NO: 451**
	重链 B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtgaagg tgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagc gtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaa gtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagcaccaacac cgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaa gggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaac tgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcacagccgt gaccgtgtcatcttctcaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctgg cagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgca ctgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaag agcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccg ggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacacc gccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagg gaaccctcgtgaccgtgtctagtcggaccgcttcgaccaagggcccatcggtgttccctct ggcccccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaagg actactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgca caccttttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtg cccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagca acaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccag cccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacaccct gatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatc	**SEQ ID NO: 452**

[1687]

	ccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgca ccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgccc agctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgt gtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgcc gtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga gaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtcc aagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgat gcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgccag catcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagct ggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagat tcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaaga tcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtac cccttcacctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgcccc cgacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgcca gcatcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggctt ggtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcaga gccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaa gatcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagag agcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaagaccaagggccccagcc gtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccg gcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagt ggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcag gacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgact acgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 453**
结合蛋白 51 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagggt nynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdywgqgtt vtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpav lqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapefl ggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpr eeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflys kltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 454**
轻链 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaasnve sgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsv	**SEQ ID NO: 455**

	fifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
重链 B	Qvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgwisheg dkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyalydddga lnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkthtqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgft ftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylq mnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgtlvtvssdkthtastkgpsvfplapcsrst sestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglylssvvtvpssslgtkt ytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwl ngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgf ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmh ealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 456**
轻链 B	Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnr fsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikdkthtdf vltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassrasgv pdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtrtvaa psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskd styslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 457**

[1688] **结合蛋白 51 核苷酸序列**

重链 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgagcct gacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcgccagcc acctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactaca accccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtc cctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagagaca agggctacagctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtg tcatccgcgtcgaccaagggccccctcggtgttccctctggccccttgcagcagaagcacc agcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgacc gtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccaga gcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcacc aagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcggg tggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggacc ctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccga agtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtac gtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaaca gcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaa gagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcag caaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccccttgccaggaag agatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacat	**SEQ ID NO: 458**

	tgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccct gtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggt ggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggacagagggccac catcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgaccagcctgatgcagtggtat cagcagaagcccggccagccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaag cggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaccatcaa ccccgtggaagccaacgacgtggccaactactactgccagcagagccggaaggtgccc tacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgt gttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctgca gagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacag cctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcga gtgt	**SEQ ID NO: 459**
重链 B	caggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggcacctctgtgaagg tgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcactgggtgcgcagc gtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagggcgacaagaaa gtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacagaagcaccaacac cgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgtactactgcgccaa gggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgacggcgccctgaac tgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggccagggcacagccgt gaccgtgtcatctgacaaaacccatacccaggtgcagctggtggaatctggcggcggagt ggtgcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacca aggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatgggtggccca gatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgtgaagggccgg ttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcg ggccgaggacaccgccgtgtactactgtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcga ttactggggccagggaaccctcgtgaccgtgtctagtgataagacccacaccgcttcgac caagggcccatcggtgttccctctggcccttgcagcagaagcaccagcgaatctacagc cgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactct ggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcggcctgta ctctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacct gtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagta cggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgtt ccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccccgaagtgacctgcgtg gtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtg	**SEQ ID NO: 460**

[1689]

[1690]

	gaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccggg tggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgca aggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggg ccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaaga accaggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatg ggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagc gacggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaagg caacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtc cctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgccag catcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagct ggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagat tcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaaga tcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtac cccttcacctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaaggacaaaacccataccgacttc gtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccagcatca gctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttggtac gtgcagaagcccggcagatcccccagctgctgatctacctggccagcagcagagcca gcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaagatca gccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagagagccc ctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaaggataagacccatacccgtacggt ggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagc ctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaa ggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagag cttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 461**
结合蛋白 52 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagggt nynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdywgqgtt vtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpav lqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapefl ggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpr eeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflys kltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 462**
轻链 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaasnve sgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsv fifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys	**SEQ ID NO: 463**

	lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
重链 B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksn syatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgt lvtvsssqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqwmgw ishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrdyaly dddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgc lvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdh kpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvd vsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc kvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiav ewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhy tqkslslslgk	**SEQ ID NO: 464**
轻链 B	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassras gvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikgqpkaap divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrf sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveiktkgpsrtv aapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqds kdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 465**
结合蛋白 52 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgagcct gacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcgccagcc acctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactaca accccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtc cctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagagaca agggctacagctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtg tcatccgcgtcgaccaagggccccctcggtgttccctctggcccttgcagcagaagcacc agcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgacc gtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccaga gcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcacc aagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcggg tggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggacc ctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccga agtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtac gtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaaca gcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaa gagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcag caaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctgccaggaag agatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacat tgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccct	**SEQ ID NO: 466**

[1691]

	gtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggt ggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggacagagggccac catcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgaccagcctgatgcagtggtat cagcagaagcccggccagccccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaag cggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaccatcaa ccccgtggaagccaacgacgtggccaactactactgccagcagagccggaaggtgccc tacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgt gttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctgca gagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacag cctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcga gtgt	**SEQ ID NO: 467**
重链 B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagact gagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccagg cccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgc cacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaag aacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgt cggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgacc gtgtctagtagccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcggaagcctggca cctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaacctacgacctgcact gggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatcagccacgagg gcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcgactgggacaga agcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgataccgccgtgta ctactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgtacgacgatgac ggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaattctggggcca gggcacagccgtgaccgtgtcatctcggaccgccagcacaaagggcccatcggtgttcc ctctggcccctgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtga aggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgt gcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgac agtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagccc agcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgc ccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggaca ccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaa gatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagac caagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgc tgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg	**SEQ ID NO: 468**

[1692]

[1693]

	cccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaag tgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtg ccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagccc gagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgt ccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtg atgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccag catcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttg gtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagag ccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaag atcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagaga gcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaagggccagcccaaggccgc ccccgacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctg ccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctg agctggtatctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaac agattcagcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctg aagatcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcaccc agtacccttcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagaccaagggccccagc cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtcc ggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcag tggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcag gacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgact acgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagagcttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 469**
结合蛋白 53 氨基酸序列		
重链 A	Qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgviwagggt nynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgysyyysmdywgqgtt vtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpav lqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapefl ggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpr eeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflys kltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	**SEQ ID NO: 470**
轻链 A	Divltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtslmqwyqqkpgqppkllifaasnve sgvparfsgsgsgtdftltinpveandvanyycqqsrkvpytfgqgtkleikrtvaapsv fifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 471**
重链 B	Qvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftftkawmhwvrqapgkqlewvaqikdksn syatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnslraedtavyycrgvyyalspfdywgqgt	**SEQ ID NO: 472**

	lvtvssdkthtqvhltqsgpevrkpgtsvkvsckapgntlktydlhwvrsvpgqglqw mgwishegdkkviverfkakvtidwdrstntaylqlsgltsgdtavyycakgskhrlrd yalydddgalnwavdvdylsnlefwgqgtavtvssdkthtastkgpsvfplapcsrsts estaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtkt ytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwl ngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgf ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmh ealhnhytqkslslslgk	
轻链 B	Dfvltqsphslsvtpgesasisckssshslihgdrnnylawyvqkpgrspqlliylassras gvpdrfsgsgsdkdftlkisrvetedvgtyycmqgrespwtfgqgtkvdikdkthtdiv mtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnrfsg vpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycgqgtqypftfgsgtkveikdkthtrtvaap svfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdst yslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	**SEQ ID NO: 473**
结合蛋白 53 核苷酸序列		
重链 A	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgagcct gacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcgccagcc acctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactaca accccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtc cctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagagaca agggctacagctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccgtg tcatccgcgtcgaccaagggccccctcggtgttccctctggcccccttgcagcagaagcacc agcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgacc gtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccaga gcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcacc aagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggt ggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggacc ctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccga agtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtac gtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaaca gcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaa gagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcag caaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgccaggaag agatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacat tgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccct gtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggt ggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	**SEQ ID NO: 474**

[1694]

[1695]

轻链 A	gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggacagagggccac catcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgaccagcctgatgcagtggtat cagcagaagcccggccagcccccaagctgctgattttcgccgccagcaacgtggaaag cggcgtgccagccagattttccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaccatcaa ccccgtggaagccaacgacgtggccaactactactgccagcagagccggaaggtgccc tacacctttggccagggcaccaagctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgt gttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctgca gagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacag cctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcct gcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcga gtgt	**SEQ ID NO: 475**
重链 B	caggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgcagcctggcagaagcctgagact gagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactgggtgcgccagg ccccctggaaagcagctggaatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgc cacctactacgccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaag aacaccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgt cggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaaccctcgtgacc gtgtctagtgacaaaacccatacccaggtgcacctgacacagagcggacccgaagtgcg gaagcctggcacctctgtgaaggtgtcctgcaaggcccctggcaacaccctgaaaaccta cgacctgcactgggtgcgcagcgtgccaggacagggactgcagtggatgggctggatc agccacgagggcgacaagaaagtgatcgtggaacggttcaaggccaaagtgaccatcg actgggacagaagcaccaacaccgcctacctgcagctgagcggcctgacctctggcgat accgccgtgtactactgcgccaagggcagcaagcaccggctgagagactacgccctgta cgacgatgacggcgccctgaactgggccgtggatgtggactacctgagcaacctggaatt ctggggccagggcacagccgtgaccgtgtcatctgataagacccacaccgccagcacaa agggcccatcggtgttccctctggcccctgcagcagaagcaccagcgaatctacagccg ccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctgg cgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactc tctgagcagcgtcgtgacagtgcccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgta acgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacgg ccctccctgccctccttgcccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttcctgttccc cccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtg gtggatgtgtcccaggaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtgg tgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaag gtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggcc agccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgccccctagccaggaagagatgaccaagaac caggtgtccctgagctgtgccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgg	**SEQ ID NO: 476**

[1696]

	gagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcg acggctcattcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggca acgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccc tgtctctgtccctgggcaag	
轻链 B	gacttcgtgctgacccagagccctcacagcctgagcgtgacacctggcgagagcgccag catcagctgcaagagcagccactccctgatccacggcgaccggaacaactacctggcttg gtacgtgcagaagcccggcagatccccccagctgctgatctacctggccagcagcagag ccagcggcgtgcccgatagattttctggcagcggcagcgacaaggacttcaccctgaag atcagccgggtggaaaccgaggacgtgggcacctactactgtatgcagggcagagaga gcccctggacctttggccagggcaccaaggtggacatcaaggacaaaacccataccgac atcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgccagcat cagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagctggt atctgcagaagcccggccagagcccccagtccctgatctacaaggtgtccaacagattca gcggcgtgcccgacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagatca gccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtaccc cttcacctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaaggataagacccatacccgtacggt ggccgctcccagcgtgttcatcttcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagc ctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaa ggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaag cacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagag cttcaaccggggcgagtgt	**SEQ ID NO: 477**

[1697]

表 A：结合蛋白的 CDR 序列

Ab	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
CD4BS "a"	dctln (SEQ ID NO: 248)	wlkprggavnyarplqg (SEQ ID NO: 249)	gkncdynwdfeh (SEQ ID NO: 250)	rtsqygsla (SEQ ID NO: 266)	sgstraa (SEQ ID NO: 267)	qqyef (SEQ ID NO: 268)
CD4BS "b"	GYTFTAHI(SEQ ID NO: 251)	IKPQYGAV(SEQ ID NO: 252)	drsygdsswalda (SEQ ID NO: 253)	QGVGSD (SEQ ID NO: 269)	HTS (SEQ ID NO: 270)	qvlqf (SEQ ID NO: 271)
MPER	gfdfdnaw(SEQ ID NO: 254)	itgpgegwsv(SEQ ID NO: 255)	tgkyydfwsgyppgeeyfqd(SEQ ID NO: 256)	rgdslrshyas (SEQ ID NO: 272)	gknnrps (SEQ ID NO: 273)	ssrdksgsrlsv (SEQ ID NO: 274)
V1/V2 dir."a"	GNTLKTYD (SEQ ID NO:257)	ISHEGDKK(SEQ ID NO: 258)	cakgs4hrlrdyalyddgalnwavdvdylsnlefw (SEQ ID NO:259)	hslihgdrnny (SEQ ID NO: 275)	las (SEQ ID NO: 276)	cmqgrespwtf (SEQ ID NO: 277)
V3 dir.	SGASISDSY (SEQ ID NO: 260)	VHKSGDT (SEQ ID NO:261)	ARTLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262)	SLGSRA (SEQ ID NO: 278)	NNQ (SEQ ID NO: 279)	HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 280)
V1/V dir. "b"	QFRFDGYG (SEQ ID NO: 263)	ISHDGIKK (SEQ ID NO: 264)	CAKDLREDECEEWWSDYYDFGKQLPCAKSRGGLVGIADNW(SEQ ID NO: 265)	TSNIGNNF (SEQ ID NO: 281)	ETD (SEQ ID NO: 282)	atwaaslssarv (SEQ ID NO: 283)

Ab	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
抗-CD28	GYTFTSYY (SEQ ID NO: 479)	IYPGNVNT (SEQ ID NO: 480)	trshygldwnfdv (SEQ ID NO: 481)	QNIYVW (SEQ ID NO: 488)	KAS (SEQ ID NO: 489)	qqggtytpyt (SEQ ID NO: 490)
抗-CD28	GFSLSDYG (SEQ ID NO: 482)	IWAGGGT (SEQ ID NO: 483)	ardkgsyyyysmd (SEQ ID NO: 484)	ESVEYVTSL (SEQ ID NO: 491)	AAS (SEQ ID NO: 492)	qqsrkvpyt (SEQ ID NO: 493)
抗-CD3	GFTFTKAW (SEQ ID NO: 485)	IKDKSNS (SEQ ID NO: 486)	rgvyyalspfdy (SEQ ID NO:487)	QSLVHNNANTY (SEQ ID NO: 494)	KVS (SEQ ID NO: 495)	gqgtqyp (SEQ ID NO: 496)

表 B：亲本抗体的 CDR 序列

Ab	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3	CDR_L1	CDR_L2	CDR_L3
CD4BS "a"	DCTLN (SEQ ID NO: 248)	LKPRGGAVNYARPLQ (SEQ ID NO: 497)	GKNCDYNWDFEH (SEQ ID NO: 250)	RTSQYGSLA (SEQ ID NO: 266)	SGSTRAA (SEQ ID NO: 267)	QQYEF (SEQ ID NO: 268)
CD4BS "b"	GYTFTAHI (SEQ ID NO: 251)	IKPQYGAV (SEQ ID NO: 252)	DRSYGDSSWALDA (SEQ ID NO: 253)	QGVGSD (SEQ ID NO: 269)	HTS (SEQ ID NO: 270)	QVLQF (SEQ ID NO: 271)
MPER	GFDFDNAW (SEQ ID NO: 254)	ITGPGEGWSV (SEQ ID NO: 255)	TGKYYDFWSGYPPGE EYFQD (SEQ ID NO: 256)	SLRSHY (SEQ ID NO: 500)	GKN (SEQ ID NO: 501)	SSRDKSGSRLSV (SEQ ID NO: 274)
MPER_100	GFDFDNAW (SEQ ID NO: 254)	ITGPGEGWSV (SEQ ID NO: 255)	TGKYYDFWWGYPPG EEYFQD (SEQ ID NO: 498)	SLRSHY (SEQ ID NO: 500)	GKN (SEQ ID NO: 501)	SSRDKSGSRLSV (SEQ ID NO: 274)

[1698]

W						
针对V1/V2的“a”	GNTLKTYD (SEQ ID NO: 257)	ISHEGDKK (SEQ ID NO: 258)	CAKGSKHRLRDYALY DDDGALNWAVDVDY LSNLEFW (SEQ ID NO: 259)	HSLIHGDRNNY (SEQ ID NO: 275)	LAS (SEQ ID NO: 276)	CMQGRESPWTF (SEQ ID NO: 277)
针对V1/V2的“b”	QFRFDGYG (SEQ ID NO: 263)	ISHDGIKK (SEQ ID NO: 264)	CAKDLREDECEEWW SDYYDFGKQLPCAKS RGGLVGIADNW (SEQ ID NO: 265)	TSNIGNNF (SEQ ID NO: 281)	ETD (SEQ ID NO: 282)	ATWAASLSSARV (SEQ ID NO: 283)
针对V3的	GASISDSY (SEQ ID NO: 499)	VHKSGDT (SEQ ID NO: 261)	ARTLHGRRIYGIVAFN EWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262)	SLGSRA (SEQ ID NO: 278)	NNQ (SEQ ID NO: 279)	HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 280)
CD28	GYTFTSYY (SEQ ID NO: 479)	IYPGNVNT (SEQ ID NO: 480)	TRSHYGLDWNFDV (SEQ ID NO: 481)	QNIYVW (SEQ ID NO: 488)	KAS (SEQ ID NO: 489)	QQGQTYPYT (SEQ ID NO: 490)
CD28_2	GFSLSDYG (SEQ ID NO: 482)	IWAGGGT (SEQ ID NO: 483)	ARDKGYSYYYSMD (SEQ ID NO: 484)	ESVEYYVTSL (SEQ ID NO: 491)	AAS (SEQ ID NO: 492)	QQSRKVPYT (SEQ ID NO: 493)
CD3	GFTFTKAW (SEQ ID NO: 485)	IKDKSNS (SEQ ID NO: 486)	RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 487)	QSLVHNNANTY (SEQ ID NO: 494)	KVS (SEQ ID NO: 495)	GQGTQYP (SEQ ID NO: 496)

表 C：亲本抗体的可变域序列

Ab 名称	V_H	V_L
CD4BS “a”	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLNWIRL	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQ

[1699]

Ab 名称	V_H	V_L
	APGKRPEWMGWLKPRGGAVNYARPLQGRVTMTRDVY SDTAFLELRSLTVDDTAVYFCTRGKNCDYNWDFEHWG RGTPVIVSS (SEQ ID NO: 502)	APRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGPDYNLTISNLESGD FGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIK (SEQ ID NO: 512)
CD4BS "b"	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHILFWFR QAPGRGLEWVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVY REIAYMDIRGLKPDDTAVYYCARDRSYGDSSWALDAW GQGTTVVVSA (SEQ ID NO: 503)	YIHVTQSPSSLSVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQHK PGRAPKLLIHHTSSVEDGVPSRFSGSGFHTSFNLTISDLQA DDIATYYCQVLQFFGRGSRLHIK (SEQ ID NO: 513)
CD4BS "b" (Δ聚糖)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHILFWFR QAPGRGLEWVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVY REIAYMDIRGLKPDDTAVYYCARDRSYGDSSWALDAW GQGTTVVVSA (SEQ ID NO: 503)	YIHVTQSPSSLSVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQHK PGRAPKLLIHHTSSVEDGVPSRFSGSGFHTSF**Ø**LTISDLQA DDIATYYCQVLQFFGRGSRLHIK (SEQ ID NO: 514)
CD4BS "b" (Δ异构化 D55E)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHILFWFR QAPGRGLEWVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVY REIAYMDIRGLKPDDTAVYYCARDRSYGDSSWALDAW GQGTTVVVSA (SEQ ID NO: 503)	YIHVTQSPSSLSVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQHK PGRAPKLLIHHTSSVE***E***GVPSRFSGSGFHTSFNLTISDLQA DDIATYYCQVLQFFGRGSRLHIK (SEQ ID NO: 515)
CD4BS "b" (Δ异构化 G56A)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHILFWFR QAPGRGLEWVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVY REIAYMDIRGLKPDDTAVYYCARDRSYGDSSWALDAW GQGTTVVVSA	YIHVTQSPSSLSVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQHK PGRAPKLLIHHTSSVED***A***VPSRFSGSGFHTSFNLTISDLQA DDIATYYCQVLQFFGRGSRLHIK (SEQ ID NO: 516)

[1700]

Ab 名称	V_H	V_L
	(SEQ ID NO: 503)	
CD4BS "b" (Δ聚糖 / Δ异构化 D55E)	RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHILFWFR QAPGRGLEWVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVY REIAYMDIRGLKPDDTAVYYCARDRSYGDSSWALDAW GQGTTVVVSA (SEQ ID NO: 503)	YIHVTQSPSSLSVSIGDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQHK PGRAPKLLIHHITSSVE***E***GVPSRFSGSGFHTSF***Q***LTISDLQA DDIATYYCQVLQFFGRGSRLHIK (SEQ ID NO: 517)
MPER	EVRLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFDFDNAWMTWV RQPPGKGLEWVGRITGPGEGWSVDYAESVKGRFTISRD NTKNTLYLEMNNVRTEDTGYYFCARTGKYYDFWSGYP PGEEYFQDWGQGTLVIVSS (SEQ ID NO: 504)	ASELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYASWYQKK PGQAPVLLFYGKNNRPSGIPDRFSGSASGNRASLTITGAQ AEDEADYYCSSRDKSGSRLSVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 518)
MPER_100W	EVRLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFDFDNAWMTWV RQPPGKGLEWVGRITGPGEGWSVDYAESVKGRFTISRD NTKNTLYLEMNNVRTEDTGYYFCARTGKYYDFW***W***GYP PGEEYFQDWGQGTLVIVSS (SEQ ID NO: 505)	ASELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYASWYQKK PGQAPVLLFYGKNNRPSGIPDRFSGSASGNRASLTITGAQ AEDEADYYCSSRDKSGSRLSVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 518)
针对 V1/V2 的 "a"	QVHLTQSGPEVRKPGTSVKVSCKAPGNTLKTYDLHWVR SVPGQGLQWMGWISHEGDKKVIVERFKAKVTIDWDRST NTAYLQLSGLTSGDTAVYYCAKGSKHRLRDYALYDDD GALNWAVDVDYLSNLEFWGQGTAVTVSS (SEQ ID NO: 506)	DFVLTQSPHSLSVTPGESASISCKSSHSLIHGDRNNYLAW YVQKPGRSPQLLIYLASSRASGVPDRFSGSGSDKDFTLKI SRVETEDVGTYYCMQGRESPWTFGQGTKVDIK (SEQ ID NO: 519)
针对 V1/V2 的 "b"	QVQLVESGGGVVQPGTSLRLSCAASQFRFDGYGMHWV RQAPGKGLEWVASISHDGIKKYHAEKVWGRFTISRDNS	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNTSNIGNNFVSWYQQ RPGRAPQLLIYETDKRPSGIPDRFSASKSGTSGTLAITGLQ

[1701]

Ab 名称	V_H	V_L
	KNTLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDLREDECEEWWSDY YDFGKQLPCAKSRGGLVGIADNWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 507)	TGDEADYYCATWAASLSSARVFGTGTKVIVL (SEQ ID NO: 520)
针对 V3 的	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRS PGKGLEWIGYVHKSGDTNYSPSLKSRVNLSLDTSKNQVS LSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRIYGIVAFNEWFTYF YMDVWGNGTQVTVSS (SEQ ID NO: 508)	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRAGQAPSLII YNNQDRPSGIPERFSGSPDSPFGTTATLTITSVEAGDEAD YYCHIWDSRVPTKWVFGGGTTLTVL (SEQ ID NO: 521)
CD28	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVR QAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSIS TAYMELSRLRSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGT TVTVSS (SEQ ID NO: 509)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDIATYYCQQGQTYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 522)
CD28_2	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGFSLSDYGVHWVR QPPGKGLEWLGVIWAGGGTNYNPSLKSRKTISKDTSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCARDKGYSYYYSMDYWGQ GTTVTVSS (SEQ ID NO: 510)	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVEYYVTSLMQW YQQKPGQPPKLLIFAASNVESGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEANDVANYYCQQSRKVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 523)
CD3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWV RQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 511)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLS WYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK (SEQ ID NO: 524)

[1702] CDR 序列以下划线表示。
可变域修饰以粗体和斜体显示。

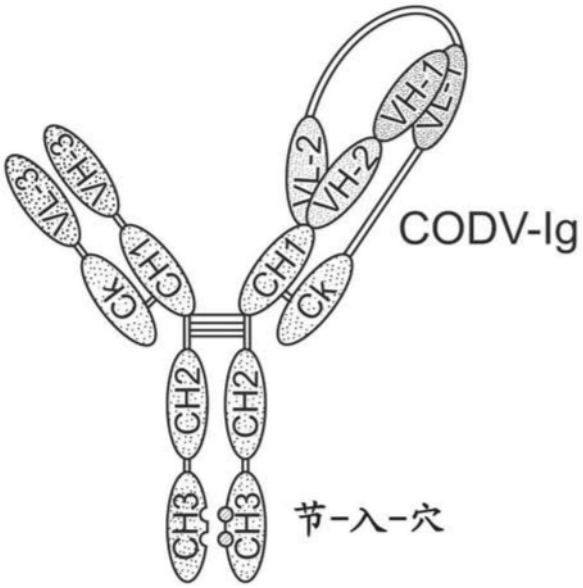

VH-1
VL-1
VL-2
VH-2
CODV-Ig
VH-3
VL-3
CH1
CH1
CK
CK
CH2
CH2
CH3
CH3
节-入-穴

图1A

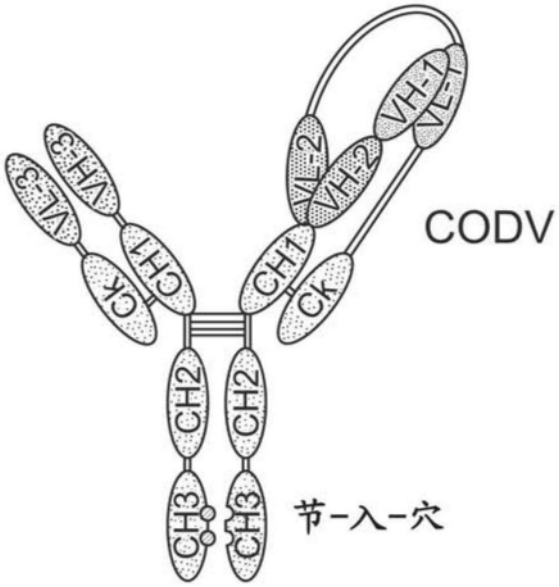

VH-1
VL-1
VL-2
VH-2
CODV
VH-3
VL-3
CH1
CH1
CK
CK
CH2
CH2
CH3
CH3
节-入-穴

图1B

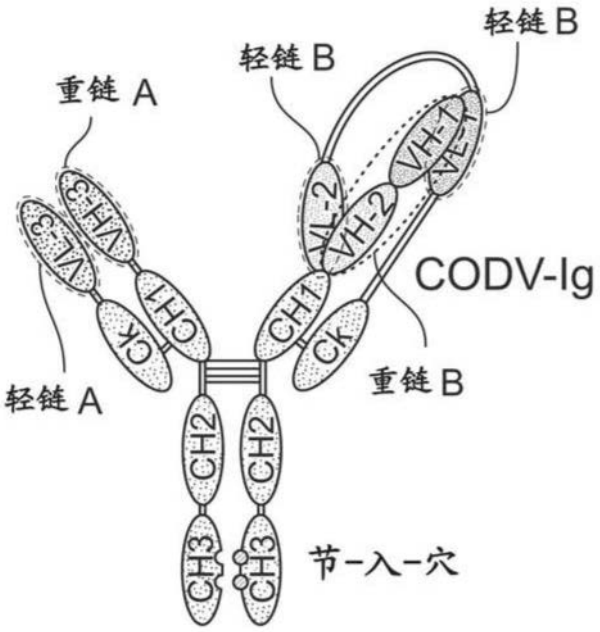

轻链 B
轻链 B
重链 A
VH-1
VL-1
VL-2
VH-2
VH-3
VL-3
CODV-Ig
CH1
CH1
CK
CK
轻链 A
重链 B
CH2
CH2
CH3
CH3
节-入-穴

图1C

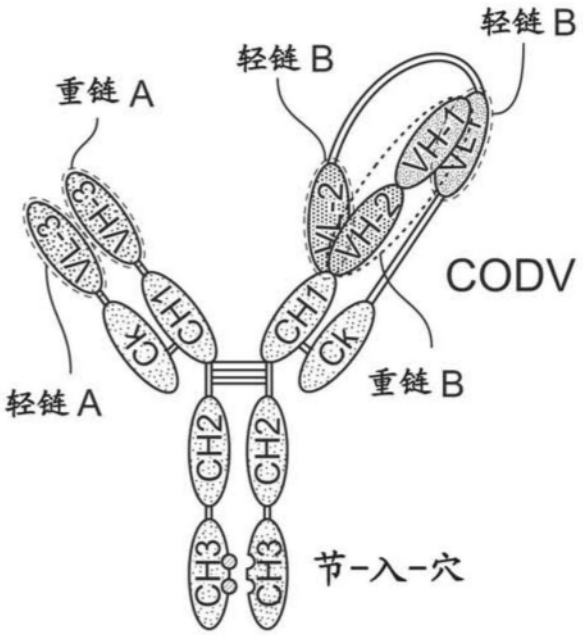

轻链 B
轻链 B
重链 A
VH-1
VL-1
VL-2
VH-2
VH-3
VL-3
CODV
CH1
CH1
CK
CK
轻链 A
重链 B
CH2
CH2
CH3
CH3
节-入-穴

图1D

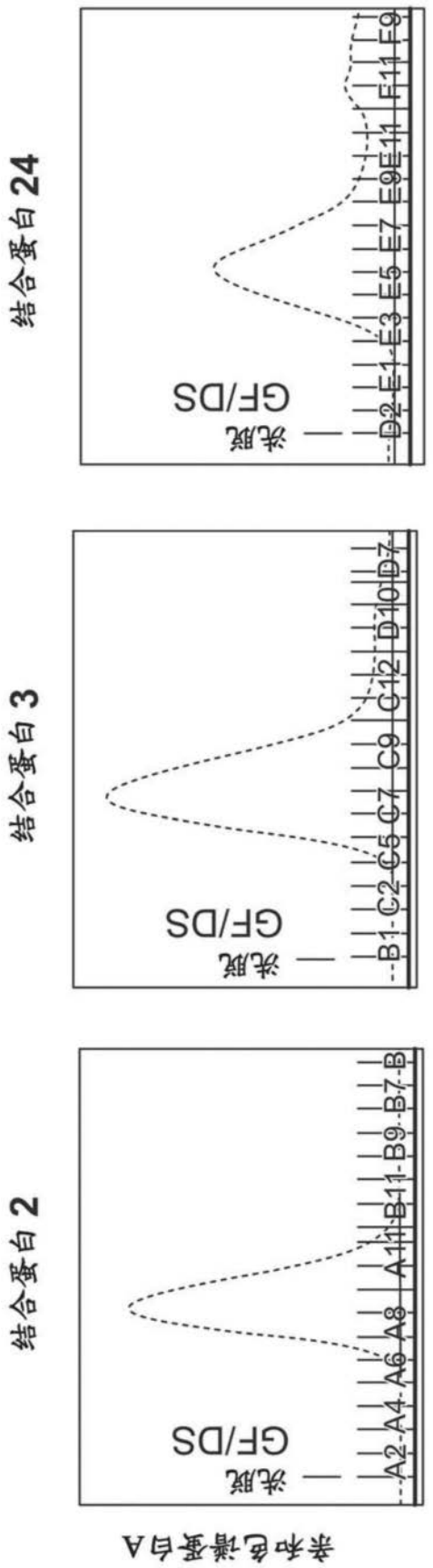

亲和色谱蛋白A
洗脱
GF/DS
A2 A4 A6 A8 A11 B11 B9 B7 B
结合蛋白 2
洗脱
GF/DS
B1 C2 C5 C7 C9 C12 D10 D7
结合蛋白 3
洗脱
GF/DS
D2 E1 E3 E5 E7 E9 E11 F11 F9
结合蛋白 24

图2A

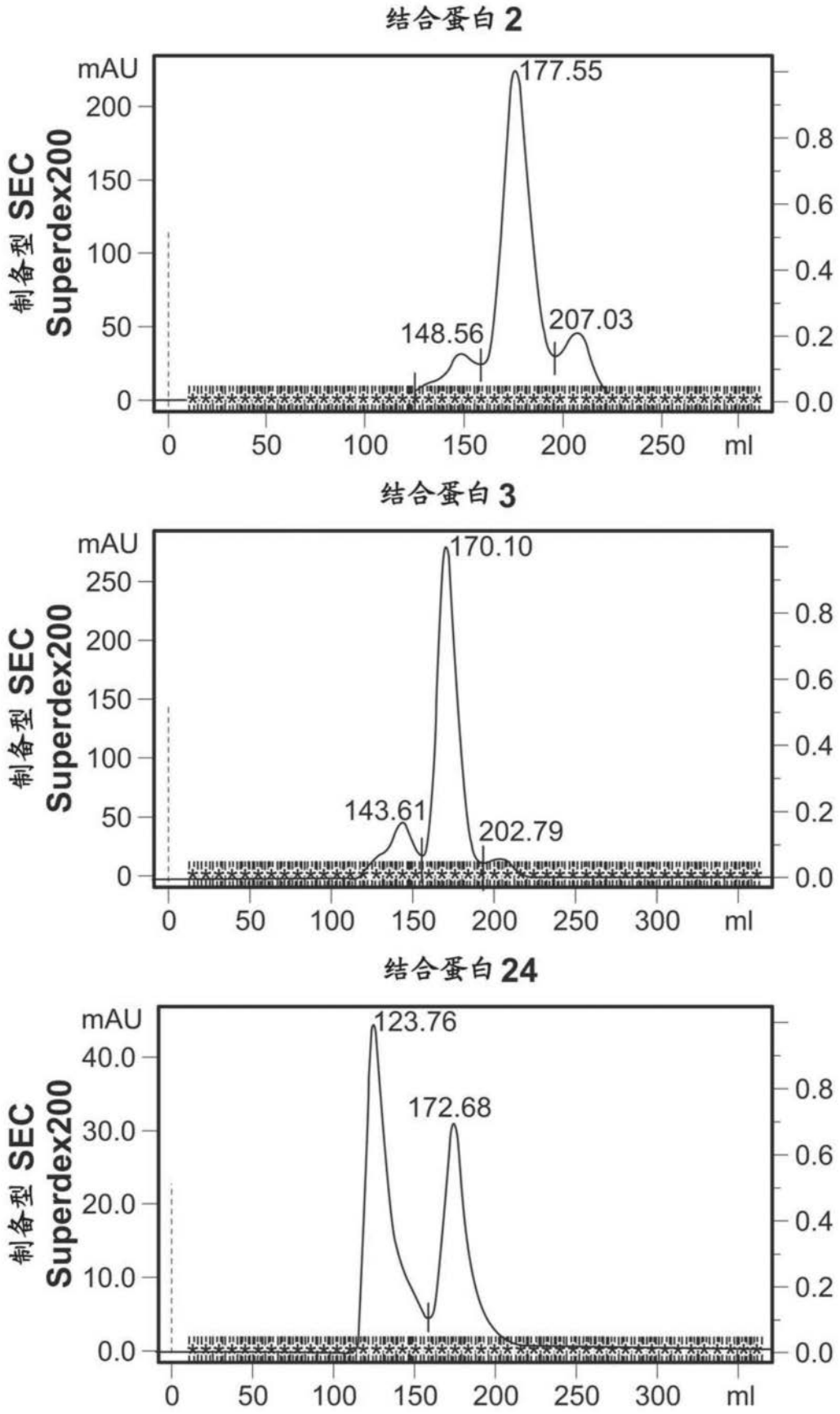

结合蛋白 2
制备型 SEC Superdex200
mAU
177.55
148.56
207.03
ml
结合蛋白 3
制备型 SEC Superdex200
mAU
170.10
143.61
202.79
ml
结合蛋白 24
制备型 SEC Superdex200
mAU
123.76
172.68
ml

图2B

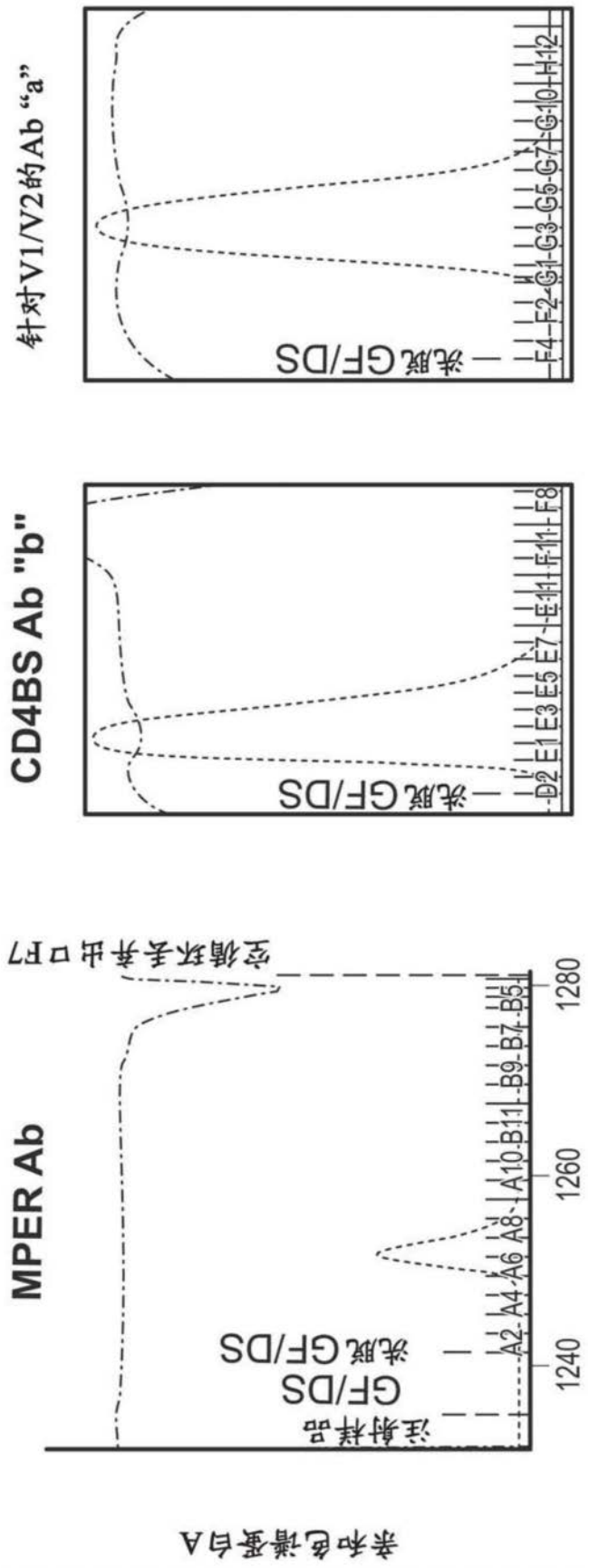

针对V1/V2的Ab "a"
洗脱 GF/DS
F4 F2 G1 G3 G5 G7 G10 H12
CD4BS Ab "b"
洗脱 GF/DS
D2 E1 E3 E5 E7 E11 F11 F8
MPER Ab
空循环丢弃出口F7
注射样品
GF/DS
洗脱 GF/DS
A2 A4 A6 A8 A10 B11 B9 B7 B5
1240
1260
1280
亲和色谱蛋白A

图3A

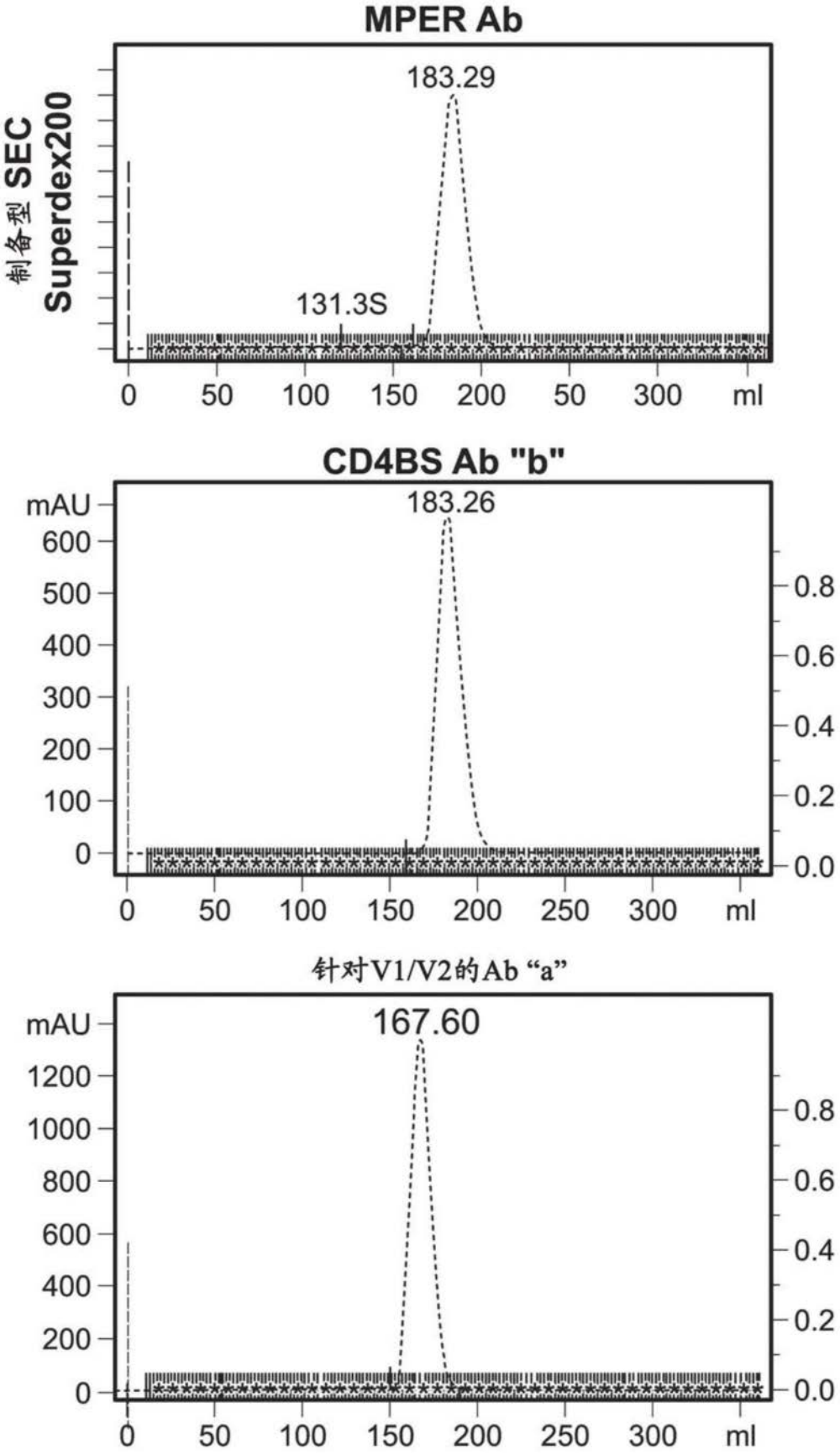

MPER Ab
制备型 SEC
Superdex200
183.29
131.3S
0
50
100
150
200
50
300
ml
CD4BS Ab "b"
mAU
600
500
400
300
200
100
0
183.26
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
50
100
150
200
250
300
ml
针对V1/V2的Ab “a”
mAU
1200
1000
800
600
400
200
0
167.60
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
50
100
150
200
250
300
ml

图3B

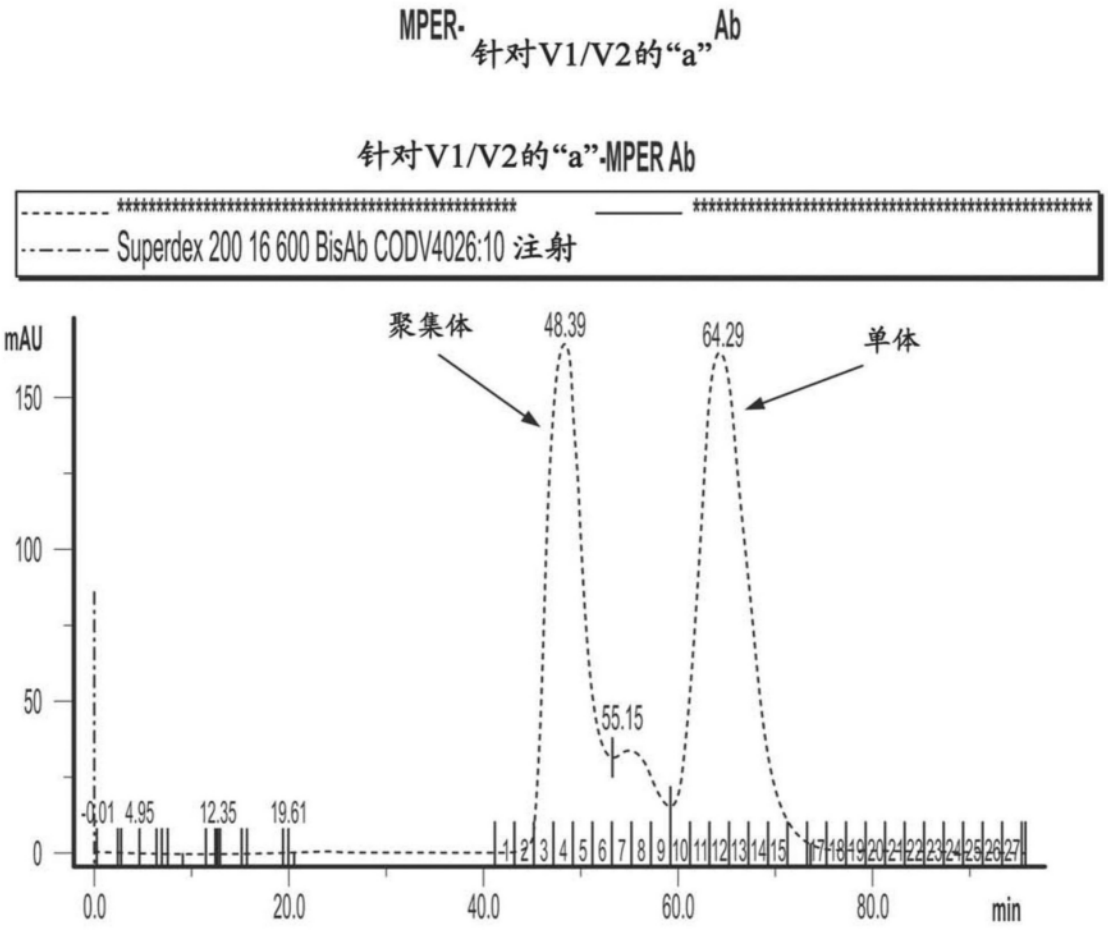
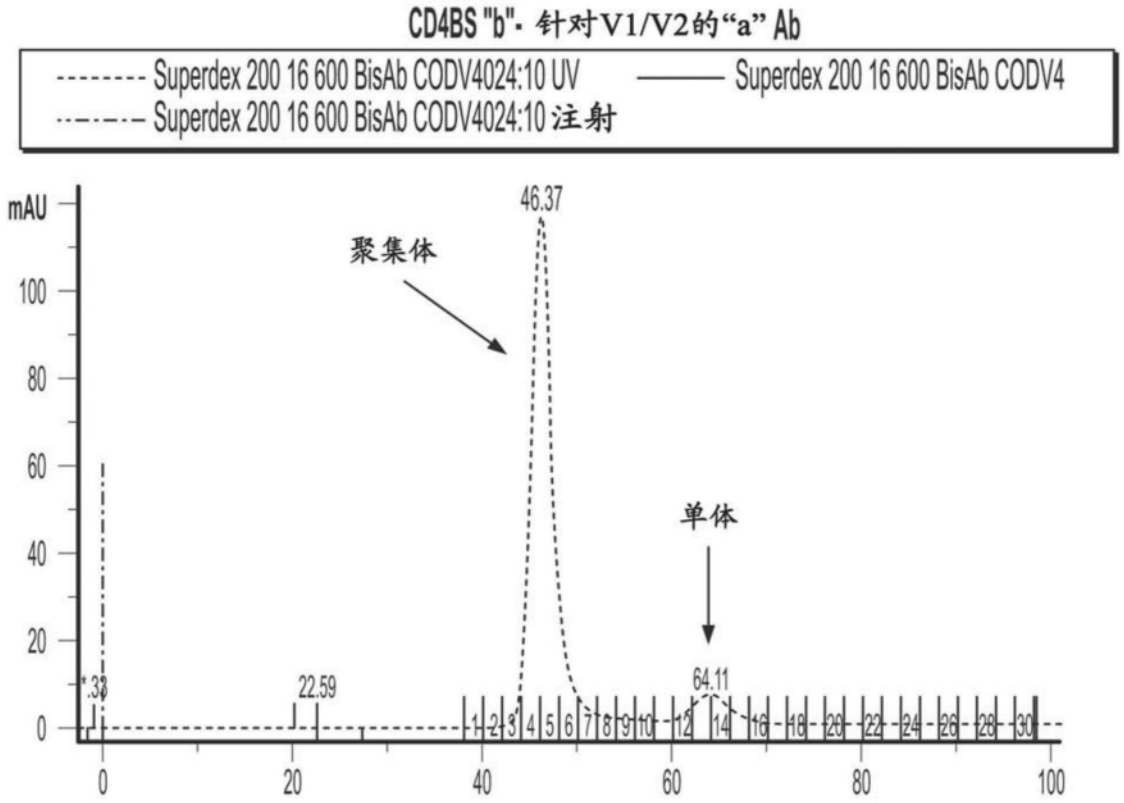

MPER-针对V1/V2的“a”Ab
针对V1/V2的“a”-MPER Ab
Superdex 200 16 600 BisAb CODV4026:10 注射
mAU
150
100
50
0
聚集体
48.39
64.29
单体
55.15
0.01
4.95
12.35
19.61
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
min

图4A


CD4BS "b"- 针对V1/V2的“a” Ab
Superdex 200 16 600 BisAb CODV4024:10 UV
Superdex 200 16 600 BisAb CODV4
Superdex 200 16 600 BisAb CODV4024:10 注射
mAU
46.37
聚集体
单体
22.59
64.11

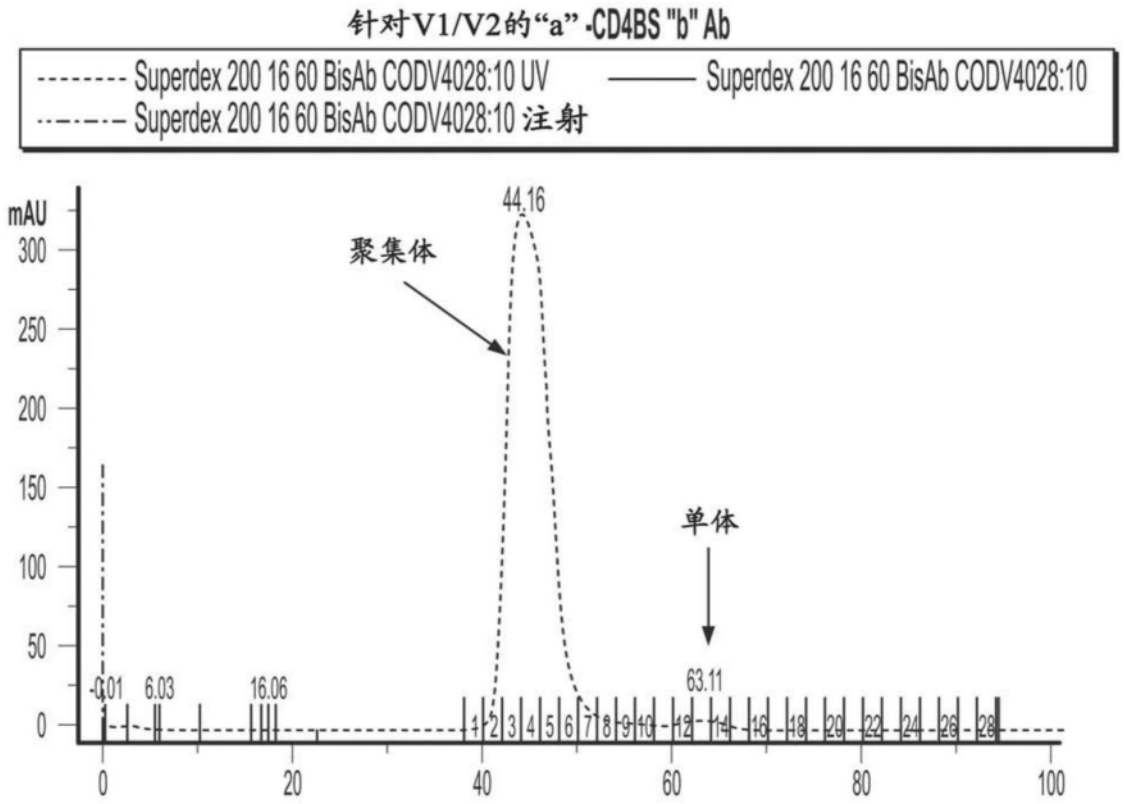

针对V1/V2的“a” -CD4BS "b" Ab
Superdex 200 16 60 BisAb CODV4028:10 UV
Superdex 200 16 60 BisAb CODV4028:10
Superdex 200 16 60 BisAb CODV4028:10 注射
mAU
44.16
聚集体
单体
6.03
16.06
63.11

图4A(续)

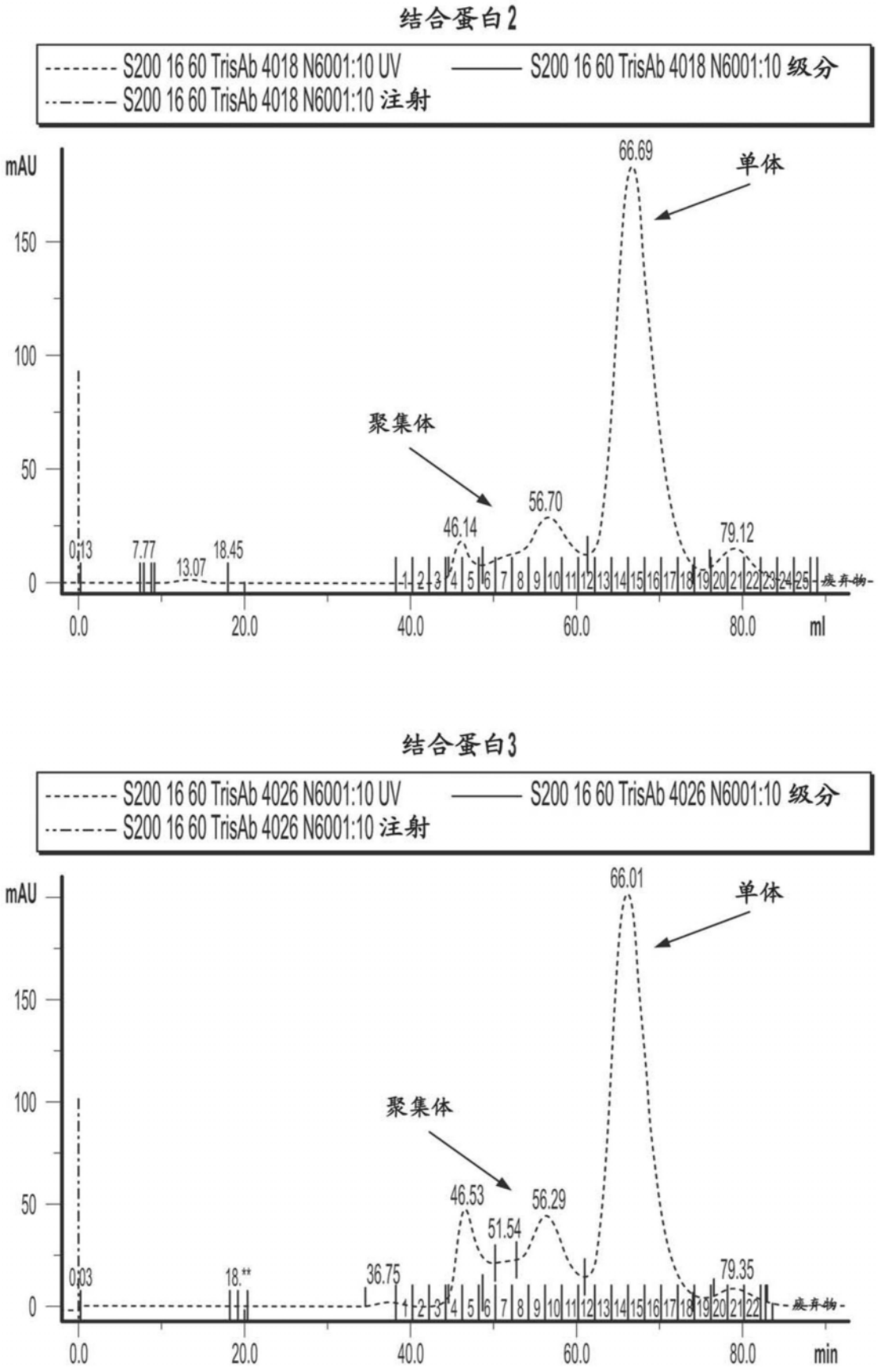
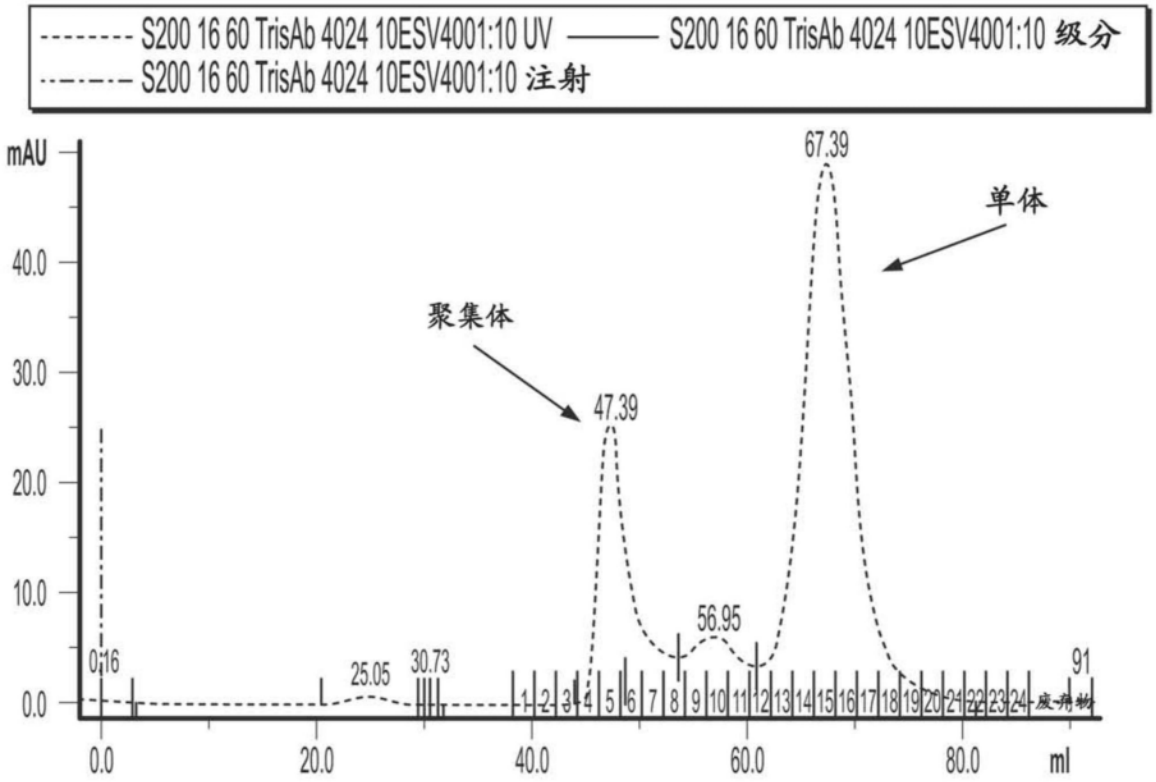

结合蛋白2
S200 16 60 TrisAb 4018 N6001:10 UV
S200 16 60 TrisAb 4018 N6001:10 级分
S200 16 60 TrisAb 4018 N6001:10 注射
mAU
150
100
50
0
66.69
单体
聚集体
56.70
46.14
79.12
0.13
7.77
13.07
18.45
废弃物
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
ml
结合蛋白3
S200 16 60 TrisAb 4026 N6001:10 UV
S200 16 60 TrisAb 4026 N6001:10 级分
S200 16 60 TrisAb 4026 N6001:10 注射
mAU
150
100
50
0
66.01
单体
聚集体
46.53
56.29
51.54
79.35
0.03
18.**
36.75
废弃物
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
min

图4B

结合蛋白23



结合蛋白24

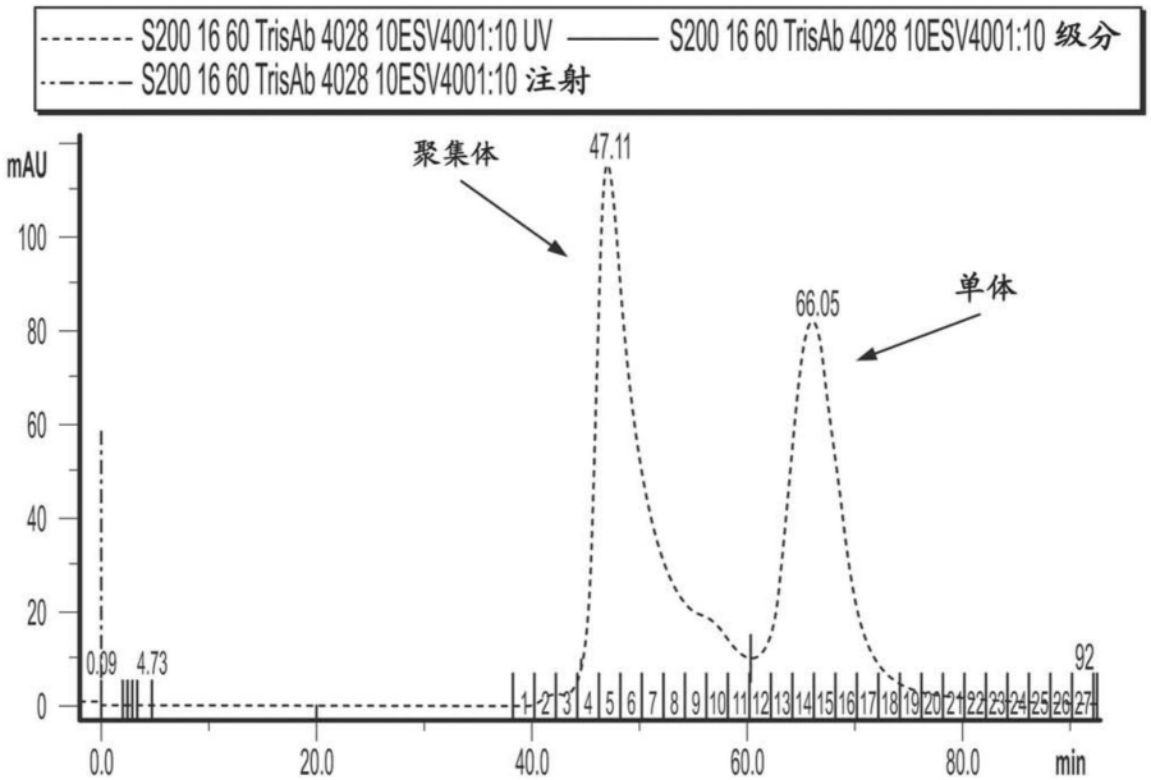


图4B(续)

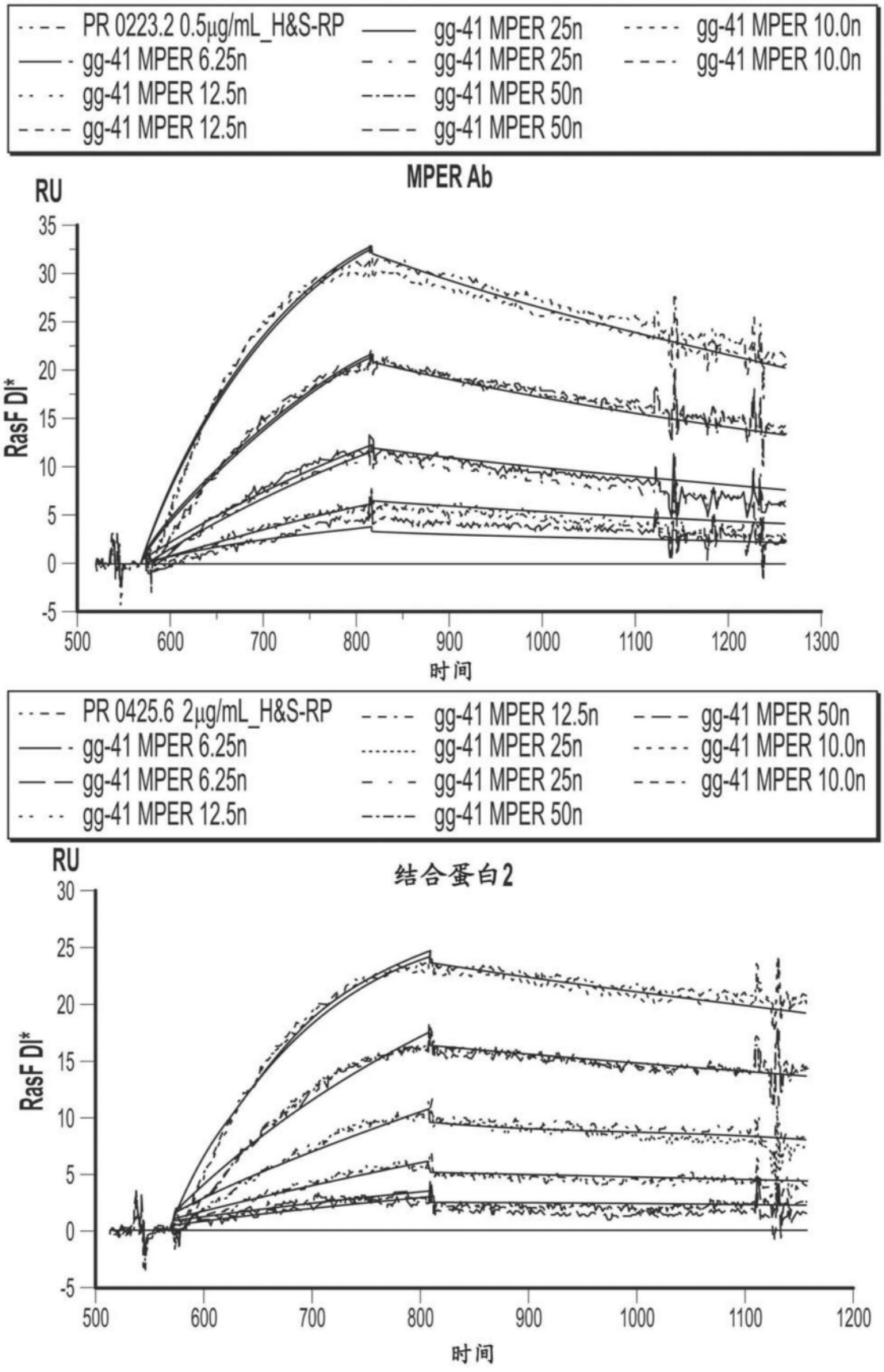

PR 0223.2 0.5μg/mL_H&S-RP
gg-41 MPER 6.25n
gg-41 MPER 12.5n
gg-41 MPER 12.5n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 10.0n
gg-41 MPER 10.0n
MPER Ab
RU
RasF DI*
时间
PR 0425.6 2μg/mL_H&S-RP
gg-41 MPER 6.25n
gg-41 MPER 6.25n
gg-41 MPER 12.5n
gg-41 MPER 12.5n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 10.0n
gg-41 MPER 10.0n
结合蛋白2
RU
RasF DI*
时间

图5

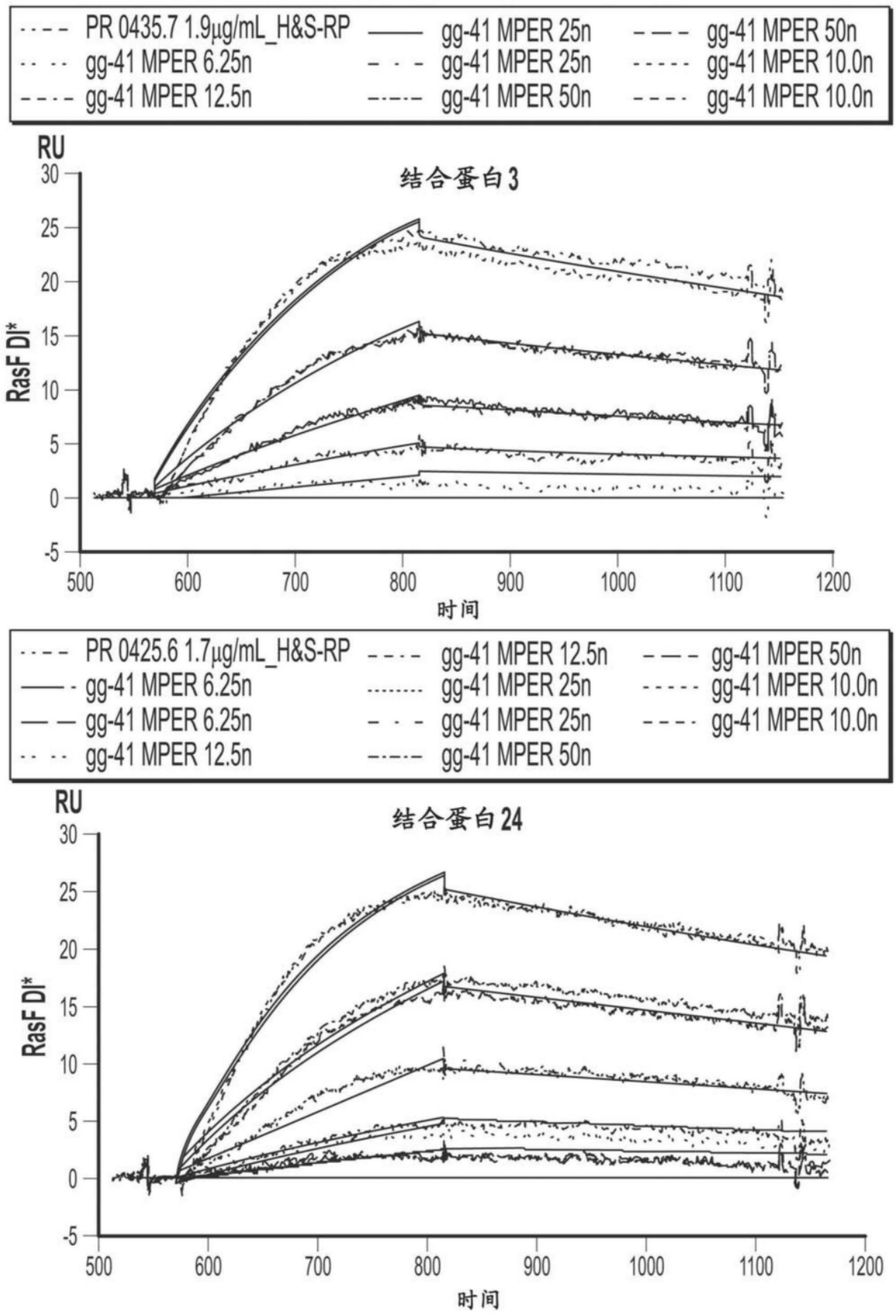

PR 0435.7 1.9μg/mL_H&S-RP
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 6.25n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 10.0n
gg-41 MPER 12.5n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 10.0n
RU
结合蛋白3
RasF DI*
时间
PR 0425.6 1.7μg/mL_H&S-RP
gg-41 MPER 12.5n
gg-41 MPER 50n
gg-41 MPER 6.25n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 10.0n
gg-41 MPER 6.25n
gg-41 MPER 25n
gg-41 MPER 10.0n
gg-41 MPER 12.5n
gg-41 MPER 50n
RU
结合蛋白24
RasF DI*
时间

图5(续)

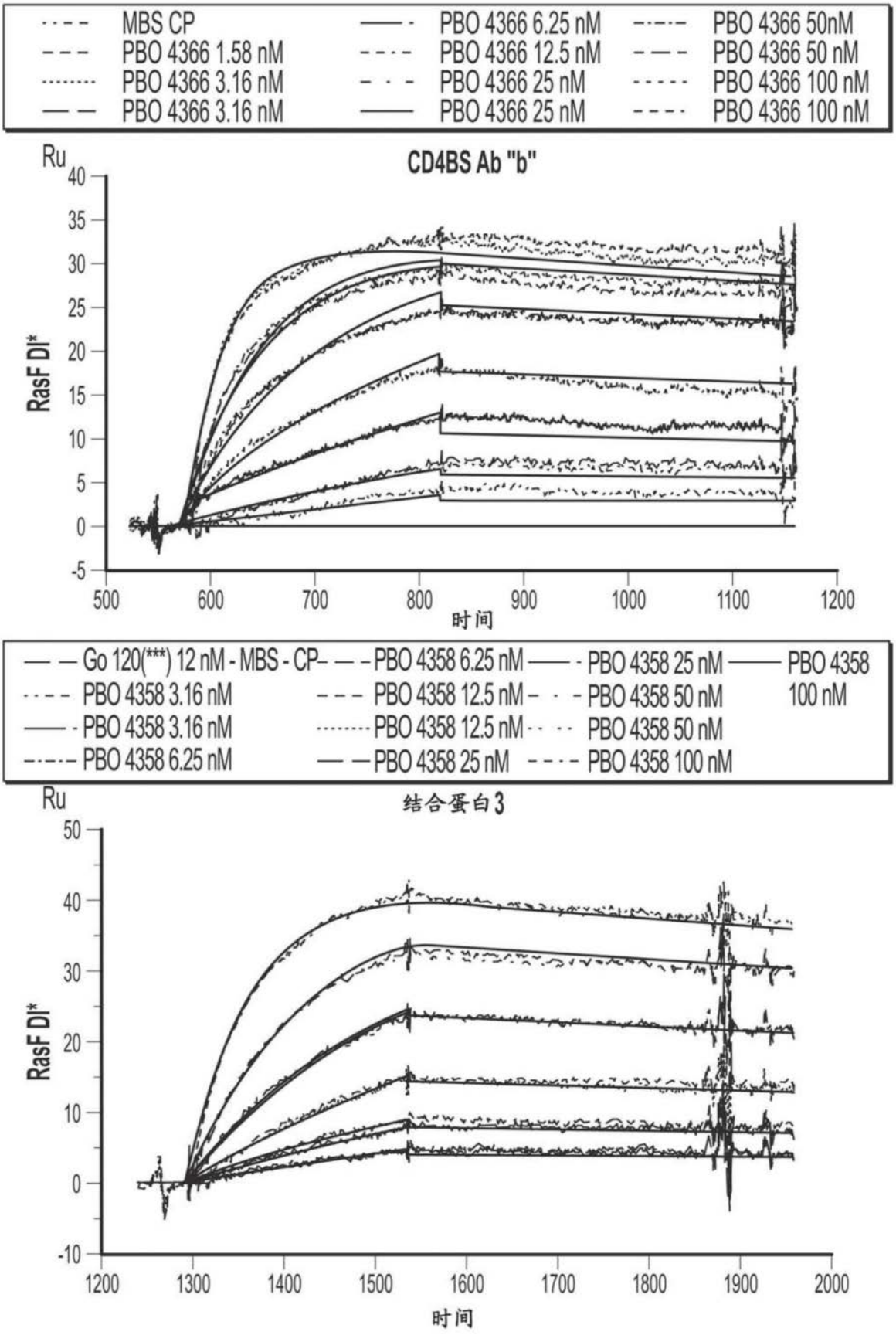

MBS CP
PBO 4366 1.58 nM
PBO 4366 3.16 nM
PBO 4366 3.16 nM
PBO 4366 6.25 nM
PBO 4366 12.5 nM
PBO 4366 25 nM
PBO 4366 25 nM
PBO 4366 50nM
PBO 4366 50 nM
PBO 4366 100 nM
PBO 4366 100 nM
Ru
CD4BS Ab "b"
RasF DI*
时间
Go 120(***) 12 nM - MBS - CP
PBO 4358 6.25 nM
PBO 4358 25 nM
PBO 4358 100 nM
PBO 4358 3.16 nM
PBO 4358 12.5 nM
PBO 4358 50 nM
PBO 4358 3.16 nM
PBO 4358 12.5 nM
PBO 4358 50 nM
PBO 4358 6.25 nM
PBO 4358 25 nM
PBO 4358 100 nM
Ru
结合蛋白3
RasF DI*
时间

图6

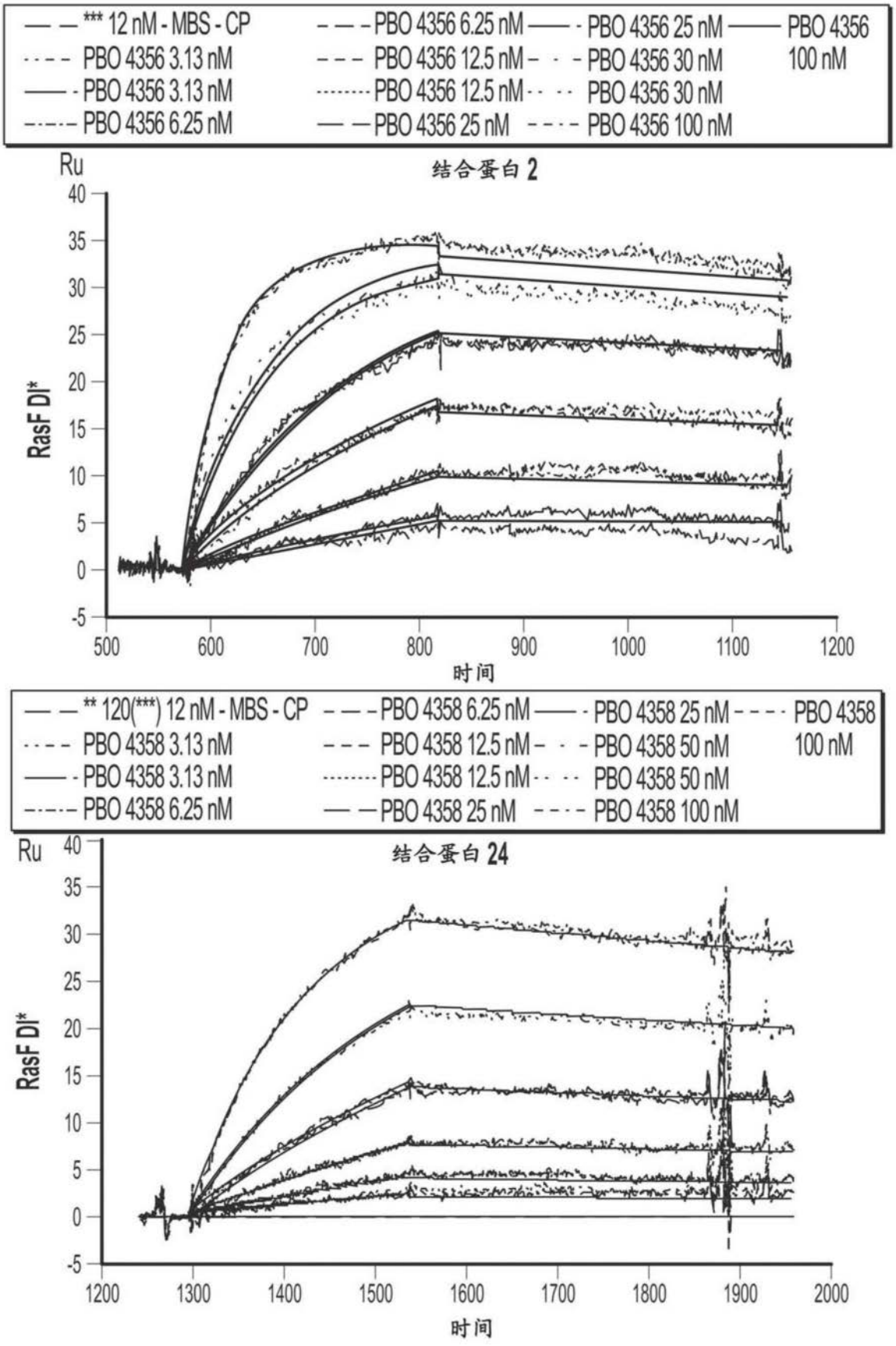

*** 12 nM - MBS - CP
PBO 4356 3.13 nM
PBO 4356 3.13 nM
PBO 4356 6.25 nM
PBO 4356 6.25 nM
PBO 4356 12.5 nM
PBO 4356 12.5 nM
PBO 4356 25 nM
PBO 4356 25 nM
PBO 4356 30 nM
PBO 4356 30 nM
PBO 4356 100 nM
PBO 4356 100 nM
Ru
结合蛋白 2
RasF DI*
时间
** 120(***) 12 nM - MBS - CP
PBO 4358 3.13 nM
PBO 4358 3.13 nM
PBO 4358 6.25 nM
PBO 4358 6.25 nM
PBO 4358 12.5 nM
PBO 4358 12.5 nM
PBO 4358 25 nM
PBO 4358 25 nM
PBO 4358 50 nM
PBO 4358 50 nM
PBO 4358 100 nM
PBO 4358 100 nM
Ru
结合蛋白 24
RasF DI*
时间

图6 (续)

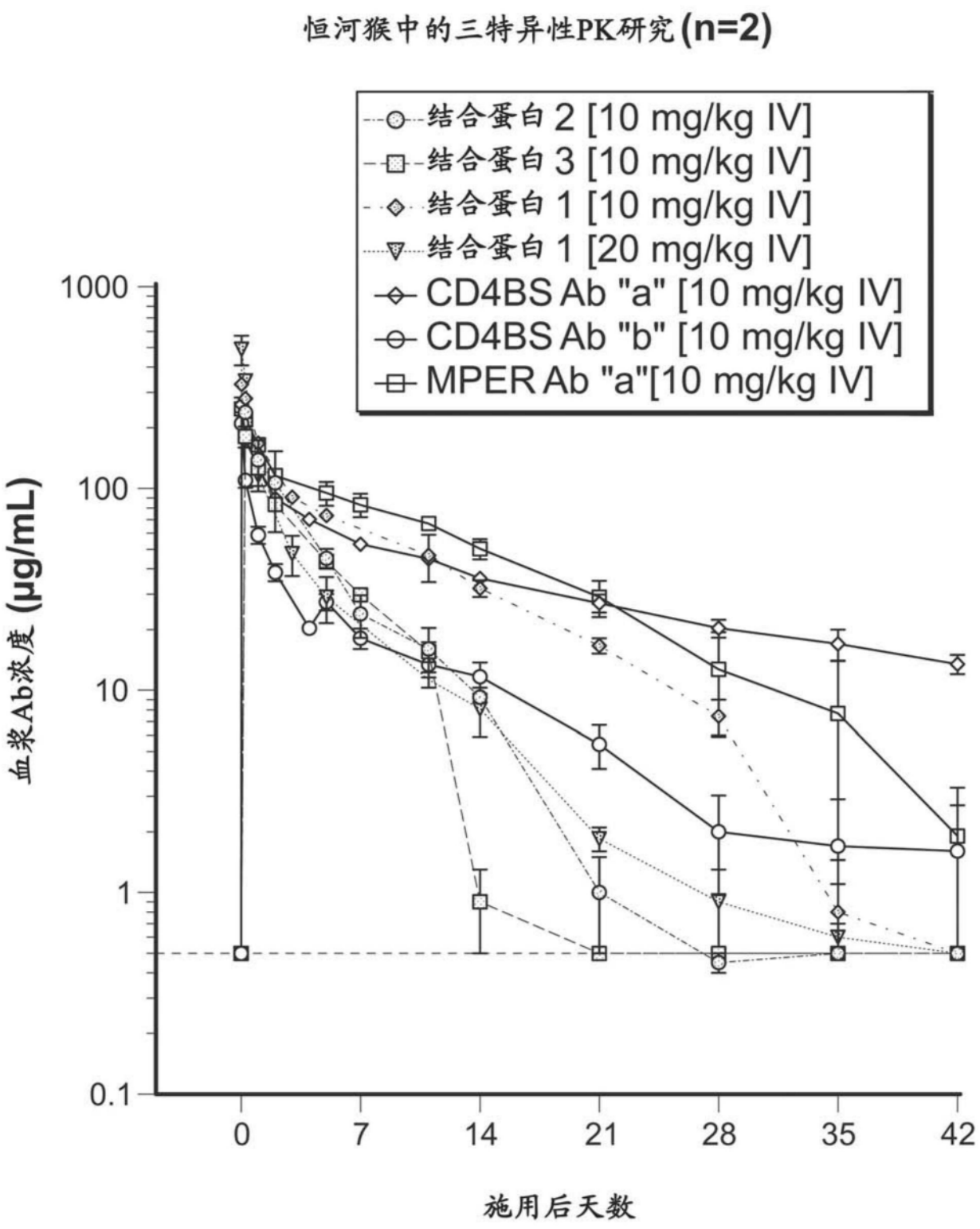
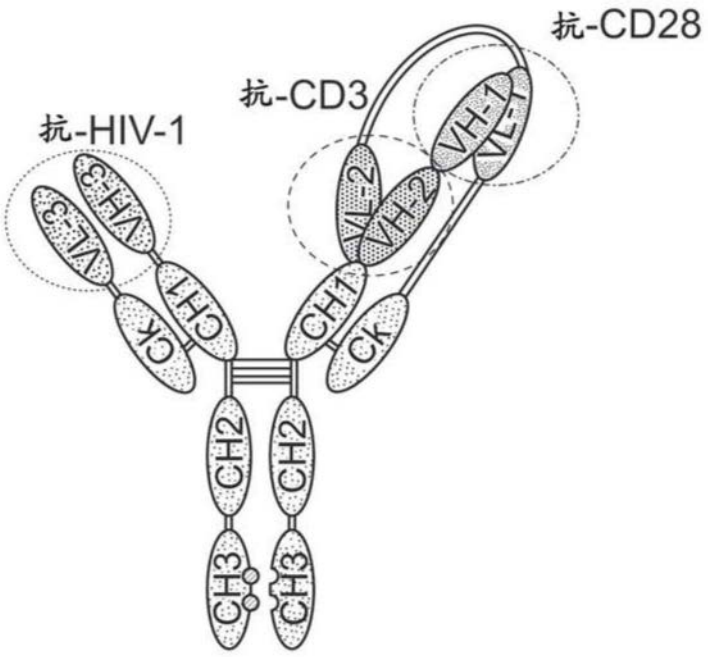
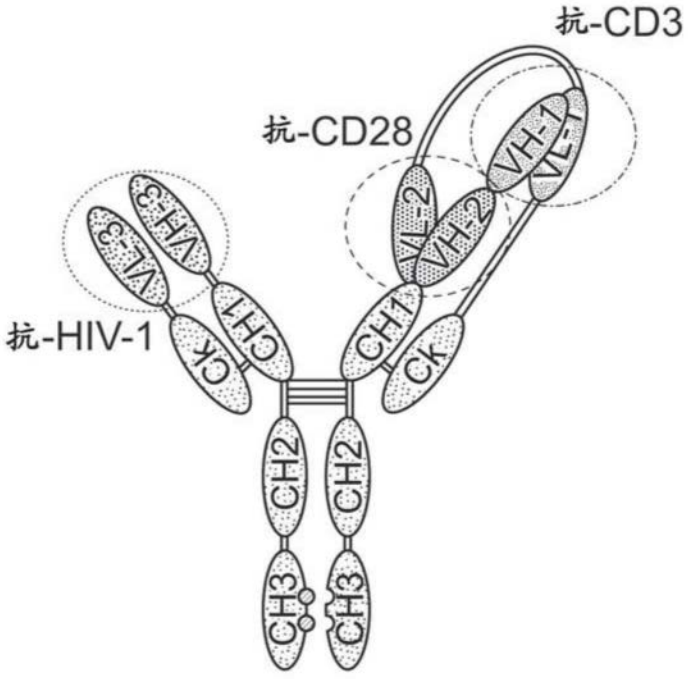

恒河猴中的三特异性PK研究 (n=2)
结合蛋白 2 [10 mg/kg IV]
结合蛋白 3 [10 mg/kg IV]
结合蛋白 1 [10 mg/kg IV]
结合蛋白 1 [20 mg/kg IV]
CD4BS Ab "a" [10 mg/kg IV]
CD4BS Ab "b" [10 mg/kg IV]
MPER Ab "a"[10 mg/kg IV]
血浆Ab浓度 (µg/mL)
1000
100
10
1
0.1
0
7
14
21
28
35
42
施用后天数

图7



格式－三特异性T细胞衔接体

图8A



格式－三特异性T细胞衔接体

图8B

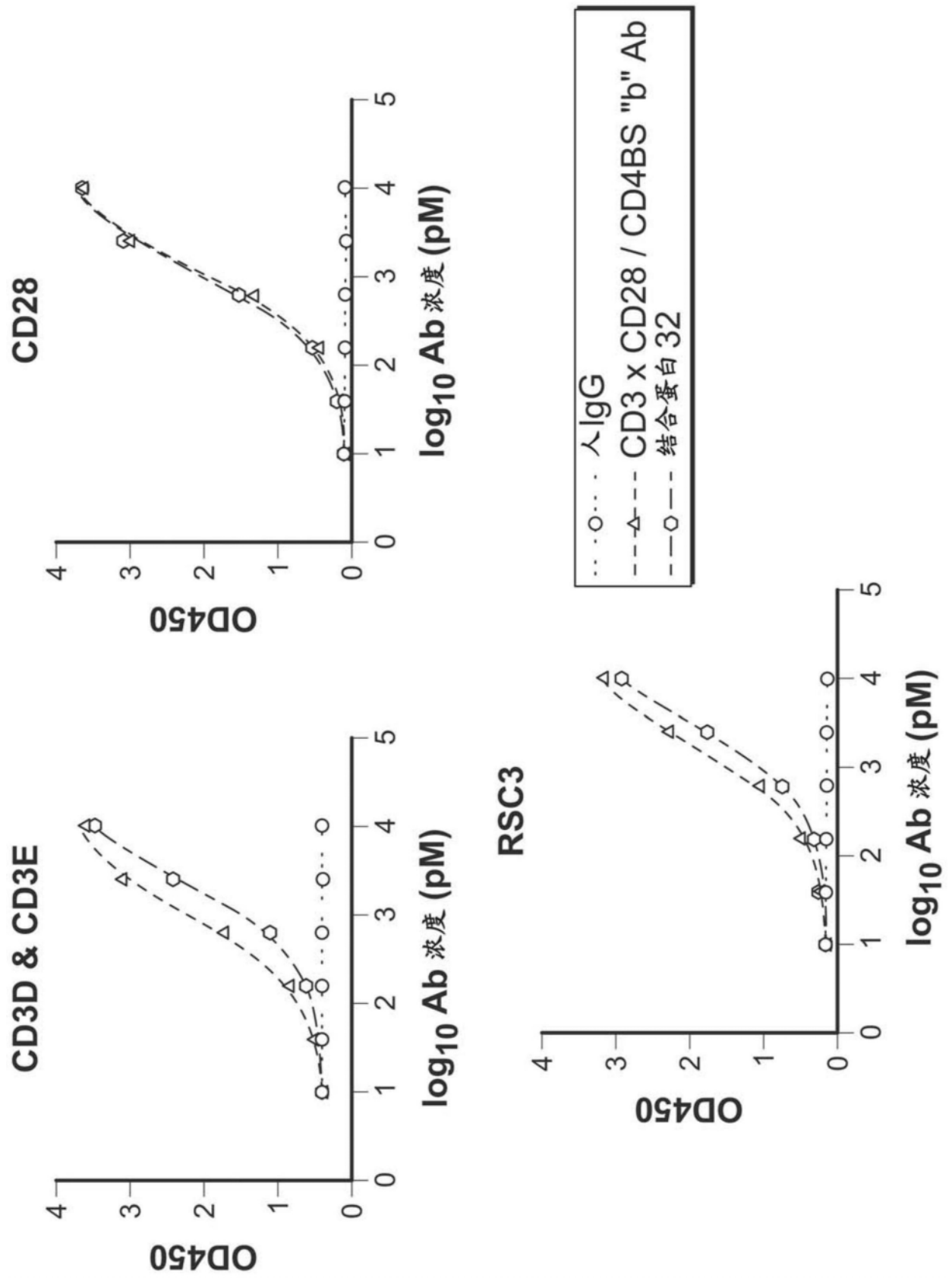

CD28
CD3D & CD3E
RSC3
OD450
log10 Ab 浓度 (pM)
人IgG
CD3 x CD28 / CD4BS "b" Ab
结合蛋白32

图9

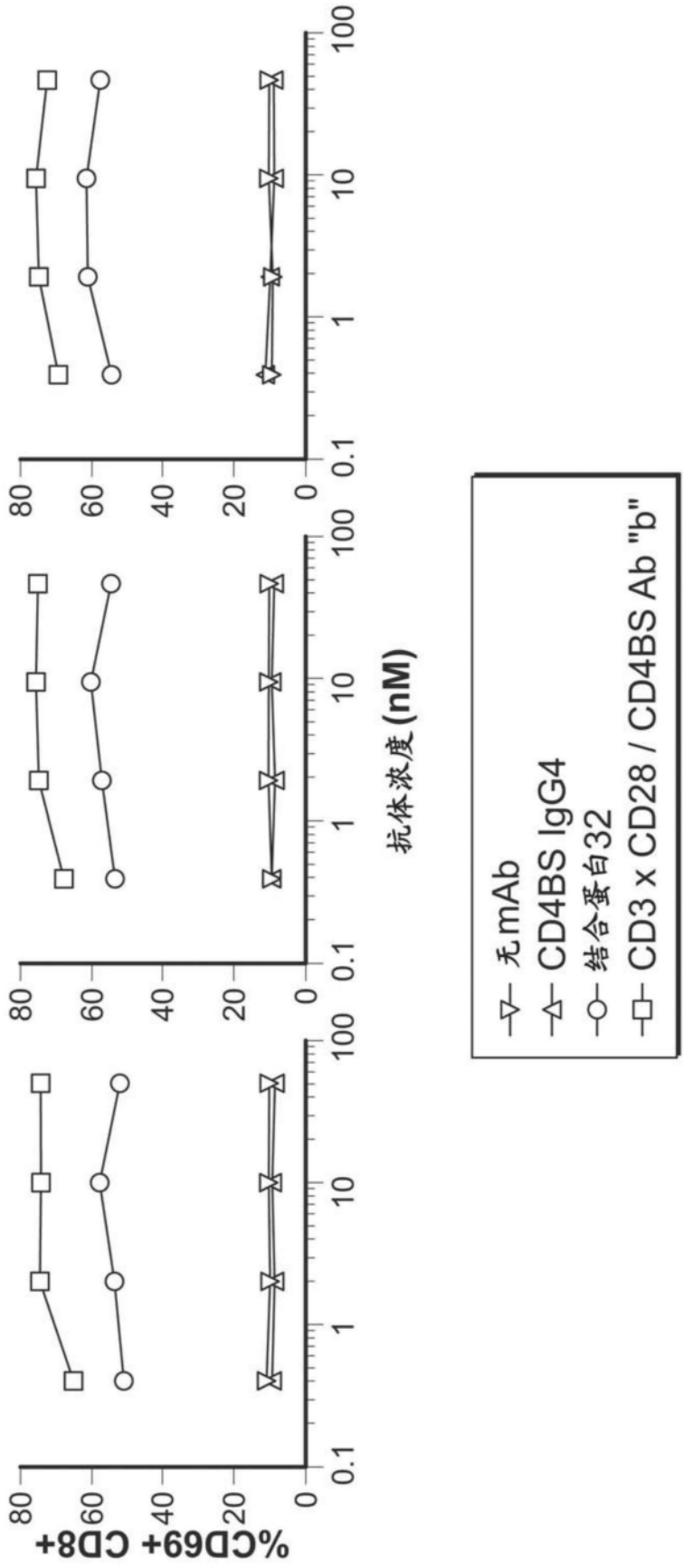

%CD69+ CD8+
0
20
40
60
80
0.1
1
10
100
抗体浓度(nM)
无mAb
CD4BS IgG4
结合蛋白32
CD3 x CD28 / CD4BS Ab "b"

图10

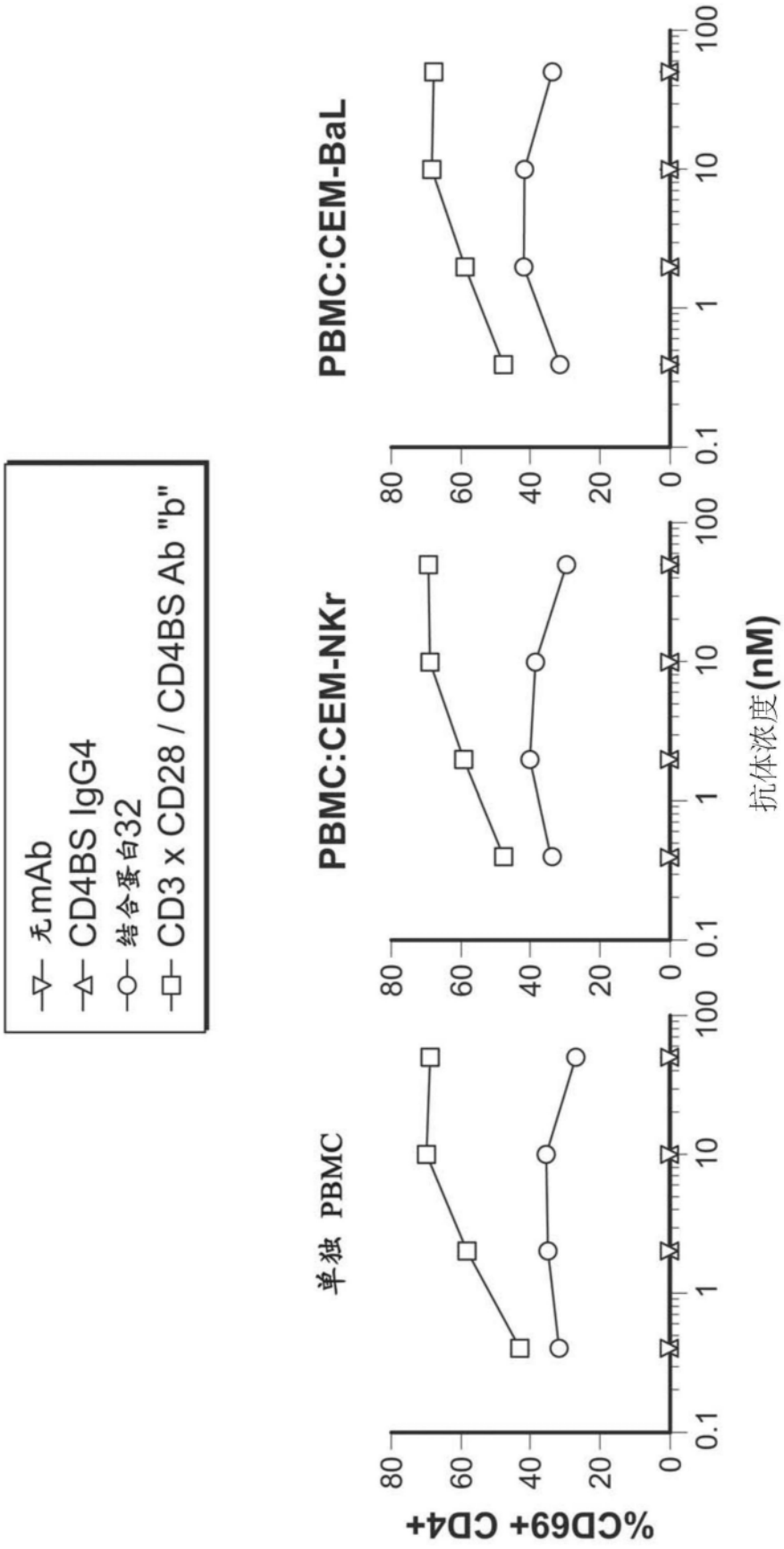

无mAb
CD4BS IgG4
结合蛋白32
CD3 x CD28 / CD4BS Ab "b"
单独 PBMC
PBMC:CEM-NKr
PBMC:CEM-BaL
%CD69+ CD4+
抗体浓度(nM)
0
20
40
60
80
0.1
1
10
100

图11

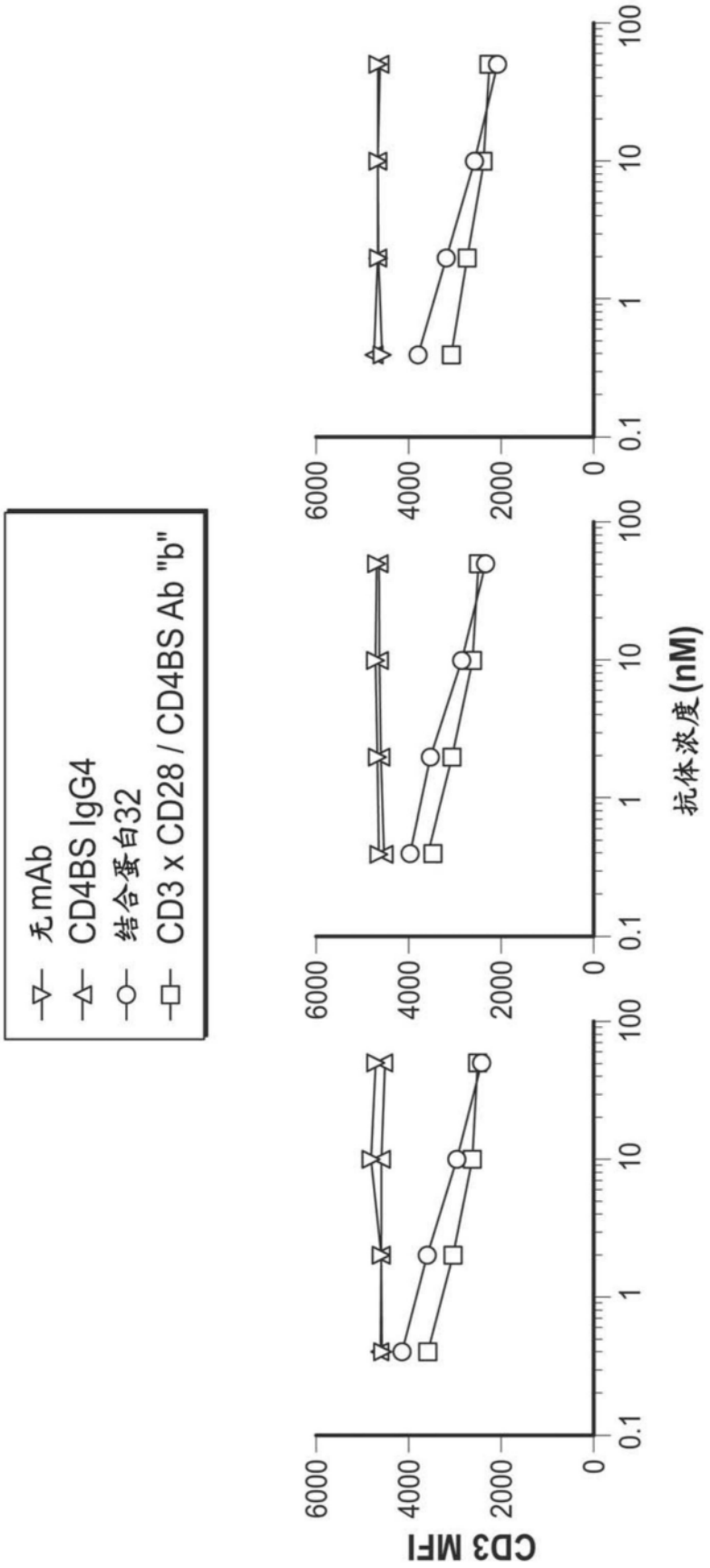

无mAb
CD4BS IgG4
结合蛋白32
CD3 x CD28 / CD4BS Ab "b"
CD3 MFI
6000
4000
2000
0
0.1
1
10
100
抗体浓度(nM)

图12

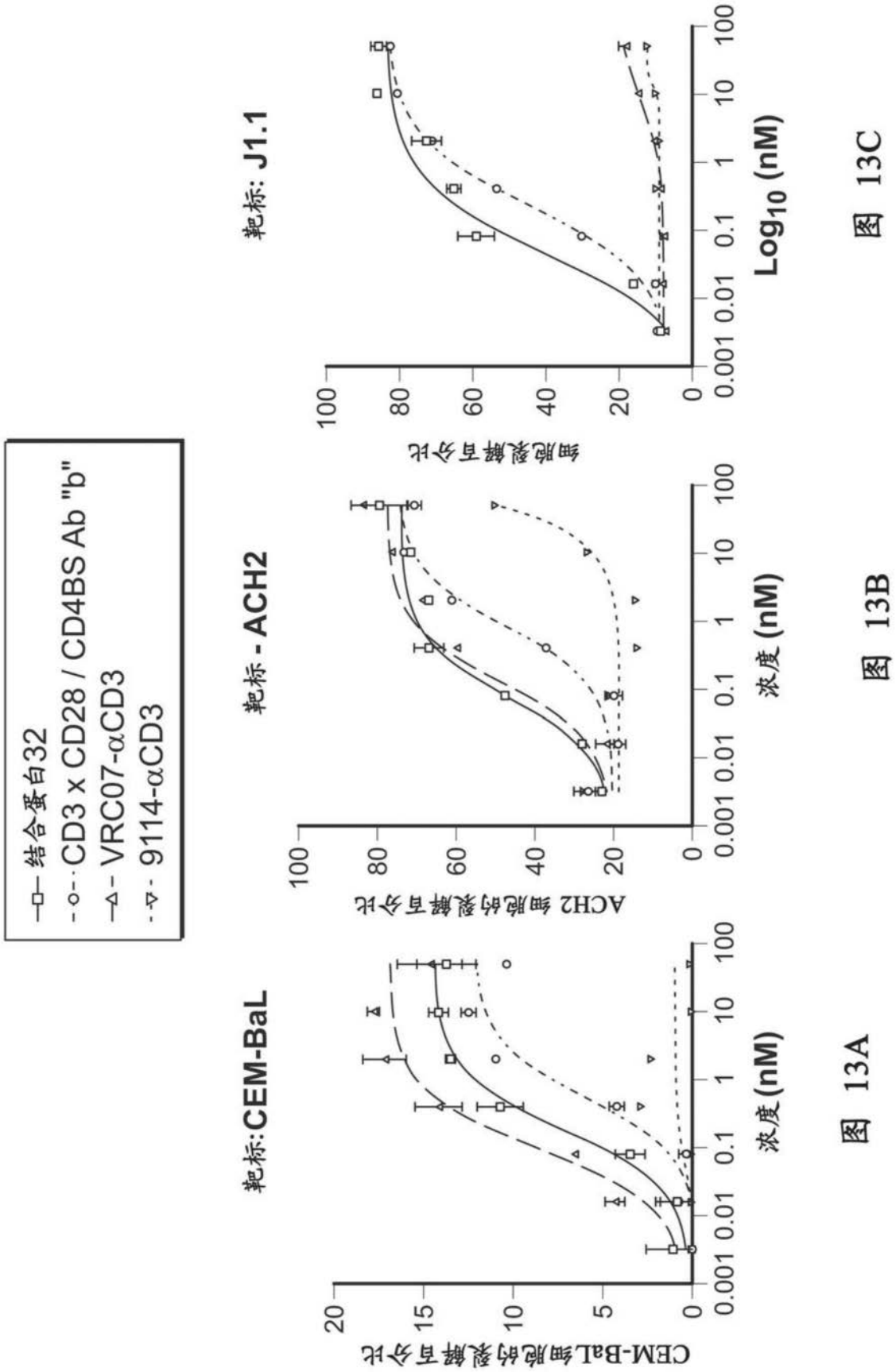


图 13A 图 13B 图 13C