202304965

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202304965 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：111116719 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 05 月 03 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/705 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *C12N15/63 (2006.01)*
C12N15/64 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/05/04 美國 63/201,537

(71)申請人：美商艾吉納斯公司 (美國) AGENUS INC. (US)
美國

(72)發明人：錢德 丹 CHAND, DHAN SIDHARTHA (CA)；加瓦 札拉 JAWAD, ZAHRA (GB)；伊娜薇琪 歐卡 IGNATOVICH, OLGA (GB)；拉姆齊 尼古拉 RAMSAY, NICOLA ANNE (GB)；坎貝爾 史班瑟 CAMPBELL, SPENCER (GB)；溫斯利 貝斯 WENSLEY, BETH (GB)；布里 伊曼紐 BRIEND, EMMANUEL CYRILLE PASCAL (FR)；布歇爾 凱 BUSHELL, K. MARK (GB)；莫林 班傑明 MORIN, BENJAMIN MAXIME (FR)；伊爾科 維洛尼卡 ILKOW, VERONICA FRANCISZKA (GB)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：144 項 圖式數：34 共 589 頁

(54)名稱

抗ＴＩＧＩＴ抗體、抗ＣＤ９６抗體及其使用方法

(57)摘要

本發明提供特異性結合於 CD96(例如人類 CD96)及/或 TIGIT(例如人類 TIGIT)之多特異性分子及特異性結合於 TIGIT(例如人類 TIGIT)之經分離之抗體。亦提供包含此等多特異性分子及抗體之醫藥組合物、編碼此等多特異性分子及抗體之核酸、用於製備此等多特異性分子及抗體之表現載體及宿主細胞，及使用此等多特異性分子及抗體治療個體之方法。

The instant disclosure provides multispecific molecules that specifically bind to CD96 (e.g., human CD96) and/or TIGIT (e.g., human TIGIT) and isolated antibodies that specifically bind to TIGIT (e.g., human TIGIT). Also provided are pharmaceutical compositions comprising these multispecific molecules and antibodies, nucleic acids encoding these multispecific molecules and antibodies, expression vectors and host cells for making these multispecific molecules and antibodies, and methods of treating a subject using these multispecific molecules and antibodies.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗ＴＩＧＩＴ抗體、抗ＣＤ９６抗體及其使用方法

【英文發明名稱】

ANTI-TIGIT ANTIBODIES, ANTI-CD96 ANTIBODIES, AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT)之多特異性分子及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT)之經分離之抗體。亦提供包含此等多特異性分子及抗體之醫藥組合物、編碼此等多特異性分子及抗體之核酸、用於製備此等多特異性分子及抗體之表現載體及宿主細胞，及使用此等多特異性分子及抗體治療個體之方法。

【英文】

The instant disclosure provides multispecific molecules that specifically bind to CD96 (*e.g.*, human CD96) and/or TIGIT (*e.g.*, human TIGIT) and isolated antibodies that specifically bind to TIGIT (*e.g.*, human TIGIT). Also provided are pharmaceutical compositions comprising these multispecific molecules and antibodies, nucleic acids encoding these multispecific molecules and antibodies, expression vectors and host cells for making these multispecific molecules and antibodies, and methods of treating a subject using these multispecific molecules and antibodies.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗ＴＩＧＩＴ抗體、抗ＣＤ９６抗體及其使用方法

【英文發明名稱】

ANTI-TIGIT ANTIBODIES, ANTI-CD96 ANTIBODIES, AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明係關於特異性結合於CD96(*例如*人類CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT)之多特異性分子、抗TIGIT抗體，及使用其之方法。

【先前技術】

【0002】CD96(分化簇96)(亦稱為TACTILE(後期表現增加之T細胞活化))為免疫球蛋白(Ig)超家族中之I型跨膜蛋白。其具有單一Ig域、I型跨膜域、單一胞內基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)及單一YXXM磷酸化模體，且在於T細胞及自然殺手(NK)細胞之表面上表現。

【0003】咸信CD96在調節免疫細胞(*例如*NK細胞及T細胞)及腫瘤轉移中起作用。特定言之，已展示CD96功能之阻斷以CD8+ T細胞依賴性方式抑制若干小鼠腫瘤模型中之原發腫瘤生長。

【0004】具有Ig域及ITIM域之蛋白質T細胞免疫受體

(TIGIT)(亦稱為VSIG9或VSTM3)為免疫球蛋白(Ig)超家族中之I型跨膜蛋白。其具有單一Ig域、I型跨膜域、單一胞內基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)及單一免疫球蛋白尾端酪胺酸(ITT)樣磷酸化模體，且在活化的CD4陽性/CD25陽性調節T細胞(Treg)、記憶CD45RO陽性T細胞及自然殺手(NK)細胞上表現，但不在初始T細胞上表現。

【0005】CD155(亦稱為脊髓灰白質炎病毒受體(PVR))在單核球及樹突狀細胞上高度表現，且能夠經由與其兩種受體CD226及CD96結合來活化效應T細胞及NK細胞以及減弱Treg之活性。TIGIT結合於CD155且已展示拮抗CD155與CD226及CD96之相互作用，藉此抑止T細胞及NK細胞介導之免疫活性。

【0006】鑒於人類CD96及人類TIGIT在調節免疫反應中之作用，經設計以阻斷CD96配位體相互作用及/或TIGIT配位體相互作用之治療劑對於涉及免疫抑制之疾病的治療具有巨大前景。

【發明內容】

【0007】本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT)之多特異性分子及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT)之抗體。亦提供包含此等多特異性分子及抗體之醫藥組合物、編碼此等多特異性分子及抗體之核酸、用於製備此等多特異性分子及抗體之表現載體及宿主細胞，及使用此等多特異性分子及抗體治療

個體之方法。

【0008】在一個態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區，該第一抗原結合區包含：包含CDR CDRH1、CDRH2及CDRH3之第一VH，及包含CDR CDRL1、CDRL2及CDRL3之第一VL，其中

(i)該第一VH包含SEQ ID NO: 34之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列；且該第一VL包含SEQ ID NO: 35之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列，

(ii)該第一VH包含SEQ ID NO: 36之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列；且該第一VL包含SEQ ID NO: 37之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列，或

(iii)該第一VH包含SEQ ID NO: 38之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列；且該第一VL包含SEQ ID NO: 39之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列；及

(b)特異性結合於除人類CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含：包含CDR CDRH1、CDRH2及CDRH3之第二VH，及包含CDR CDRL1、CDRL2及CDRL3之第二VL。

【0009】在某些實施例中，第一抗原結合區之

CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO: 10、11、12、13、14及15；16、17、18、19、20及21；或22、23、24、25、26及27之胺基酸序列。

【0010】在某些實施例中，第二抗原結合區特異性結合於人類TIGIT。在一特定實施例中，第二VH包含SEQ ID NO: 40之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列；且第二VL包含SEQ ID NO: 41之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。在另一實施例中，第二抗原結合區之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33之胺基酸序列。

【0011】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於除人類TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區，該第一抗原結合區包含：包含CDR CDRH1、CDRH2及CDRH3之第一VH，及包含CDR CDRL1、CDRL2及CDRL3之第一VL；及

(b)特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含：包含SEQ ID NO: 40之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列的第二VH；及包含SEQ ID NO: 41之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列的第二VL。

【0012】在某些實施例中，第二抗原結合區之CDRH1

、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33之胺基酸序列。

【0013】在某些實施例中，第一抗原結合區特異性結合於人類CD96。在一特定實施例中，第一VH包含與SEQ ID NO: 34、36或38之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%一致的胺基酸序列。在另一實施例中，第一VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 34、36或38之胺基酸序列組成。在另一實施例中，第一VL包含與SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%一致的胺基酸序列。在另一實施例中，第一VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列組成。

【0014】在某些實施例中，第二VH包含與SEQ ID NO: 40之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一特定實施例中，第二VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 40之胺基酸序列組成。

【0015】在某些實施例中，第二VL包含與SEQ ID NO: 41之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一特定實施例中，第二VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 41之胺基酸序列組成。

【0016】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區，該抗原結合區包含第一VH及第一VL，其中該第一VH包含SEQ

ID NO: 34、36或38之胺基酸序列；及/或該第一VL包含SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列；及

(b)特異性結合於除人類CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含第二VH及第二VL。

【0017】在某些實施例中，第二抗原結合區特異性結合於人類TIGIT。

【0018】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於除人類TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區，該第一抗原結合區包含第一VH及第一VL；及

(b)特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，該抗原結合區包含第二VH及第二VL，其中該第二VH包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列；及/或該第二VL包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列。

【0019】在某些實施例中，第一抗原結合區特異性結合於人類CD96。在一特定實施例中，第一VH包含SEQ ID NO: 34、36或38之胺基酸序列，且第一VL包含SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列。在另一實施例中，第一VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 34、36或38組成，且第一VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列組成。在另一實施例中，第一VH及第一VL分別包含SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39之胺基酸序列。在另一實施例中，第一VH及第一VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39之胺基酸序列組成。在另

一實施例中，第二VH包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列且第二VL包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列。在另一實施例中，第二VH及第二VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 40及41之胺基酸序列組成。在另一實施例中，第一VH及第一VL分別包含SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39之胺基酸序列；且第二VH及第二VL分別包含SEQ ID NO: 40及41之胺基酸序列。在另一實施例中，第一VH及第一VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39之胺基酸序列組成；且第二VH及第二VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 40及41之胺基酸序列組成。

【0020】在某些實施例中，第一及/或第二抗原結合區包含選自由以下組成之群的重鏈恆定區：人類IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及IgA_2。在一特定實施例中，重鏈恆定區為IgG_1重鏈恆定區。在另一實施例中，重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 49至60之胺基酸序列。

【0021】在某些實施例中，IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含根據EU編號系統編號之N297A突變。

【0022】在某些實施例中，第一及/或第二抗原結合區包含作為野生型重鏈恆定區之變異體的重鏈恆定區，其中該變異型重鏈恆定區與FcγR結合之親和力比該野生型重鏈恆定區與該FcγR結合之親和力更高。在一特定實施例中，FcγR為FcγRIIB或FcγRIIIA。

【0023】在某些實施例中，IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含根據EU編號系統編號之S267E及L328F突變。

【0024】在某些實施例中，IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含至少一個選自由以下組成之群的突變：S239D、A330L及I332E，其根據EU編號系統編號。

【0025】在某些實施例中，第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其包含在胺基酸位置239處之天冬胺酸；分別在胺基酸位置239及332處之天冬胺酸及麩胺酸；或分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；且

第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其不包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0026】在一特定實施例中，第一重鏈恆定區及第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 58及57；59及57；或60及57。

【0027】在某些實施例中，第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其包含分別在胺基酸位置239及332處之天冬胺酸及麩胺酸；或分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；且

第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其包含在胺基酸位置239處之天冬胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0028】在一特定實施例中，第一重鏈恆定區及第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 59及58；或60及58。

【0029】在某些實施例中，第一重鏈恆定區包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；且

第二重鏈恆定區進一步包含在胺基酸位置332處之麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0030】在一特定實施例中，第一重鏈恆定區及第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 60及59。

【0031】在某些實施例中，第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其不包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；且

第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其包含在胺基酸位置239處之天冬胺酸；分別在胺基酸位置239及332處之天冬胺酸及麩胺酸；或分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0032】在一特定實施例中，第一重鏈恆定區及第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 57及60；57及59；或57及58。

【0033】在某些實施例中，第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其包含在胺基酸位置239處之天冬胺酸；且

第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其包含分別在胺基酸位置239及332處之天冬胺酸及麩胺酸；或分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺

酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0034】在一特定實施例中，第一重鏈恆定區及第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 58及60；或58及59。

【0035】在某些實施例中，第一重鏈恆定區進一步包含在胺基酸位置332處之麩胺酸；且

第二重鏈恆定區包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0036】在一特定實施例中，第一重鏈恆定區及第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 59及60。

【0037】在某些實施例中，第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其包含在胺基酸位置366處之色胺酸；且

第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0038】在一特定實施例中，第一重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 53、54、55或56；且第二重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 49、50、51或52。

【0039】在某些實施例中，第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸；且

第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其包含在胺基

酸位置366處之色胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0040】在一特定實施例中，第一重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 49、50、51或52；且第二重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 53、54、55或56。

【0041】在某些實施例中，第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 1、3、5或67至99之胺基酸序列的第一重鏈。在一特定實施例中，第一重鏈由SEQ ID NO: 1、3、5或67至99之胺基酸序列組成。在某些實施例中，第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 7或100至110之胺基酸序列的第二重鏈。在一特定實施例中，第二重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 7或100至110之胺基酸序列組成。

【0042】在某些實施例中，多特異性分子包含含有SEQ ID NO: 42、43或44之胺基酸序列的輕鏈恆定區。在一特定實施例中，第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列的第一輕鏈。在另一實施例中，第一輕鏈由SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列組成。在一特定實施例中，第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列的第二輕鏈。在另一實施例中，第二輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列組成。

【0043】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區，該第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 1、3、5或67至99之胺

基酸序列的第一重鏈；及/或含有SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列的第一輕鏈；及

(b)特異性結合於除人類CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含第二重鏈及第二輕鏈。

【0044】在某些實施例中，第二抗原結合區特異性結合於人類TIGIT。

【0045】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於除人類TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區，該第一抗原結合區包含第一重鏈及第一輕鏈；及

(b)特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 7或100至110之胺基酸序列的第二重鏈；及/或含有SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列的第二輕鏈。

【0046】在某些實施例中，第一抗原結合區特異性結合於人類CD96。在一特定實施例中，第一重鏈包含SEQ ID NO: 1、3、5或67至99之胺基酸序列；及/或第一輕鏈包含SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列。在另一實施例中，第一重鏈包含SEQ ID NO: 1、3、5或67至99之胺基酸序列；且第一輕鏈包含SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列。在另一實施例中，第一重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 1、3、5或67至99組成；且第一輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列組成。

【0047】在某些實施例中，第二重鏈包含SEQ ID NO:

7或100至110之胺基酸序列；及/或第二輕鏈包含SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列。在一特定實施例中，第二重鏈包含SEQ ID NO: 7或100至110之胺基酸序列；且第二輕鏈包含SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列。在另一實施例中，第二重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 7組成；且第二輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列組成。

【0048】在某些實施例中，第一重鏈及第一輕鏈分別包含SEQ ID NO: 1及2；3及4；或5及6之胺基酸序列；及/或第二重鏈及第二輕鏈分別包含SEQ ID NO: 7及8；或7及9之胺基酸序列。在一特定實施例中，第一重鏈及第一輕鏈分別包含SEQ ID NO: 1及2；3及4；或5及6之胺基酸序列；且第二重鏈及第二輕鏈分別包含SEQ ID NO: 7及8；或7及9之胺基酸序列。在另一實施例中，第一重鏈及第一輕鏈之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 1及2；3及4；或5及6組成；且第二重鏈及第二輕鏈之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 7及8；或7及9之胺基酸序列組成。

【0049】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、330、332及366處之天冬胺酸、白胺酸、麩胺酸及色胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，但不包含分別在

胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0050】在一些實施例中，第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 73、84、95或56；且第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 103或49。

【0051】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、330、332及366處之天冬胺酸、白胺酸、麩胺酸及色胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、366、368及407處之天冬胺酸、絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0052】在某些實施例中，第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 73、84、95或56；且第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 104或50。

【0053】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，但不包含分別在胺

基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、330、332及366處之天冬胺酸、白胺酸、麩胺酸及色胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0054】在某些實施例中，第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 67、78、89或49；且第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 7或56。

【0055】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、366、368及407處之天冬胺酸、絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、330、332及366處之天冬胺酸、白胺酸、麩胺酸及色胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0056】在某些實施例中，第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 1、3、5或50；且第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 7或56。

【0057】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；

及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、332及366處之天冬胺酸、麩胺酸及色胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，但不包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0058】在某些實施例中，第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 72、83、94或55；且第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 103或49。

【0059】在另一態樣中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，但不包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、332及366處之天冬胺酸、麩胺酸及色胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【0060】在某些實施例中，第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 67、78、89或49；且第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 102或55。

【0061】在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合於人類TIGIT之經分離之抗體，該抗體包含：VH，其包含SEQ ID NO: 40之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 41之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體包含SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。在一特定實施例中，該抗體包含SEQ ID NO: 40之VH胺基酸序列。在另一實施例中，VH由SEQ ID NO: 40之胺基酸序列組成。在另一實施例中，該抗體包含SEQ ID NO: 41之VL胺基酸序列。在另一實施例中，VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 41之胺基酸序列組成。

【0062】在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合於人類TIGIT之經分離之抗體，該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 40及41之胺基酸序列的VH及VL。在某些實施例中，VH及VL分別由SEQ ID NO: 40及41之胺基酸序列組成。

【0063】在一些實施例中，該抗體包含選自由以下組成之群的重鏈恆定區：人類IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及IgA_2。在一特定實施例中，該抗體包含IgG_1重鏈恆定區。在另一實施例中，該抗體包含含有SEQ ID NO: 57、58、59或60之胺基酸序列的重鏈恆定區。

【0064】在某些實施例中，IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含根據EU編號系統編號之N297A突變。

【0065】在某些實施例中，該抗體包含作為野生型重鏈恆定區之變異體的重鏈恆定區，其中該變異型重鏈恆定區與FcγR結合之親和力比該野生型重鏈恆定區與該FcγR結合之親和力更高。在一特定實施例中，FcγR為FcγRIIB或FcγRIIIA。

【0066】在某些實施例中，IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含根據EU編號系統編號之S267E及L328F突變。

【0067】在某些實施例中，IgG_1重鏈恆定區包含至少一個選自由以下組成之群的突變：S239D、A330L及I332E突變，其根據EU編號系統編號。

【0068】在某些實施例中，該抗體包含含有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的重鏈。在一特定實施例中，該重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 7之胺基酸序列組成。

【0069】在某些實施例中，該抗體包含含有SEQ ID NO: 43或44之胺基酸序列的輕鏈恆定區。在一特定實施例中，該抗體包含含有SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列的輕鏈。在另一實施例中，該輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列組成。

【0070】在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合於人類TIGIT之經分離之抗體，該抗體包含含有SEQ ID NO: 107、108、109或110之胺基酸序列的重鏈；及含有SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列的輕鏈。在一特定實施例中，該重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 107、108、109或110之胺基酸序列組成；且該輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID

NO: 8或9之胺基酸序列組成。在另一實施例中，該重鏈及輕鏈分別包含SEQ ID NO: 107及8；107及9；108及8；108及9；109及8；109及9；110及8；或110及9之胺基酸序列。在另一實施例中，該重鏈及該輕鏈之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 107及8；107及9；108及8；108及9；109及8；109及9；110及8；或110及9之胺基酸序列組成。

【0071】在某些實施例中，抗體為多特異性的。

【0072】在某些實施例中，多特異性分子或經分離之抗體與細胞毒性劑、細胞生長抑制劑、毒素、放射性核種或可偵測標記結合。在某些實施例中，多特異性分子或經分離之抗體與抗體結合。

【0073】在另一態樣中，本發明提供一種經分離之聚核苷酸，其編碼：

(a)本文所揭示之多特異性分子之VH、VL、重鏈及/或輕鏈；

(b)本文所揭示之多特異性分子之第一VH及第一VL；

(c)本文所揭示之多特異性分子之第二VH及第二VL；

(d)本文所揭示之多特異性分子之第一重鏈及第一輕鏈；或

(e)本文所揭示之多特異性分子之第二重鏈及第二輕鏈。

【0074】在另一態樣中，本發明提供一種經分離之聚核苷酸，其編碼本文所揭示之經分離之抗體的VH及/或VL或重鏈及/或輕鏈。

【0075】在另一態樣中，本發明提供一種載體，其包含本文所揭示之聚核苷酸。

【0076】在另一態樣中，本發明提供一種重組宿主細胞，其包含：

(a)本文所揭示之聚核苷酸；

(b)本文所揭示之載體；

(c)編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VH及VL的第一聚核苷酸，及編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VH及VL的第二聚核苷酸；

(d)包含編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VH及VL之第一聚核苷酸的第一載體，及包含編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VH及VL之第二聚核苷酸的第二載體；

(e)編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VH的第一聚核苷酸、編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VL的第二聚核苷酸、編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VH的第三聚核苷酸，及編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸；

(f)包含編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VH之第一聚核苷酸的第一載體、包含編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VL之第二聚核苷酸的第二載體、包含編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VH之第三聚核苷酸的第三載體，及包含編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VL之第四聚核苷酸的第四載體；

(g)編碼本文所揭示之第一抗原結合區之重鏈及輕鏈

的第一聚核苷酸，及編碼本文所揭示之第二抗原結合區之重鏈及輕鏈的第二聚核苷酸；

(h)包含編碼本文所揭示之第一抗原結合區之重鏈及輕鏈之第一聚核苷酸的第一載體，及包含編碼本文所揭示之第二抗原結合區之重鏈及輕鏈之第二聚核苷酸的第二載體；

(i)編碼本文所揭示之第一抗原結合區之重鏈的第一聚核苷酸、編碼本文所揭示之第一抗原結合區之輕鏈的第二聚核苷酸、編碼本文所揭示之第二抗原結合區之重鏈的第三聚核苷酸，及編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸；或

(j)包含編碼本文所揭示之第一抗原結合區之重鏈之第一聚核苷酸的第一載體、包含編碼本文所揭示之第一抗原結合區之輕鏈之第二聚核苷酸的第二載體、包含編碼本文所揭示之第二抗原結合區之重鏈之第三聚核苷酸的第三載體，及包含編碼本文所揭示之第二抗原結合區之輕鏈之第四聚核苷酸的第四載體。

【0077】在另一態樣中，本發明提供一種重組宿主細胞，其包含：

(a)本文所揭示之聚核苷酸；

(b)本文所揭示之載體；

(c)編碼本文所揭示之經分離之抗體之VH及VL的聚核苷酸；

(d)包含編碼本文所揭示之經分離之抗體之VH及VL之

聚核苷酸的第一載體；

(e)編碼本文所揭示之經分離之抗體之VH的第一聚核苷酸，及編碼本文所揭示之經分離之抗體之VL的第二聚核苷酸；或

(f)包含編碼本文所揭示之經分離之抗體之VH之第一聚核苷酸的第一載體，及包含編碼本文所揭示之經分離之抗體之VL之第二聚核苷酸的第二載體。

【0078】在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之多特異性分子、本文所揭示之經分離之抗體、本文所揭示之聚核苷酸、本文所揭示之載體或本文所揭示之宿主細胞；及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0079】在另一態樣中，本發明提供一種產生多特異性分子或經分離之抗體的方法，該方法包含在使得表現聚核苷酸且產生多特異性分子或經分離之抗體的適合條件下培養本文所揭示之宿主細胞。

【0080】在另一態樣中，本發明提供一種產生多特異性分子之方法，該方法包含在使得表現聚核苷酸且產生多特異性分子之適合條件下在細胞中表現：

(a)編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VH及VL的第一聚核苷酸；及編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VH及VL的第二聚核苷酸；或

(b)編碼本文所揭示之第一抗原結合區之重鏈及輕鏈的第一聚核苷酸；及編碼本文所揭示之第二抗原結合區之

重鏈及輕鏈的第二聚核苷酸。

【0081】在另一態樣中，本發明提供一種產生多特異性分子之方法，該方法包含在使得表現聚核苷酸且產生多特異性分子之適合條件下在細胞中表現：

(a)編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VH的第一聚核苷酸、編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VL的第二聚核苷酸、編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VH的第三聚核苷酸，及編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸；或

(b)編碼本文所揭示之第一抗原結合區之重鏈的第一聚核苷酸、編碼本文所揭示之第一抗原結合區之輕鏈的第二聚核苷酸、編碼本文所揭示之第二抗原結合區之重鏈的第三聚核苷酸，及編碼本文所揭示之第二抗原結合區之輕鏈的第四聚核苷酸。

【0082】在另一態樣中，本發明提供一種產生多特異性分子之方法，該方法包含：

(a)在藉此產生第一抗原結合區之條件下，在第一細胞中表現編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VH及VL的第一聚核苷酸；

(b)在藉此產生第二抗原結合區之條件下，在第二細胞中表現編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VH及VL的第二聚核苷酸；及

(c)在使得產生該多特異性分子之適合條件下，使步驟(a)及(b)中產生之該第一抗原結合區及該第二抗原結合區

接觸。

【0083】在另一態樣中，本發明提供一種產生多特異性分子之方法，該方法包含：

(a)在藉此產生第一抗原結合區之條件下，在第一細胞中表現編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VH的第一聚核苷酸及編碼本文所揭示之第一抗原結合區之VL的第二聚核苷酸；

(b)在藉此產生第二抗原結合區之條件下，在第二細胞中表現編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VH的第三聚核苷酸及編碼本文所揭示之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸；及

(c)在使得產生該多特異性分子之條件下，使步驟(a)及(b)中產生之該第一抗原結合區及該第二抗原結合區接觸。

【0084】在另一態樣中，本發明提供一種產生多特異性分子之方法，該方法包含在使得產生多特異性分子之條件下使本文所揭示之第一抗原結合區及第二抗原結合區接觸。

【0085】在另一態樣中，本發明提供一種產生經分離之抗體的方法，該方法包含在使得表現聚核苷酸且產生抗體之適合條件下在細胞中表現：

(a)編碼本文所揭示之抗體之VH及VL的聚核苷酸；或

(b)編碼本文所揭示之抗體之重鏈及輕鏈的聚核苷酸。

【0086】在另一態樣中，本發明提供一種產生經分離之抗體的方法，該方法包含在使得表現聚核苷酸且產生抗體之適合條件下在細胞中表現：

(a)編碼本文所揭示之抗體之VH的第一聚核苷酸；及編碼本文所揭示之抗體之VL的第二聚核苷酸；或

(b)編碼本文所揭示之抗體之重鏈的第一聚核苷酸；及編碼本文所揭示之抗體之輕鏈的第二聚核苷酸。

【0087】在另一態樣中，本發明提供一種增強個體之免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與有效量的本文所揭示之多特異性分子、本文所揭示之經分離之抗體、本文所揭示之聚核苷酸、本文所揭示之載體、本文所揭示之宿主細胞或本文所揭示之醫藥組合物。

【0088】在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與有效量的本文所揭示之多特異性分子、本文所揭示之經分離之抗體、本文所揭示之聚核苷酸、本文所揭示之載體、本文所揭示之宿主細胞或本文所揭示之醫藥組合物。

【0089】在某些實施例中，多特異性分子、經分離之抗體、聚核苷酸、載體、宿主細胞或醫藥組合物係全身性、靜脈內、皮下、瘤內投與，或遞送至腫瘤引流淋巴結。

【0090】在某些實施例中，該方法進一步包含向個體投與額外治療劑。在一特定實施例中，額外治療劑為化學治療劑。在一特定實施例中，額外治療劑為檢查點靶向

劑。在另一實施例中，檢查點靶向劑係選自由以下組成之群：拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗VISTA抗體、拮抗性抗TIGIT抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、拮抗性抗CD96抗體、促效性抗GITR抗體及促效性抗OX40抗體。在另一實施例中，額外治療劑為抗PD-1抗體，視情況其中抗PD-1抗體為帕博利珠單抗(pembrolizumab)或納武單抗(nivolumab)。在一特定實施例中，額外治療劑為吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)之抑制劑。在另一實施例中，抑制劑係選自由以下組成之群：艾卡哚司他(epacadostat)、F001287、吲哚莫德(indoximod)及NLG919。在一特定實施例中，額外治療劑為疫苗。在另一實施例中，疫苗包含熱休克蛋白肽複合物(heat shock protein peptide complex；HSPPC)，其包含與抗原肽複合之熱休克蛋白。在另一實施例中，熱休克蛋白質為hsc70且與腫瘤相關抗原肽複合。在另一實施例中，熱休克蛋白為gp96蛋白且與腫瘤相關抗原肽複合，其中該HSPPC來源於自個體獲得之腫瘤。

【0091】在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之感染性疾病的方法，該方法包含向該個體投與有效量的本文所揭示之多特異性分子、本文所揭示之經分離之抗體、本文所揭示之聚核苷酸、本文所揭示之載體、本文所揭示之宿主細胞或本文所揭示之醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

【0092】[**圖 1A**]至[**圖 1C**]為展示人類TIGIT及人類CD96之胞外域與多特異性分子BA123(圖1A)、BA125(圖1B)及BA127(圖1C)同時結合的一系列感測器圖譜。

【0093】[**圖 2A**]及[**圖 2B**]為展示相較於對照多特異性分子BA128、BA131及BA133，抗TIGITxCD96多特異性分子BA127與經工程改造以表現人類TIGIT或人類CD96之CHO細胞同時結合的圖形。藉由流式細胞測量術使用螢光染料結合(Alex Fluor 488)抗His抗體偵測細胞表現之人類TIGIT及可溶性his標記之人類CD96(圖2A)或細胞表現之人類CD96及可溶性his標記之人類TIGIT(圖2B)的雙重結合。

【0094】[**圖 3A**]至[**圖 3I**]為展示相較於同型對照多特異性分子(BA128)，抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖3A)、BA125(圖3B)或BA127(圖3C)，或對照多特異性分子BA129(圖3D)、BA130(圖3E)、BA131(圖3F)、BA133(圖3G)、BA134(圖3H)或BA136(圖3I)與經工程改造以表現高含量的人類CD96之細胞表面同功異型物2之CHO細胞結合的一系列圖形。在各情況下與BA128之CHO細胞結合相比，如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0095】[**圖 4A**]至[**圖 4I**]為展示相較於同型對照多特異性分子(BA128)，抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖4A)、BA127(圖4B)或BA125(圖4C)，或對照多特異性分子BA129(圖4D)、BA130(圖4E)、BA131(圖4F)、BA133(圖

4G)、BA134(圖4H)或BA136(圖4I)與經工程改造以表現高含量的人類CD96之細胞表面同功異型物1之CHO細胞結合的一系列圖形。在各情況下與BA128之CHO細胞結合相比，如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0096】[**圖5A**]至[**圖5I**]為展示相較於同型對照多特異性分子(BA128)，抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖5A)、BA125(圖5B)或BA127(圖5C)，或對照多特異性分子BA129(圖5D)、BA130(圖5E)、BA131(圖5F)、BA133(圖5G)、BA134(圖5H)或BA136(圖5I)與經工程改造以表現高含量的食蟹獼猴CD96之細胞表面同功異型物2之CHO細胞結合的一系列圖形。在各情況下與BA128之CHO細胞結合相比，如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0097】[**圖6A**]至[**圖6I**]為展示藉由抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖6A)、BA125(圖6B)或BA127(圖6C)，或對照多特異性分子BA129(圖6D)、BA130(圖6E)、BA131(圖6F)、BA133(圖6G)、BA134(圖6H)或BA136(圖6I)阻斷人類CD155-Fc與經工程改造以表現高含量的人類CD96之細胞表面同功異型物2之CHO細胞之結合的一系列圖形。在各情況下與同型對照多特異性分子(BA128)之阻斷相比，如藉由中值螢光強度(MFI)評定的對CD155-Fc之結合程度繪製為針對與細胞一起培育之各別抗體之濃度的最大反應%。

【0098】[**圖7A**]至[**圖7I**]為展示藉由抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖7A)、BA125(圖7B)或BA127(圖7C)，或對照多特異性分子BA129(圖7D)、BA130(圖7E)、BA131(圖7F)、BA133(圖7G)、BA134(圖7H)或BA136(圖7I)阻斷人類CD155-Fc與經工程改造以表現高含量的食蟹獼猴CD96之細胞表面同功異型物2之CHO細胞之結合的一系列圖形。在各情況下與同型對照多特異性分子(BA128)之阻斷相比，如藉由中值螢光強度(MFI)評定的對CD155-Fc之結合程度繪製為針對與細胞一起培育之各別多特異性分子之濃度的最大反應%。

【0099】[**圖8A**]至[**圖8I**]為展示抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖8A)、BA125(圖8B)或BA127(圖8C)，或對照多特異性分子BA129(圖8D)、BA130(圖8E)、BA131(圖8F)、BA133(圖8G)、BA134(圖8H)或BA136(圖8I)與經工程改造以表現高含量的細胞表面人類TIGIT之CHO細胞結合的一系列圖形。在各情況下與同型對照多特異性分子(BA128)之CHO細胞結合相比，如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0100】[**圖9A**]至[**圖9I**]為展示抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖9A)、BA125(圖9B)或BA127(圖9C)，或對照多特異性分子BA129(圖9D)、BA130(圖9E)、BA131(圖9F)、BA133(圖9G)、BA134(圖9H)或BA136(圖9I)與經工程改造以表現高含量的細胞表面食蟹獼猴TIGIT之CHO細

胞結合的一系列圖形。在各情況下相較於同型對照多特異性分子(BA128)之結合，如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0101】[**圖10A**]至[**圖10I**]為展示藉由抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖10A)、BA125(圖10B)或BA127(圖10C)，或對照多特異性分子BA129(圖10D)、BA134(圖10E)、BA131(圖10F)、BA133(圖10G)、BA130(圖10H)或BA136(圖10I)阻斷人類CD155-Fc與經工程改造以表現高含量的細胞表面人類TIGIT之CHO細胞之結合的一系列圖形。在各情況下相較於同型對照多特異性分子(BA128)之阻斷，如藉由中值螢光強度(MFI)評定的對CD155-Fc之結合程度繪製為針對與細胞一起培育之各別抗體之濃度的最大反應%。

【0102】[**圖11A**]至[**圖11I**]為展示藉由抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖11A)、BA125(圖11B)或BA127(圖11C)，或對照多特異性分子BA129(圖11D)、BA130(圖11E)、BA131(圖11F)、BA133(圖11G)、BA134(圖11H)或BA136(圖11I)阻斷人類CD155-Fc與經工程改造以表現高含量的細胞表面食蟹獼猴TIGIT之CHO細胞之結合的一系列圖形。在各情況下相較於同型對照多特異性分子(BA128)之阻斷，如藉由中值螢光強度(MFI)評定的對CD155-Fc之結合程度繪製為針對與細胞一起培育之各別抗體之濃度的最大反應%。

【0103】[**圖12A**]至[**圖12I**]為展示抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖12A)、BA125(圖12B)或BA127(圖12C)，或對照多特異性分子BA129(圖12D)、BA130(圖12E)、BA131(圖12F)、BA133(圖12G)、BA134(圖12H)或BA136(圖12I)與經工程改造以共表現高含量的細胞表面人類TIGIT及人類CD96之同功異型物2之CHO細胞結合的一系列圖形。在各情況下相較於同型對照多特異性分子(BA128)之結合，如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0104】[**圖13A**]至[**圖13I**]為展示藉由抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖13A)、BA125(圖13B)或BA127(圖13C)，或對照多特異性分子BA129(圖13D)、BA130(圖13E)、BA131(圖13F)、BA133(圖13G)、BA134(圖13H)或BA136(圖13I)阻斷人類CD155-Fc與經工程改造以共表現高含量的細胞表面人類TIGIT及人類CD96之同功異型物2之CHO細胞之結合的一系列圖形。在各情況下相較於同型對照多特異性分子(BA128)之阻斷，如藉由中值螢光強度(MFI)評定的對CD155-Fc之結合程度繪製為針對與細胞一起培育之各別抗體之濃度的最大反應%。

【0105】[**圖14A**]至[**圖14F**]為展示抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖14A)、BA125(圖14B)或BA127(圖14C)，或對照多特異性分子BA129(圖14D)、BA130(圖14E)及BA131(圖14F)與經工程改造以表現高含量的人類FcγRIIIa之細胞表面變異體V/V之CHO細胞結合的一系列

圖形。如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0106】[**圖15A**]至[**圖15F**]為展示抗TIGITxCD96多特異性分子BA123(圖15A)、BA125(圖15B)或BA127(圖15C)，或對照多特異性分子BA129(圖15D)、BA130(圖15E)及BA131(圖15F)與經工程改造以表現高含量的人類FcγRIIIa之細胞表面變異體F/F之CHO細胞結合的一系列圖形。如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0107】[**圖16A**]至[**圖16C**]為展示相較於同型對照抗體(BA146)，抗CD96抗體BA143(圖16A)、BA144(圖16B)、BA145(圖16C)與經工程改造以表現高含量的人類CD96之細胞表面同功異型物2之CHO細胞結合的一系列圖形。在各情況下與BA146之CHO細胞結合相比，如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0108】[**圖17A**]至[**圖17C**]為展示相較於同型對照抗體(BA146)，抗CD96抗體BA143(圖17A)、BA144(圖17B)、BA145(圖17C)與經工程改造以表現高含量的食蟹獼猴CD96之細胞表面同功異型物2之CHO細胞結合的一系列圖形。在各情況下與BA146之CHO細胞結合相比，如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0109】[**圖18A**]至[**圖18C**]為展示藉由抗CD96抗體

BA143(圖18A)、BA144(圖18B)及BA145(圖18C)阻斷人類CD155-Fc與經工程改造以表現高含量的人類CD96之細胞表面同功異型物2之CHO細胞之結合的一系列圖形。在各情況下相較於同型對照抗體(BA146)之阻斷，如藉由中值螢光強度(MFI)評定的對CD155-Fc之結合程度繪製為針對與細胞一起培育之各別抗體之濃度的最大反應%。

【0110】[**圖19A**]至[**圖19C**]為展示藉由抗CD96抗體BA143(圖19A)、BA144(圖19B)及BA145(圖19C)阻斷人類CD155-Fc與經工程改造以表現高含量的食蟹獼猴CD96之細胞表面同功異型物2之CHO細胞之結合的一系列圖形。在各情況下相較於同型對照抗體(BA146)之阻斷，如藉由中值螢光強度(MFI)評定的對CD155-Fc之結合程度繪製為針對與細胞一起培育之各別抗體之濃度的最大反應%。

【0111】[**圖20**]為展示相較於同型對照抗體(BA149)，抗TIGIT IgG_1抗體BA148與經工程改造以表現高含量的細胞表面人類TIGIT之CHO細胞結合的圖形。在各情況下與BA149之CHO細胞結合相比，如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0112】[**圖21**]為展示相較於同型對照抗體(BA149)，抗TIGIT抗體BA148與經工程改造以表現高含量的細胞表面食蟹獼猴TIGIT之CHO細胞結合的圖形。在各情況下與BA149之CHO細胞結合相比，如藉由中值螢光強度(MFI)評定之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗

體的濃度繪製。

【0113】[**圖22**]為展示藉由抗TIGIT抗體BA148阻斷人類CD155-Fc與經工程改造以表現高含量的人類TIGIT之CHO細胞之結合的圖形。相較於同型對照抗體(BA149)之阻斷，如藉由中值螢光強度(MFI)評定的對CD155-Fc之結合程度繪製為針對與細胞一起培育之各別抗體之濃度的最大反應%。

【0114】[**圖23**]為展示藉由抗TIGIT抗體BA148阻斷人類CD155-Fc與經工程改造以表現高含量的食蟹獼猴TIGIT之CHO細胞之結合的圖形。相較於同型對照抗體(BA149)之阻斷，如藉由中值螢光強度(MFI)評定的對CD155-Fc之結合程度繪製為針對與細胞一起培育之各別抗體之濃度的最大反應%。

【0115】[**圖24A**]至[**圖24D**]為展示抗TIGIT抗體BA148及抗CD96抗體BA143、BA144及BA145與經工程改造以表現高含量的人類FcγRIIIa之細胞表面變異體V/V之CHO細胞結合的一系列圖形。如藉由中值螢光強度(MFI)評定，BA143(圖24A)、BA144(圖24B)、BA145(圖24C)及BA148(圖24D)之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0116】[**圖25A**]至[**圖25D**]為展示抗TIGIT IgG_1抗體BA148及抗CD96 IgG_1 WT抗體BA143、BA144及BA145與經工程改造以表現高含量的人類FcγRIIIa之細胞表面變異體F/F之CHO細胞結合的一系列圖形。如藉由中值螢光強

度(MFI)評定，BA143(圖25A)、BA144(圖25B)、BA145(圖25C)及BA148(圖25D)之結合程度係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0117】[**圖26A**]至[**圖26F**]為展示BA127、BA143、BA148或BA128結合於三個不同供體中之活化人類T細胞之能力的一系列圖形。如藉由中值螢光強度(MFI)所評定，與CD4+ T細胞(圖26A、圖26B及圖26C)及CD8+ T細胞(圖26D、圖26E及圖26F)之結合係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0118】[**圖27A**]至[**圖27F**]為展示BA127或BA128結合於三個不同供體中之活化人類T細胞之能力的一系列圖形。如藉由中值螢光強度(MFI)所評定，與CD4+ T細胞(圖27A、圖27B及圖27C)及CD8+ T細胞(圖27D、圖27E及圖27F)之結合係相對於與細胞一起培育之各別抗體的濃度繪製。

【0119】[**圖28A**]至[**圖28C**]為展示BA123、BA125、BA127、BA128、BA129、BA130及BA131多特異性分子在一系列多特異性分子濃度內促進來自單一供體之SEA刺激之PBMC的IL-2分泌之能力的一系列圖形。各組代表使用相同供體之獨立實驗。

【0120】[**圖29**]為展示BA127及BA128多特異性分子以及BA143及BA148抗體在一系列多特異性分子濃度內促進來自單一供體之SEA刺激之PBMC的IL-2分泌之能力的圖形。

【0121】[**圖30A**]至[**圖30F**]為展示BA127及BA128在一系列抗體濃度內促進來自六個不同供體之SEA刺激之PBMC的IL-2分泌之能力的一系列圖形。

【0122】[**圖31A**]及[**圖31B**]為展示BA125、BA127、BA128及BA133(圖30A)以及BA127、BA143、BA146、抗TIGIT單特異性參考抗體1及抗TIGIT單特異性參考抗體2(圖30B)阻斷Jurkat細胞上表現之TIGIT與CHO細胞上表現之CD155的結合之能力的圖形。[**圖31C**]為展示BA127、BA131、BA128及抗TIGIT參考抗體3阻斷Jurkat細胞上表現之TIGIT與CHO細胞上表現之CD155的結合之能力的圖形。阻斷表述為一系列抗體濃度內之NFAT-螢光素酶信號的倍數變化。

【0123】[**圖32A**]及[**圖32B**]為展示抗TIGITxCD96多特異性分子BA127、參考抗TIGIT抗體及同型對照抗體在一系列濃度內引發使用次佳濃度的來自兩個供體之SEA超抗原刺激之初級健康供體人類PBMC中的IL-2細胞介素分泌之能力的圖形。

【0124】[**圖33A**]至[**圖33E**]為展示在小鼠結腸直腸癌模型中隨時間推移之腫瘤體積的一系列圖形，其中向小鼠投與雙特異性同型對照(圖33A)、抗TIGIT小鼠替代單特異性抗體(圖33B)、抗CD96小鼠替代單特異性抗體(圖33C)、抗TIGIT及抗CD96小鼠替代單特異性抗體(圖33D)或抗TIGITxCD96小鼠替代多特異性分子(圖33E)。

【0125】[**圖34A**]為展示小鼠結腸直腸癌模型中隨時

間推移之平均腫瘤體積的圖形，其中向小鼠投與抗TIGIT及抗CD96小鼠替代單特異性抗體、抗TIGITxCD96小鼠替代多特異性分子、Fc沉默抗TIGITxCD96小鼠替代多特異性分子或同型對照。[**圖34B**]至[**圖34E**]為展示隨時間推移，對於投與抗TIGIT及抗CD96小鼠替代單特異性抗體(圖34C)、抗TIGITxCD96小鼠替代多特異性分子(圖34D)、Fc沉默抗TIGITxCD96小鼠替代多特異性分子(圖34E)或同型對照(圖34B)之各個別小鼠之個別腫瘤體積的一系列圖形。

【實施方式】

【0126】本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子及經分離之抗TIGIT抗體。亦提供包含此等多特異性分子及抗體之醫藥組合物、編碼此等多特異性分子及抗體之核酸、用於製備此等多特異性分子及抗體之表現載體及宿主細胞，及使用此等多特異性分子及抗體治療個體之方法。本文所揭示之多特異性分子及抗體尤其適用於增加免疫細胞活化，且因此適用於治療個體之癌症或治療或預防個體之感染性疾病。

5.1 定義

【0127】如本文中所使用，術語「CD96」係指分化簇96，亦稱為TACTILE(後期表現增加之T細胞活化)，其

在人類中由CD96基因編碼。如本文中所使用，術語「人類CD96」係指由野生型人類CD96基因(*例如*GenBank™寄存編號NM_005816.5)編碼之CD96蛋白質、其片段或變異體。人類CD96之例示性胞外部分在本文中以SEQ ID NO 61至65形式提供。食蟹獼猴CD96之例示性胞外部分在本文中以SEQ ID NO: 66、111及112形式提供。

【0128】如本文中所使用，術語「TIGIT」係指在人類中由TIGIT基因編碼之具有Ig域及ITIM域的T細胞免疫受體(亦稱為VSIG9或VSTM3)。如本文中所使用，術語「人類TIGIT」係指由野生型人類TIGIT基因(*例如*GenBank™寄存編號NM_173799.3)編碼之TIGIT蛋白質或此類蛋白質之胞外域。成熟人類TIGIT蛋白質及食蟹獼猴TIGIT蛋白質之胞外域之例示性胺基酸序列分別以SEQ ID NO: 113及114形式提供。

【0129】如本文中所使用，「多特異性分子」為包含兩個或更多個特異性結合於不同抗原之抗原結合區的分子。

【0130】如本文中所使用，「抗原結合區」係指包含胺基酸殘基之多特異性分子或抗體之部分，該等胺基酸殘基對於多特異性分子或抗體賦予其對抗原之特異性。抗原結合區之實例包括抗體互補決定區(CDR)、重鏈可變區、輕鏈可變區、重鏈、輕鏈及其任何片段。抗原結合區可來源於任何動物物種，諸如嚙齒動物(*例如*，小鼠、大鼠或倉鼠)及人類。

【0131】如本文中所使用，術語「抗體(antibody/antibodies)」包括全長抗體、全長抗體之抗原結合片段以及包含抗體CDR、VH區及/或VL區之分子。抗體之實例包括(但不限於)單株抗體、重組產生之抗體、單特異性抗體、多特異性抗體(包括雙特異性抗體)、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、免疫球蛋白、合成抗體、包含兩個重鏈及兩個輕鏈分子之四聚抗體、抗體輕鏈單體、抗體重鏈單體、抗體輕鏈二聚體、抗體重鏈二聚體、抗體輕鏈-抗體重鏈對、胞內抗體、異結合抗體、抗體-藥物結合物、單域抗體、單價抗體、單鏈抗體或單鏈Fv(scFv)、駱駝化抗體、親和抗體、Fab片段、$F(ab')_2$片段、二硫鍵連接之Fv(sdFv)、抗個體基因型(抗Id)抗體(包括*例如*抗-抗Id抗體)以及上述中之任一者的抗原結合片段。在某些實施例中，本文所描述之抗體係指多株抗體群體。抗體可為任何類型(*例如*，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY)、任何類別(*例如*，IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1或IgA_2)或任何子類別(*例如*，IgG_2a或IgG_2b)之免疫球蛋白分子。在某些實施例中，本文所描述之抗體為IgG抗體或其類別(*例如*人類IgG_1或IgG_4)或子類別。在一特定實施例中，抗體為人類化單株抗體。在另一特定實施例中，抗體為人類單株抗體。

【0132】「多特異性抗體」為特異性結合於兩個或更多個不同抗原或相同抗原之兩個或更多個不同區域的抗體(*例如*雙特異性抗體)。多特異性抗體包括含有兩個不同抗原結合位點(不包括Fc區)之雙特異性抗體。多特異性抗體

可包括例如重組產生之抗體、人類抗體、人類化抗體、重塑抗體(resurfaced antibodies)、嵌合抗體、免疫球蛋白、合成抗體、包含兩個重鏈及兩個輕鏈分子之四聚抗體、抗體輕鏈單體、異結合抗體、連接之單鏈抗體或連接之單鏈Fv(scFv)、駱駝化抗體、親和抗體、連接之Fab片段、$F(ab')_2$片段、化學連接之Fv及二硫鍵連接之Fv(sdFv)。多特異性抗體可為任何類型(*例如*，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY)、任何類別(*例如*，IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1或IgA_2)或任何子類別(*例如*，IgG_2a或IgG_2b)之免疫球蛋白分子。在某些實施例中，本文所描述之多特異性抗體為IgG抗體或其類別(*例如*，人類IgG_1、IgG_2或IgG_4)或子類別。

【0133】如本文中所使用，術語「CDR」或「互補決定區」意謂在重鏈及輕鏈多肽之可變區內發現的非連續抗原組合位點。此等特定區域已由例如以下文獻描述：Kabat等人, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616(1977)及Kabat等人, Sequences of protein of immunological interest.(1991)、Chothia等人, J. Mol. Biol. 196:901-917(1987)及MacCallum等人, J. Mol. Biol. 262:732-745(1996)，其皆以全文引用之方式併入本文中，其中在彼此比較時，定義包括胺基酸殘基之重疊或子集。CDRH1、CDRH2及CDRH3表示重鏈CDR，且CDRL1、CDRL2及CDRL3表示輕鏈CDR。

【0134】如本文中所使用，術語「可變區」及「可變域」可互換使用且在此項技術中具有共性。可變區通常係

指抗體之一部分，一般係指輕鏈或重鏈之一部分，通常係指成熟重鏈中胺基端約110至120個胺基酸或110至125個胺基酸以及成熟輕鏈中約90至115個胺基酸，其序列在抗體間廣泛不同且用於特定抗體對其特定抗原之結合及特異性。序列中之可變性集中於稱為互補決定區(CDR)之彼等區域中，而可變區中更高度保守之區域稱為構架區(FR)。在不希望受任何特定機制或理論束縛之情況下，咸信輕鏈及重鏈之CDR主要負責抗體與抗原之相互作用及特異性。在某些實施例中，可變區為人類可變區。在某些實施例中，可變區包含嚙齒動物或鼠類CDR及人類構架區(FR)。在某些實施例中，可變區為靈長類動物(*例如*非人類靈長類動物)可變區。在某些實施例中，可變區包含嚙齒動物或鼠類CDR及靈長類動物(*例如*非人類靈長類動物)構架區(FR)。

【0135】如本文中所使用，術語「VH」及「VL」分別係指抗體重鏈及輕鏈可變區，如Kabat等人,(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest(NIH公開案第91-3242號, Bethesda)中所描述，其以全文引用之方式併入本文中。

【0136】如本文中所使用，術語「恆定區」在此項技術中具有共性。恆定區為抗體部分，*例如*輕鏈及/或重鏈之羧基端部分，其不直接參與抗體與抗原之結合但可展現各種效應功能，諸如與Fc受體(*例如*Fc γ受體)之相互作用。

【0137】如本文中所使用，術語「重鏈」在關於抗體使用時可指基於恆定區之胺基酸序列的任何不同類型，*例如* α(alpha/α)、δ(delta/δ)、ε(epsilon/ε)、γ(gamma/γ)及μ(mu/μ)，其分別產生抗體之IgA、IgD、IgE、IgG及IgM類別，包括IgG之子類別，*例如*IgG_1、IgG_2、IgG_3及IgG_4。

【0138】如本文中所使用，術語「輕鏈」在關於抗體使用時可指基於恆定區之胺基酸序列的任何不同類型，*例如*κ(kappa/κ)或λ(lambda/λ)。輕鏈胺基酸序列為此項技術中熟知的。在特定實施例中，輕鏈為人類輕鏈。

【0139】如本文中所使用，在抗體之情形下，術語「特異性結合」、「特異性識別」、「免疫特異性結合」及「免疫特異性識別」為類似術語且係指分子結合於抗原(*例如*抗原決定基或免疫複合物)，因為此類結合係熟習此項技術者所理解的。舉例而言，如藉由*例如*免疫分析、BIAcore®、KinExA 3000儀器(Sapidyne Instruments, Boise, ID)或此項技術中已知之其他分析所測定，特異性結合於抗原之分子通常可以較低親和力結合於其他肽或多肽。在一特定實施例中，特異性結合於抗原之分子結合於該抗原之K_A的對數(*例如*以10為係數)為該等分子非特異性結合於另一種抗原時之K_A的對數的至少2、2.5、3、4或更多倍。

【0140】如本文中所使用，術語「EU編號系統」係指用於抗體之恆定區的EU編號慣例，如Edelman, G.M.等人, Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85(1969)及Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept.

Health and Human Services, 第5版, 1991中所描述，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中。

【0141】如本文中所使用，術語「治療(treat/treating/treatment)」係指本文所描述之治療或預防性措施。「治療」方法採用向患有疾病或病症或傾向於患有此類疾病或病症之個體投與抗體，以便預防、治癒、延遲疾病或病症或復發性疾病或病症、減輕其嚴重程度或改善其一或多種症狀，或以便使個體之存活期延長超出在不存在此類治療之情況下預期的存活期。

【0142】如本文中所使用，在向個體投與療法之情形下，術語「有效量」係指達成所需預防性或治療性作用之療法的量。

【0143】如本文中所使用，術語「個體」包括任何人類或非人類動物。在某些實施例中，個體為人類或非人類哺乳動物。在某些實施例中，個體為人類。

【0144】如本文關於抗體或聚核苷酸所使用，術語「經分離之」係指與存在於抗體或聚核苷酸之天然來源中之一或多種污染物(例如多肽、聚核苷酸、脂質或碳水化合物等)分離的抗體或聚核苷酸。本文所描述之「經分離之抗體」的所有實例另外涵蓋為可分離但無需分離之抗體。本文所描述之「經分離之聚核苷酸」的所有實例另外涵蓋為可分離但無需分離之聚核苷酸。本文所描述之「抗體」的所有實例另外涵蓋為可分離但無需分離之抗體。本文所描述之「聚核苷酸」的所有實例另外涵蓋為可分離但

無需分離之聚核苷酸。

【0145】可使用數學演算法達成兩個序列(*例如*胺基酸序列或核酸序列)之間的「一致性百分比」之測定。用於比較兩個序列之數學演算法的一具體非限制性實例為Karlin S及Altschul SF(1990) PNAS 87: 2264-2268之演算法，如Karlin S及Altschul SF(1993) PNAS 90: 5873-5877中所修改，該等文獻各自均以全文引用之方式併入本文中。將此類演算法併入至Altschul SF等人,(1990) J Mol Biol 215: 403之NBLAST及XBLAST程式中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。可利用NBLAST核苷酸程式參數設定(*例如*對於分數=100，字長=12)執行BLAST核苷酸檢索，以獲得與本文所描述之核酸分子同源的核苷酸序列。可利用XBLAST程式參數設定(*例如*對於分數50，字長=3)執行BLAST蛋白質檢索，以獲得與本文所描述之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為了出於比較目的獲得間隙比對，可如Altschul SF等人,(1997) Nuc Acids Res 25: 3389-3402中所描述利用間隙式BLAST(Gapped BLAST)，該文獻以全文引用之方式併入本文中。替代地，PSI BLAST可用於執行迭代檢索，其偵測分子間之遠距離關係(*同上*)。當利用BLAST、間隙式BLAST及PSI Blast程式時，可使用各別程式(*例如*XBLAST及NBLAST)之默認參數(*參見例如*全球資訊網上之國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information；NCBI)，ncbi.nlm.nih.gov)。用於比較序列之數學演算法的另一具體非限制性實例為

Myers及Miller, 1988, CABIOS 4:11-17之演算法，該文獻以全文引用之方式併入本文中。將此類演算法併入ALIGN程式(2.0版)中，該ALIGN程式為GCG序列比對套裝軟體之一部分。當利用ALIGN程式來比較胺基酸序列時，可使用PAM120權重殘基表、間隙長度罰分12及間隙罰分4。

【0146】兩個序列之間的一致性百分比可在允許有空隙或不允許有空隙的情況下，使用與上文所描述類似的技術來測定。在計算一致性百分比時，通常僅對精確匹配進行計數。

5.2 結合於CD96及/或TIGIT及抗TIGIT抗體之多特異性分子

【0147】在一個態樣中，本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子。舉例而言，本文所提供之多特異性分子可包含結合於CD96之第一抗原結合區及結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區。本文所提供之多特異性分子亦可包含結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及結合於TIGIT之第二抗原結合區。本文亦提供多特異性分子，其包含結合於CD96之第一抗原結合區及結合於TIGIT之第二抗原結合區。例示性抗CD96抗原結合區及抗TIGIT抗原結合區之胺基酸序列分別闡述於表1及表2中。

【0148】在另一態樣中，本發明提供特異性結合於

TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體。例示性抗體之胺基酸序列闡述於表2中。

表 1. 例示性抗 CD96 抗原結合區之胺基酸序列。

描述	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA137 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	1
BA137 BA145 輕鏈	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNAYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSED FAVYYCQQYNNWPSFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	2
BA138 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3
BA138 BA144 輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSTFLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCLQTYSIPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	4
BA139 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	5
BA139 BA143 輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPKITFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	6

BA137 BA145 HCDR1	SYGIS	10
BA137 BA145 HCDR2	WISAYNANTNYAQKLQG	11
BA137 BA145 HCDR3	SAGVLGGMDV	12
BA137 BA145 LCDR1	RASQSVNAYLA	13
BA137 BA145 LCDR2	GASTRAT	14
BA137 BA145 LCDR3	QQYNNWPS	15
BA138 BA144 HCDR1	NYAVH	16
BA138 BA144 HCDR2	WINTGNANTKYSQKFQG	17
BA138 BA144 HCDR3	SLGVYYGMDV	18
BA138 BA144 LCDR1	RASQSVSTFLN	19
BA138 BA144 LCDR2	AASSLQS	20
BA138 BA144 LCDR3	LQTYSIPYT	21
BA139 BA143 HCDR1	TYALH	22
BA139 BA143 HCDR2	WINTGSGDTKYSQKFQG	23
BA139 BA143 HCDR3	SLGVYYGMDV	24
BA139 BA143 LCDR1	RASQSISSYLN	25
BA139 BA143 LCDR2	AASSLQS	26
BA139 BA143 LCDR3	QQSYSTPKIT	27

BA137 BA145 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSS	34
BA137 BA145 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNAYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSED FAVYYCQQYNNWPSFGQGTKLEIK	35
BA138 BA144 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSS	36
BA138 BA144 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSTFLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCLQTYSIPYTFGQGTKLEIK	37
BA139 BA143 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSS	38
BA139 BA143 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPKITFGQGTKLEIK	39
BA137 BA138 BA139 BA143 BA144 BA145 輕鏈恆定區	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	42
BA137a 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	67
BA137b 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	68

BA137c 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	69
BA137d 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	70
BA137e 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	71
BA137f 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	72
BA137g 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	73

BA137h 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	74
BA137i 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	75
BA137j 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	76
BA137k 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	77
BA145 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYNANTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCARSAGVLGGMDVWGRGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	45

BA138a 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	78
BA138b 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	79
BA138c 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	80
BA138d 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	81
BA138e 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	82

BA138f 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	83
BA138g 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	84
BA138h 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	85
BA138i 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	86
BA138j 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	87

BA138k 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	88
BA144 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYAVHWVRQAP GQRLEWMGWINTGNANTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	46
BA139a 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	89
BA139b 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	90
BA139c 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	91

BA139d 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	92
BA139e 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	93
BA139f 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	94
BA139g 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	95
BA139h 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	96

BA139i 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	97
BA139j 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	98
BA139k 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	99
BA143 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYALHWVRQAP GQRLEWMGWINTGSGDTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSLGVYYGMDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	47
BA137a BA138a BA139a 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	49

BA137 BA138 BA139 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	50
BA137b BA138b BA139b 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	51
BA137c BA138c BA139c 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	52
BA137d BA138d BA139d 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	53
BA137e BA138e BA139e 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	54
BA137f BA138f BA139f 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	55

BA137g BA138g BA139g 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	56
BA137h BA138h BA139h 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	57
BA137i BA138i BA139i 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	58
BA137j BA138j BA139j 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	59
BA137k BA138k BA139k 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	60

表 2. 例示性抗 TIGIT 抗原結合區及抗 TIGIT 抗體之胺基酸序列。

描述	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA142 BA150 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	7
BA142 輕鏈	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSPDVGSHAYRSWYQQH PGKAPKLMIYEVSYRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYPPSSATVFGAGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS	8
BA150 BA148 輕鏈	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSPDVGSHAYRSWYQQH PGKAPKLMIYEVSYRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYPPSSATVFGAGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTEC	9
BA142 BA150 BA148 HCDR1	SYGIS	28
BA142 BA150 BA148 HCDR2	GITPFFNRVDVAEKFQG	29
BA142 BA150 BA148 HCDR3	DLRRGGVGDAFDI	30
BA142 BA150 BA148 LCDR1	TGTSPDVGSHAYRS	31
BA142 BA150 BA148 LCDR2	EVSYRPS	32
BA142 BA150 BA148 LCDR3	SSYPPSSATV	33
BA142 BA150 BA148 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSS	40

BA142 BA150 BA148 VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSPDVGSHAYRSWYQQH PGKAPKLMIYEVSYRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYPPSSATVFGAGTKLTVL	41
BA142 輕鏈恆定區	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	43
BA150 BA148 輕鏈恆定區	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC	44
BA142d BA150d 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	100
BA142e BA150e 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	101
BA142f BA150f 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	102
BA142a BA150a 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	103

BA142g BA150g 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	104
BA142b BA150b 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	105
BA142c BA150c 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	106
BA142h BA150h 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	107
BA142i BA150i 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	108

BA142j BA150j 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	109
BA142k BA150k 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	110
BA148 重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFASYGISWVRQAP GQGLEWMGGITPFFNRVDVAEKFQGRVTITADKSTSTAYIE LSSLRSEDTAVYYCARDLRRGGVGDAFDIWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	48
BA142a BA150a 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	49
BA142g BA150g 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	50

BA142b BA150b 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	51
BA142c BA150c 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	52
BA142d BA150d 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	53
BA142e BA150e 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	54
BA142f BA150f 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	55
BA142 BA150 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	56

BA142h BA150h 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	57
BA142i BA150i 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	58
BA142j BA150j 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	59
BA142k BA150k 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	60

表 3. 例示性 CD96 序列。

描述	胺基酸序列	SEQ ID NO
例示性人類 CD96 胞外域同功異型物 1 序列[1]	VWEKTVNTEENVYATLGSDVNLTCQTQTVGFFVQMQWSKVT NKIDLIAVYHPQYGFYCAYGRPCESLVTFTETPENGSKWTL HLRNMSCSVSGRYECMLVLYPEGIQTKIYNLLIQTHVTADE WNSNHTIEIEINQTLEIPCFQNSSSKISSEFTYAWSVENSS TDSWVLLSKGIKEDNGTQETLISQNHLISNSTLLKDRVKLG TDYRLHLSPVQIFDDGRKFSCHIRVGPNKILRSSTTVKVFA KPEIPVIVENNSTDVLVERRFTCLLKNVFPKANITWFIDGS FLHDEKEGIYITNEERKGKDGFLELKSVLTRVHSNKPAQSD NLTIWCMALSPVPGNKVWNISSEKITFLLGSEISSTDPPLS VTESTLDTQPSPASSVSPARYPATSSVTLVDVSALRPNTTP QPSNSSMTTRGFNYPWTSSGTDTKKSVSRIPSETYSSSPSG AGSTLHDNVFTSTARAFSEVPTTANGSTKTNHVHITGIVVN KPKDGM	61
例示性人類 CD96 胞外域同功異型物 2 序列[1]	VWEKTVNTEENVYATLGSDVNLTCQTQTVGFFVQMQWSKVT NKIDLIAVYHPQYGFYCAYGRPCESLVTFTETPENGSKWTL HLRNMSCSVSGRYECMLVLYPEGIQTKIYNLLIQTHVTADE WNSNHTIEIEINQTLEIPCFQNSSSKISSEFTYAWSVEDNG TQETLISQNHLISNSTLLKDRVKLGTDYRLHLSPVQIFDDG RKFSCHIRVGPNKILRSSTTVKVFAKPEIPVIVENNSTDVL VERRFTCLLKNVFPKANITWFIDGSFLHDEKEGIYITNEER KGKDGFLELKSVLTRVHSNKPAQSDNLTIWCMALSPVPGNK VWNISSEKITFLLGSEISSTDPPLSVTESTLDTQPSPASSV SPARYPATSSVTLVDVSALRPNTTPQPSNSSMTTRGFNYPW TSSGTDTKKSVSRIPSETYSSSPSGAGSTLHDNVFTSTARA FSEVPTTANGSTKTNHVHITGIVVNKPKDGM	62
例示性人類 CD96 胞外域同功異型物 2 C89S[1]	VWEKTVNTEENVYATLGSDVNLTCQTQTVGFFVQMQWSKVT NKIDLIAVYHPQYGFYCAYGRPCESLVTFTETPENGSKWTL HLRNMSSSVSGRYECMLVLYPEGIQTKIYNLLIQTHVTADE WNSNHTIEIEINQTLEIPCFQNSSSKISSEFTYAWSVEDNG TQETLISQNHLISNSTLLKDRVKLGTDYRLHLSPVQIFDDG RKFSCHIRVGPNKILRSSTTVKVFAKPEIPVIVENNSTDVL VERRFTCLLKNVFPKANITWFIDGSFLHDEKEGIYITNEER KGKDGFLELKSVLTRVHSNKPAQSDNLTIWCMALSPVPGNK VWNISSEKITFLLGSEISSTDPPLSVTESTLDTQPSPASSV SPARYPATSSVTLVDVSALRPNTTPQPSNSSMTTRGFNYPW TSSGTDTKKSVSRIPSETYSSSPSGAGSTLHDNVFTSTARA FSEVPTTANGSTKTNHVHITGIVVNKPKDGMENLYFQGLEH HHHHHHHHHGGSGGLPETGGDR	63
例示性人類 CD96 域 1[1]	VWEKTVNTEENVYATLGSDVNLTCQTQTVGFFVQMQWSKVT NKIDLIAVYHPQYGFYCAYGRPCESLVTFTETPENGSKWTL HLRNMSCSVSGRYECMLVLYPEGIQTKIYNLLIQTHV	64
例示性人類 CD96 域 1 C89S[1]	VWEKTVNTEENVYATLGSDVNLTCQTQTVGFFVQMQWSKVT NKIDLIAVYHPQYGFYCAYGRPCESLVTFTETPENGSKWTL HLRNMSSSVSGRYECMLVLYPEGIQTKIYNLLIQTHV	65

例示性食蟹獼猴 CD96 胞外域同功異型物 1[2]	VWGKPFNTEENIYATLGSDVNLTCQTQAKGFLVQMQWSKVT DKADLIALYHPQYGFHCAYGSPCESLVTFTQTPENGSKWTL HLRNMSSSVSGRYECMLTLYPEGMQTKIYNLLIQTHVTPDE WKSNHTIEIEINQTLEIPCFQNSSSEISSEFTYAWLVVKNS STDSWVLLSKGKRYDNGTQQTLISQDHLISSSTLLKDRVKV GIDYRLHLSPVQIFDDGRKFSCHIRVGPDKILRSSTTIKVF AKPEIPMIVENNSTDVLVERTFTCLLKNVFPKANIIWFIDG SFLHDEKEGIYITNEERKGKDGFLELKSVLTRVHSDKPAQS DNLTIWCMALSPVPGNKVWNISSEKITFLLGSEMSTTDLPP SVTESTLDTQPSPASSVSPTRYPATSSVTLADVSALRPNTT PQSSSSSVTTQDFNYPWTSSGTDAKKSFSQIPSETYSSSPS GAGSTLHDNVFTSTTRALSEVPTTANGSTKTNHVHITGIVV SKPKDGM	66
例示性食蟹獼猴 CD96 胞外域序列同功異型物 2[2]	VWGKPFNTEENIYATLGSDVNLTCQTQAKGFLVQMQWSKVT DKADLIALYHPQYGFHCAYGSPCESLVTFTQTPENGSKWTL HLRNMSSSVSGRYECMLTLYPEGMQTKIYNLLIQTHVTPDE WKSNHTIEIEINQTLEIPCFQNSSSEISSEFTYAWLVEDNG TQQTLISQDHLISSSTLLKDRVKVGIDYRLHLSPVQIFDDG RKFSCHIRVGPDKILRSSTTIKVFAKPEIPMIVENNSTDVL VERTFTCLLKNVFPKANIIWFIDGSFLHDEKEGIYITNEER KGKDGFLELKSVLTRVHSDKPAQSDNLTIWCMALSPVPGNK VWNISSEKITFLLGSEMSTTDLPPSVTESTLDTQPSPASSV SPTRYPATSSVTLADVSALRPNTTPQSSSSSVTTQDFNYPW TSSGTDAKKSFSQIPSETYSSSPSGAGSTLHDNVFTSTTRA LSEVPTTANGSTKTNHVHITGIVVSKPKDGMENLYFQGLEH HHHHHHHHHGGSGGLPETGGDR	111
例示性食蟹獼猴 CD96 域 1[2]	VWGKPFNTEENIYATLGSDVNLTCQTQAKGFLVQMQWSKVT DKADLIALYHPQYGFHCAYGSPCESLVTFTQTPENGSKWTL HLRNMSSSVSGRYECMLTLYPEGMQTKIYNLLIQTHV	112

[1] 基於對 hCD96 之域之 UniProt 描述分配的域。

[2] 對於 cyCD96 序列，使用 hCD96 序列與 cyCD96 序列之間的同源性來定義域 1、域 2 或域 3。

表 4. 例示性 TIGIT 序列。

描述	胺基酸序列	SEQ ID NO
例示性人類 TIGIT 胞外域	MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQ DQLLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDT GEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQENLYF QGLEHHHHHHHHHHGGSGGLPETGGDR	113
例示性食蟹獼猴 TIGIT 胞外域	MMTGTIETTGNISAKKGGSVILQCHLSSTMAQVTQVNWEQH DHSLLAIRNAELGWHIYPAFKDRVAPGPGLGLTLQSLTMND TGEYFCTYHTYPDGTYRGRIFLEVLESSVAEHSARFQENLY FQGLEHHHHHHHHHHGGSGGLPETGGDR	114

【0149】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含VH，該

VH包含表1中所闡述之VH之一個、兩個或全部三個CDR。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VH的CDRH1。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VH的CDRH2。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VH的CDRH3。

【0150】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含VL，該VL包含表1中所揭示之VL之一個、兩個或全部三個CDR。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VL的CDRL1。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VL的CDRL2。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VL的CDRL3。

【0151】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含VH，該VH包含表2中所闡述之VH之一個、兩個或全部三個CDR。在某些實施例中，第二抗原結合區包含表2中所闡述之VH的CDRH1。在某些實施例中，第二抗原結合區包含表2中所闡述之VH的CDRH2。在某些實施例中，第二抗原結合區包含表2中所闡述之VH的CDRH3。

【0152】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性

分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含VL，該VL包含表2中所闡述之VL之一個、兩個或全部三個CDR。在某些實施例中，第二抗原結合區包含表2中所闡述之VL的CDRH1。在某些實施例中，第二抗原結合區包含表2中所闡述之VL的CDRH2。在某些實施例中，第二抗原結合區包含表2中所闡述之VL的CDRH3。

【0153】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含VH，該VH包含表1中所闡述之VH之一個、兩個或全部三個CDR，且該第二抗原結合區包含VH，該VH包含表2中所闡述之VH之一個、兩個或全部三個CDR。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VH的CDRH1，且第二抗原結合區包含表2中所闡述之VH的CDRH1。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VH的CDRH2，且第二抗原結合區包含表2中所闡述之VH的CDRH2。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VH的CDRH3，且第二抗原結合區包含表2中所闡述之VH的CDRH3。

【0154】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼

猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含VL，該VL包含表1中所闡述之VL之一個、兩個或全部三個CDR，且該第二抗原結合區包含VL，該VL包含表2中所闡述之VL之一個、兩個或全部三個CDR。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VL的CDRH1，且第二抗原結合區包含表2中所闡述之VL的CDRH1。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VL的CDRH2，且第二抗原結合區包含表2中所闡述之VL的CDRH2。在某些實施例中，第一抗原結合區包含表1中所闡述之VL的CDRH3，且第二抗原結合區包含表2中所闡述之VL的CDRH3。

【0155】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，該抗體包含VH域，該VH域包含表2中所闡述之VH域之一個、兩個或全部三個CDR。在某些實施例中，該抗體包含表2中所闡述之VH域的CDRH1。在某些實施例中，該抗體包含表2中所闡述之VH域的CDRH2。在某些實施例中，該抗體包含表2中所闡述之VH域的CDRH3。

【0156】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，該抗體包含VL域，該VL域包含表2中所揭示之VL域之一個、兩個或全部三個CDR。在某些實施例中，該抗體包含表2中所闡述之VL域的CDRL1。在某些實施例中，

該抗體包含表2中所闡述之VL域的CDRL2。在某些實施例中，該抗體包含表2中所闡述之VL域的CDRL3。

【0157】本文所揭示之多特異性分子或抗體之個別CDR可根據此項技術中已知之任何CDR編號方案判定。

【0158】在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子或抗體之CDR中之一或多者可根據Kabat等人, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616(1977)及Kabat等人, Sequences of protein of immunological interest(1991)判定，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中。

【0159】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由Kabat編號方案所判定。

【0160】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由Kabat編號方案所判定。

【0161】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類

TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，且第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由Kabat編號方案所判定。

【0162】在某些實施例中，本發明提供抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且包含本文表2中所揭示之抗體之CDR，如藉由Kabat編號方案所判定。

【0163】在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子或抗體之CDR中之一或多者可根據Chothia編號方案判定，其係指免疫球蛋白結構環之位置(*參見例如*Chothia C及Lesk AM,(1987), J Mol Biol 196: 901-917；Al-Lazikani B等人,(1997) J Mol Biol 273: 927-948；Chothia C等人,(1992) J Mol Biol 227: 799-817；Tramontano A等人,(1990) J Mol Biol 215(1): 175-82；及美國專利第7,709,226號，其皆以全文引用之方式併入本文中)。

【0164】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由Chothia編號系統所判定。

【0165】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原

結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由Chothia編號系統所判定。

【0166】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，且第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由Chothia編號系統所判定。

【0167】在某些實施例中，本發明提供抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且包含本文表2中所揭示之抗體之CDR，如藉由Chothia編號系統所判定。

【0168】在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子或抗體之CDR中之一或多者可根據MacCallum RM等人,(1996) J Mol Biol 262: 732-745判定，該文獻以全文引用之方式併入本文中。*亦參見例如*Martin A.「Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains」, *Antibody Engineering*, Kontermann及Dübel編, 第31章, 第422-439頁, Springer-Verlag, Berlin(2001)，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0169】在某些實施例中，本發明提供多特異性分

子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由MacCallum編號系統所判定。

【0170】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由MacCallum編號系統所判定。

【0171】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，且第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由MacCallum編號系統所判定。

【0172】在某些實施例中，本發明提供抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且包含本文表2中所揭示之抗體之CDR，如藉由MacCallum編號系統所判定。

【0173】在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子或抗體之CDR可根據如以下中所描述之IMGT編號系統

判定：Lefranc M-P,(1999) The Immunologist 7: 132-136；Lefranc M-P等人,(1999) Nucleic Acids Res 27: 209-212，其各自以全文引用之方式併入本文中；及Lefranc M-P等人,(2009) Nucleic Acids Res 37: D1006-D1012。

【0174】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由IMGT編號系統所判定。

【0175】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由IMGT編號系統所判定。

【0176】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，且第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由IMGT編號系統所判定。

【0177】在某些實施例中，本發明提供抗體，其特異

性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且包含本文表2中所揭示之抗體之CDR，如藉由IMGT編號系統所判定。

【0178】在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子或抗體之CDR可根據AbM編號方案判定，其係指AbM高變區，該等AbM高變區表示Kabat CDR與Chothia結構環之間的折衷，且由Oxford Molecular的AbM抗體模型化軟體(Oxford Molecular Group, Inc.)使用，其以全文引用之方式併入本文中。

【0179】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由AbM編號方案所判定。

【0180】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由AbM編號方案所判定。

【0181】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類

TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，且第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由AbM編號方案所判定。

【0182】在某些實施例中，本發明提供抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且包含本文表2中所揭示之抗體之CDR，如藉由AbM編號方案所判定。

【0183】在某些實施例中，本文所揭示之抗體之CDR可根據AHo編號系統判定，如Honegger及Plückthun, J. Mol. Biol. 309:657-670(2001)中所描述，其以全文引用之方式併入本文中。

【0184】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區之CDR，如藉由AHo編號系統所判定。

【0185】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由AHo編號系統所判定。

【0186】在某些實施例中，本發明提供多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含本文表1中所揭示之抗原結合區的CDR，且第二抗原結合區包含本文表2中所揭示之抗原結合區的CDR，如藉由AHo編號系統所判定。

【0187】在某些實施例中，本發明提供抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且包含本文表2中所揭示之抗體之CDR，如藉由AHo編號系統所判定。

【0188】在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子或抗體之個別CDR各自獨立地根據Kabat、Chothia、MacCallum、IMGT、AHo或AbM編號方案中之一者或藉由多特異性分子之結構分析判定，其中結構分析鑑別預測與CD96或TIGIT之抗原決定基區域接觸的可變區中之殘基。

【0189】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含：VH，其包含SEQ ID NO: 34、36或38中所闡述之VH的CDRH1、CDRH2及CDRH3區域胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 35、37或39中所闡述之VL的CDRL1、CDRL2及CDRL3區域胺基酸序列，其中各CDR獨立地根據

Kabat、Chothia、MacCallum、IMGT、AHo或AbM編號方案中之一者或藉由多特異性分子之結構分析判定，其中結構分析鑑別預測與CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之抗原決定基區域接觸的可變區中之殘基。

【0190】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含：VH，其包含SEQ ID NO: 40中所闡述之VH的CDRH1、CDRH2及CDRH3區域胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 41中所闡述之VL的CDRL1、CDRL2及CDRL3區域胺基酸序列，其中各CDR獨立地根據Kabat、Chothia、MacCallum、IMGT、AHo或AbM編號方案中之一者或藉由多特異性分子之結構分析判定，其中結構分析鑑別預測與TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗原決定基區域接觸的可變區中之殘基。

【0191】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含：VH，其包含SEQ ID NO: 34、36或38中所闡述之VH的CDRH1、CDRH2及CDRH3區域胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 35、37或39中所闡述之VL的CDRL1、CDRL2及CDRL3區域胺基酸序列，且第二抗原

結合區包含：VH，其包含SEQ ID NO: 40中所闡述之VH的CDRH1、CDRH2及CDRH3區域胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 41中所闡述之VL的CDRL1、CDRL2及CDRL3區域胺基酸序列，其中各CDR獨立地根據Kabat、Chothia、MacCallum、IMGT、AHo或AbM編號方案中之一者或藉由多特異性分子之結構分析判定，其中結構分析分別鑑別預測與CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗原決定基區域接觸的可變區中之殘基。

【0192】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含VH，該VH包含分別闡述於SEQ ID NO: 10、11及12；16、17及18；或22、23及24中之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列。

【0193】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含VL，該VL包含分別闡述於SEQ ID NO: 13、14及15；19、20及21；或25、26及27中之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

【0194】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性

分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之VH及含有CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之VL，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域包含分別闡述於SEQ ID NO: 10、11、12、13、14及15；16、17、18、19、20及21；或22、23、24、25、26及27中之胺基酸序列。

【0195】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有與SEQ ID NO: 34、36或38中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列的VH。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 34、36或38中所闡述之胺基酸序列的VH。在某些實施例中，VH之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 34、36及38組成之群的胺基酸序列組成。

【0196】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有與SEQ ID NO: 35、37或39中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列的VL。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 35、37或39中所闡述之胺基酸序列的VL。在某些實施例中，VL之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 35、37及39組成之群的胺基酸序列組成。

【0197】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含：VH，其包含與SEQ ID NO: 34、36或38中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列；及VL，其包含與SEQ ID NO: 35、37或39中所闡述之胺基酸

序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之VH，及含有SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之VL。在某些實施例中，VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列組成；且VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列組成。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 36之胺基酸序列之VH，及含有SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之VL。在某些實施例中，VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 36中所闡述之胺基酸序列組成；且VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 37中所闡述之胺基酸序列組成。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之VH，及含有SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之VL。在某些實施例中，

VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列組成；且VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列組成。

【0198】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含分別闡述於SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39中之VH及VL胺基酸序列。在某些實施例中，VH及VL之胺基酸序列分別由選自由SEQ ID NO: 34及35；36及37；以及38及39組成之群的胺基酸序列組成。

【0199】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其與包含分別闡述於SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39中之VH及VL胺基酸序列的多特異性分子交叉競爭結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)。

【0200】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其與本文所描述之多特異性分子，*例如*包含分別闡述於SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39中之VH及VL胺基酸序列的多特異性分子結合於CD96之相同或重疊抗原決定基(*例如*，人類CD96之抗原決定基或食蟹獼猴CD96之抗原決定基)。

【0201】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼

猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含含有分別闡述於SEQ ID NO: 28、29及30中之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列的VH。

【0202】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含含有分別闡述於SEQ ID NO: 31、32及33中之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列的VL。

【0203】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含含有CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之VH及含有CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之VL，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域包含分別闡述於SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33中之胺基酸序列。

【0204】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含含有與SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%或99%)一致之胺基酸序列的VH。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列的VH。在某些實施例中，VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列組成。

【0205】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含含有與SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列的VL。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列的VL。在某些實施例中，VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列組成。

【0206】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼

猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含：VH，其包含與SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列；及VL，其包含與SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 40之胺基酸序列之VH，及含有SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之VL。在某些實施例中，VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列組成；且VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列組成。

【0207】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第二抗原結合區包含分別闡述於SEQ ID NO: 40及41中之VH及VL胺基酸序列。在某些實施例中，VH及VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 40及41中所闡述之胺基酸序列組成。

【0208】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其與包含分別闡述於SEQ ID NO: 40及41中之VH及VL胺基酸序列的多特異性分子交叉競爭結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)。

【0209】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其與本文所描述之多特異性分子，*例如*包含分別闡述於SEQ ID NO: 40及41中之VH及VL胺基酸序列的多特異性分子結合於TIGIT之相同或重疊抗原決定基(*例如*，人類TIGIT之抗原決定基或食蟹獼猴TIGIT之抗原決定基)。

【0210】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合分子包含第一VH，其包含分別闡述於SEQ ID NO: 10、11及12；16、17及18；或22、23及24中之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列，且第二抗原結合區包含第二VH，其包含分別闡述於SEQ ID NO: 28、29及30中之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列。

【0211】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合分子包含第一VL，其包含分別闡述於SEQ ID NO: 13、14及15；19、20及21；或25、26及27中之

CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列，且第二抗原結合區包含第二VL，其包含分別闡述於SEQ ID NO: 31、32及33中之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列。

【0212】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合分子包含含有CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之第一VH及含有CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之第一VL，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域包含分別闡述於SEQ ID NO: 10、11、12、13、14及15；16、17、18、19、20及21；或22、23、24、25、26及27中之胺基酸序列，且第二抗原結合區包含含有CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之第二VH及含有CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之第二VL，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域包含分別闡述於SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33中之胺基酸序列。

【0213】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含第一VH，其包含與SEQ ID NO: 34、36或38中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列，且第二抗原結合區包含第二VH，其包含與SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 34、36或38中所闡述之胺基酸序列的第一VH，且第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列的第二VH。在某些實施例中，第一VH之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 34、36及38組成之群的胺基酸序列組成，且第二VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列組成。

【0214】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含第一VL，其包含與SEQ ID NO: 35、37或39中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)

一致之胺基酸序列，且第二抗原結合區包含第二VL，其包含與SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 35、37或39中所闡述之胺基酸序列的第一VL，且第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列的第二VL。在某些實施例中，第一VL之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 35、37及39組成之群的胺基酸序列組成，且第二VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列組成。

【0215】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含：第一VH，其包含與SEQ ID NO: 34、36或38中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列；及第一VL，其包含與SEQ ID NO:

35、37或39中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列，且第二抗原結合區包含：第二VH，其包含與SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列；及第二VL，其包含與SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 34、36或38之胺基酸序列的第一VH及含有SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列的第一VL，第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 40之胺基酸序列的第二VH及含有SEQ ID NO: 41之胺基酸序列的第二VL。在某些實施例中，第一VH之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 34、36及38組成之群的胺基酸序列組成；且第一VL之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 35、37及39組成之群的胺基酸序列組成，且第二VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 40中所闡述

之胺基酸序列組成；且第二VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列組成。

【0216】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含分別包含SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39中所闡述之胺基酸序列的第一VH及第一VL，且第二抗原結合區包含分別包含SEQ ID NO: 40及41中所闡述之胺基酸序列的第二VH及第二VL。在某些實施例中，第一VH及第一VL之胺基酸序列分別由選自由SEQ ID NO: 34及35；36及37；以及38及39組成之群的胺基酸序列組成，且第二VH及第二VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 40及41中所闡述之胺基酸序列組成。

【0217】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含：第一抗原結合區，其與包含分別闡述於SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39中之VH及VL胺基酸序列的多特異性分子交叉競爭結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)；及第二抗原結合區，其與包含分別闡述於SEQ ID NO: 40及41中之VH及VL胺基酸序列的多特異性分子交叉競爭結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)。

【0218】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含：第一抗原結合區，其與本文所描述之多特

異性分子，*例如*包含分別闡述於SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39中之VH及VL胺基酸序列的多特異性分子結合於CD96之相同或重疊抗原決定基(*例如*人類CD96之抗原決定基或食蟹獼猴CD96之抗原決定基)；及第二抗原結合區，其與本文所描述之多特異性分子，*例如*包含分別闡述於SEQ ID NO: 40及41中之VH及VL胺基酸序列的多特異性分子結合於TIGIT之相同或重疊抗原決定基(*例如*人類TIGIT之抗原決定基或食蟹獼猴TIGIT之抗原決定基)。

【0219】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包含含有分別闡述於SEQ ID NO: 28、29及30中之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列的VH。

【0220】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包含含有分別闡述於SEQ ID NO: 31、32及33中之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列的VL。

【0221】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包含含有CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之VH及含有CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之VL，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域包含分別闡述於SEQ ID NO: 28、29、30、

31、32及33中之胺基酸序列。

【0222】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，其包含含有與SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列的VH。在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，其包含含有SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列的VH。在某些實施例中，VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列組成。

【0223】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，其包含含有與SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列的VL。在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，其包含含有SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列的VL。在某些實施例中，VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列組成。

【0224】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結

合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，其包含含有與SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列的VH，及含有與SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(*例如*至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列的VL。在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，其包含含有SEQ ID NO: 40之胺基酸序列之VH，及含有SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之VL。在某些實施例中，VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 40中所闡述之胺基酸序列組成；且VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 41中所闡述之胺基酸序列組成。

【0225】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，其包含分別闡述於SEQ ID NO: 40及41中之VH及VL胺基酸序列。在某些實施例中，VH及VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 40及41中所闡述之胺基酸序列組成。

【0226】在某些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其與包含分別闡述於SEQ ID NO: 40及41中之VH及VL胺基酸序列的抗體交叉競爭結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)。

【0227】在某些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其與本文所描述之抗體，*例如*包含分別闡述於SEQ ID NO: 40及41中之VH及VL胺基酸序列的抗體結合於TIGIT之相同或重疊抗原決定基(*例如*人類TIGIT之抗原決定基或食蟹獼猴TIGIT之抗原決定基)。

【0228】在某些實施例中，多特異性分子或抗體之抗原決定基可藉由*例如*NMR光譜分析、表面電漿子共振(BIAcore®)、X射線繞射結晶學研究、ELISA分析、與質譜分析偶聯之氫/氘交換(*例如*液相層析電噴霧質譜分析)、基於陣列之寡肽掃描分析及/或突變誘發定位(*例如*定點突變誘發定位)來判定。對於X射線結晶學，結晶可使用此項技術中已知之任何方法來實現(*例如*Giegé R等人,(1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(第4部分): 339-350；McPherson A(1990) Eur J Biochem 189: 1-23；Chayen NE(1997) Structure 5: 1269-1274；McPherson A(1976) J Biol Chem 251: 6300-6303，該等文獻均以全文引用之方式併入本文中)。多特異性分子:抗原或抗體:抗原晶體可使用熟知X射線繞射技術進行研究且可使用電腦軟體，諸如X-PLOR(Yale University, 1992, 由Molecular Simulations, Inc.發行；*參見例如*Meth Enzymol(1985) 第114及115卷, Wyckoff HW等人編；美國專利申請案第2004/0014194)號)及BUSTER(Bricogne G(1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(第1部分): 37-60；Bricogne G(1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, Carter CW編；Roversi P等

人,(2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(第10部分): 1316-1323，其均以全文引用之方式併入本文中)進行改進。可使用熟習此項技術者已知之任何方法實現突變誘發定位研究。對於包括丙胺酸掃描突變誘發技術之突變誘發技術的描述，*參見例如*Champe M等人,(1995), *見上文*及Cunningham BC及Wells JA(1989), *見上文*。在一特定實施例中，使用丙胺酸掃描突變誘發研究來判定多特異性分子或抗體之抗原決定基。另外，識別且結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之相同或重疊抗原決定基的多特異性分子或抗體可使用諸如免疫分析之常規技術，例如藉由展示一種多特異性分子或抗體阻斷另一種多特異性分子或抗體與目標抗原之結合的能力，*亦即*競爭性結合分析來鑑別。競爭性結合分析亦可用於判定兩種多特異性分子或抗體對抗原決定基是否具有類似結合特異性。可在其中受測試之免疫球蛋白抑制參考多特異性分子或抗體與共同抗原，諸如CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之特異性結合的分析中判定競爭性結合。已知多種類型之競爭性結合分析，例如：固相直接或間接放射免疫分析(RIA)、固相直接或間接酶免疫分析(EIA)、夾心競爭分析(*參見*Stahli C等人,(1983) Methods Enzymol 9: 242-253)；固相直接生物素-抗生素蛋白EIA(*參見*Kirkland TN等人,(1986) J Immunol 137: 3614-9)；固相直接標記分析、固相直接標記夾心分析(*參見*

Harlow E及Lane D,(1988) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press)；使用I-125標記之固相直接標記RIA(*參見*Morel GA等*人*,(1988) Mol Immunol 25(1): 7-15)；固相直接生物素-抗生素蛋白EIA(*參見*Cheung RC等*人*,(1990) Virology 176: 546-52)；及直接標記RIA(*參見*Moldenhauer G等*人*,(1990) Scand J Immunol 32: 77-82)，其均以全文引用之方式併入本文中。通常，此類分析涉及使用結合至固體表面或攜帶此等未經標記之測試免疫球蛋白及經標記之參考免疫球蛋白中之任一者的細胞之純化抗原(*例如*CD96，諸如人類CD96或食蟹獼猴CD96，或TIGIT，諸如人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)。可藉由測定在測試免疫球蛋白之存在下結合於固體表面或細胞之標記的量來量測競爭性抑制。測試免疫球蛋白通常過量存在。通常,當競爭性多特異性分子或抗體過量存在時，其將抑制參考多特異性分子或抗體與共同抗原之特異性結合至少50%至55%、55%至60%、60%至65%、65%至70%、70%至75%或更多。競爭結合分析可使用經標記之抗原或經標記之多特異性分子或抗體以大量不同格式組態。在此分析之常見型式中，使抗原固定於96孔盤上。隨後使用放射性或酶標記來量測未經標記之多特異性分子或抗體阻斷經標記之抗體與抗原之結合的能力。對於其他細節，*參見*例如Wagener C等*人*,(1983) J Immunol 130: 2308-2315；Wagener C等*人*,(1984) J Immunol Methods 68: 269-274；Kuroki M等*人*,(1990) Cancer Res 50: 4872-4879；Kuroki M等*人*,(1992)

Immunol Invest 21: 523-538；Kuroki M等人,(1992) Hybridoma 11: 391-407及Antibodies: A Laboratory Manual, Ed Harlow E及Lane D編，*見上文*，第386-389頁，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0229】在某些實施例中，多特異性分子抑制人類CD96與人類CD155(亦稱為脊髓灰白質炎病毒受體(PVR))之結合。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下人類CD96與人類CD155的結合相對於在不存在多特異性分子之情況下人類CD96與人類CD155的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0230】在某些實施例中，多特異性分子抑制人類CD96之可溶性片段結合至人類CD155之可溶性片段。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下人類CD96之可溶性片段與人類CD155之可溶性片段的結合相對於在不存在多特異性分子的情況下人類CD96之可溶性片段與人類CD155之可溶性片段的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0231】在某些實施例中，抗體抑制表現CD96之表現細胞結合至人類CD155之可溶性片段。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下表現CD96之細胞與人類CD155之可溶性片段的結合相對於在不存在多特異性分子的情況下表現CD96之細胞與人類CD155之可溶性片段的

結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0232】在某些實施例中，多特異性分子抑制表現CD96之細胞結合至表現人類CD155之細胞。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下表現CD96之細胞與表現CD155之細胞的結合相對於在不存在多特異性分子的情況下表現CD96之細胞與表現CD155之細胞的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0233】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 1、3、5或67至99中所闡述之胺基酸序列的重鏈。在某些實施例中，重鏈之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 1、3、5及67至99組成之群的胺基酸序列組成。

【0234】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 2、4或6中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。在某些實施例中，輕鏈之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 2、4及6組成之群的胺基酸序列組成。

【0235】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性

分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含重鏈及輕鏈，其中重鏈及輕鏈分別包含SEQ ID NO: 1及2；3及4；或5及6之胺基酸序列。在某些實施例中，重鏈及輕鏈之胺基酸序列分別由選自由SEQ ID NO: 1及2；3及4；以及5及6組成之群的胺基酸序列組成。

【0236】在某些實施例中，多特異性分子抑制人類TIGIT與人類CD155(亦稱為脊髓灰白質炎病毒受體(PVR))之結合。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下人類TIGIT與人類CD155的結合相對於在不存在多特異性分子之情況下人類TIGIT與人類CD155的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0237】在某些實施例中，多特異性分子抑制人類TIGIT之可溶性片段結合至人類CD155之可溶性片段。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下人類TIGIT之可溶性片段與人類CD155之可溶性片段的結合相對於在不存在多特異性分子的情況下人類TIGIT之可溶性片段與人類CD155之可溶性片段的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0238】在某些實施例中，多特異性分子抑制表現TIGIT之細胞結合至人類CD155之可溶性片段。在某些實

施例中，在存在多特異性分子之情況下表現TIGIT之細胞與人類CD155之可溶性片段的結合相對於在不存在多特異性分子的情況下表現TIGIT之細胞與人類CD155之可溶性片段的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0239】在某些實施例中，多特異性分子抑制表現TIGIT之細胞結合至表現人類CD155之細胞。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下表現TIGIT之細胞與表現CD155之細胞的結合相對於在不存在多特異性分子的情況下表現TIGIT之細胞與表現CD155之細胞的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0240】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 7或100至110中所闡述之胺基酸序列的重鏈。在某些實施例中，重鏈之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 7及100至110組成之群的胺基酸序列組成。

【0241】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 8或9中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。在某些

實施例中，輕鏈之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 8及9組成之群的胺基酸序列組成。

【0242】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含重鏈及輕鏈，其中重鏈及輕鏈分別包含SEQ ID NO: 7及8；或7及9之胺基酸序列。在某些實施例中，重鏈及輕鏈之胺基酸序列分別由選自由SEQ ID NO: 7及8；以及7及9組成之群的胺基酸序列組成。

【0243】在某些實施例中，多特異性分子抑制人類CD96及人類TIGIT與人類CD155(亦稱為脊髓灰白質炎病毒受體(PVR))之結合。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下人類CD96及人類TIGIT與人類CD155的結合相對於在不存在多特異性分子之情況下人類CD96及人類TIGIT與人類CD155的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0244】在某些實施例中，多特異性分子抑制人類CD96之可溶性片段及人類TIGIT之可溶性片段結合至人類CD155之可溶性片段。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下人類CD96之可溶性片段及人類TIGIT之可溶性片段與人類CD155之可溶性片段的結合相對於在不存在多特異性分子的情況下人類CD96之可溶性片段及人類

TIGIT之可溶性片段與人類CD155之可溶性片段的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0245】在某些實施例中，多特異性分子抑制表現CD96、TIGIT，或CD96及TIGIT之細胞結合至人類CD155之可溶性片段。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下表現CD96、TIGIT，或CD96及TIGIT之細胞與人類CD155之可溶性片段的結合相對於在不存在多特異性分子的情況下表現CD96、TIGIT，或CD96及TIGIT之細胞與人類CD155之可溶性片段的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0246】在某些實施例中，多特異性分子抑制表現CD96、TIGIT，或CD96及TIGIT之細胞結合至表現人類CD155之細胞。在某些實施例中，在存在多特異性分子之情況下表現CD96、TIGIT，或CD96及TIGIT之細胞與表現CD155之細胞的結合相對於在不存在多特異性分子的情況下表現CD96、TIGIT，或CD96及TIGIT之細胞與表現CD155之細胞的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0247】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人

類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 1、2、3或67至99中所闡述之胺基酸序列的第一重鏈，且第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 7或100至110中所闡述之胺基酸序列的第二重鏈。在某些實施例中，第一重鏈之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 1、2、3及67至99組成之群的胺基酸序列組成，且第二重鏈之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 7及100至110組成之群的胺基酸序列組成。

【0248】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 2、4或6中所闡述之胺基酸序列的第一輕鏈，且第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 8或9中所闡述之胺基酸序列的第二輕鏈。在某些實施例中，第一輕鏈之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 2、4及6組成之群的胺基酸序列組成，且第二輕鏈之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 8及9組成之群的胺基酸序列組成。

【0249】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含第一重鏈及第一輕鏈，其中第一重鏈及第一輕鏈分別包含SEQ ID NO: 1及2；3及4；或5及6之胺基酸

序列，且該第二抗原結合區包含第二重鏈及第二輕鏈，其中第二重鏈及第二輕鏈分別包含SEQ ID NO: 7及8；或7及9之胺基酸序列。在某些實施例中，第一重鏈及第一輕鏈之胺基酸序列分別由選自由SEQ ID NO: 1及2；3及4；以及5及6組成之群的胺基酸序列組成，且第二重鏈及第二輕鏈之胺基酸序列分別由選自由SEQ ID NO: 7及8；以及7及9組成之群的胺基酸序列組成。

【0250】在某些實施例中，抗體抑制人類TIGIT與人類CD155(亦稱為脊髓灰白質炎病毒受體(PVR))之結合。在某些實施例中，在存在抗體之情況下人類TIGIT與人類CD155的結合相對於在不存在抗體之情況下人類TIGIT與人類CD155的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0251】在某些實施例中，抗體抑制人類TIGIT之可溶性片段結合至人類CD155之可溶性片段。在某些實施例中，在存在抗體之情況下人類TIGIT之可溶性片段與人類CD155之可溶性片段的結合相對於在不存在抗體的情況下人類TIGIT之可溶性片段與人類CD155之可溶性片段的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0252】在某些實施例中，抗體抑制表現TIGIT之細胞結合至人類CD155之可溶性片段。在某些實施例中，在存在抗體之情況下表現TIGIT之細胞與人類CD155之可溶

性片段的結合相對於在不存在抗體的情況下表現TIGIT之細胞與人類CD155之可溶性片段的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0253】在某些實施例中，抗體抑制表現TIGIT之細胞結合至表現人類CD155之細胞。在某些實施例中，在存在抗體之情況下表現TIGIT之細胞與表現CD155之細胞的結合相對於在不存在抗體的情況下表現TIGIT之細胞與表現CD155之細胞的結合降低超過50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0254】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，該抗體包含含有SEQ ID NO: 107、108、109或110中所闡述之胺基酸序列的重鏈。在某些實施例中，重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 107、108、109或110中所闡述之胺基酸序列組成。

【0255】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，該抗體包含含有SEQ ID NO: 8或9中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。在某些實施例中，輕鏈之胺基酸序列由選自由SEQ ID NO: 8及9組成之群的胺基酸序列組成。

【0256】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之

抗體，其包含重鏈及輕鏈，其中重鏈及輕鏈分別包含SEQ ID NO: 107及8；107及9；108及8；108及9；109及8；109及9；110及8；或110及9之胺基酸序列。

【0257】在某些實施例中，重鏈及輕鏈之胺基酸序列分別由選自由以下組成之群的胺基酸序列組成：SEQ ID NO: 107及8；107及9；108及8；108及9；109及8；109及9；110及8；或110及9。

【0258】在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子或抗體與細胞毒性劑、細胞生長抑制劑、毒素、放射性核種或可偵測標記結合。在某些實施例中，細胞毒性劑能夠誘導與其接觸之細胞的死亡或破壞。在某些實施例中，細胞生長抑制劑能夠阻止或實質上減少與其接觸之細胞的增殖及/或抑制該細胞之活性或功能。在某些實施例中，細胞毒性劑或細胞生長抑制劑為化學治療劑。在某些實施例中，放射性核種係選自由以下組成之群：同位素^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{51}Cr、^{57}Co、^{58}Co、^{59}Fe、^{67}Cu、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{117}Lu、^{121}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{198}Au、^{211}At、^{213}Bi、^{225}Ac及^{186}Re。在某些實施例中，可偵測標記包含螢光部分或點擊化學控點(click chemistry handle)。

【0259】任何免疫球蛋白(Ig)恆定區可用於本文所揭示之多特異性分子或抗體中。在某些實施例中，Ig區為人類IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子、任何類別(*例如*，IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及IgA_2)或任何子類別(*例如*，IgG_2a及IgG_2b)之免疫球蛋白分子。

【0260】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 49至60之胺基酸序列之重鏈恆定區。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之輕鏈恆定區。

【0261】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 49至60之胺基酸序列之重鏈恆定區。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 43或44之胺基酸序列之輕鏈恆定區。

【0262】在某些實施例中，多特異性分子包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含含有

SEQ ID NO: 50之胺基酸序列之重鏈恆定區，且該第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 56之胺基酸序列之重鏈恆定區。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，該第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之輕鏈恆定區，且該第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 43或44之胺基酸序列之輕鏈恆定區。

【0263】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，該抗體包含含有SEQ ID NO: 57、58、59或60之胺基酸序列之重鏈恆定區。在某些實施例中，本發明提供一種特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之經分離之抗體，該抗體包含含有SEQ ID NO: 43或44之胺基酸序列之輕鏈恆定區。

【0264】在某些實施例中，將一個、兩個或更多個突變(*例如*胺基酸取代)引入至本文所描述之多特異性分子或抗體的Fc區(*例如*，CH2域(人類IgG_1之殘基231至340)及/或CH3域(人類IgG_1之殘基341至447)，其根據EU編號系統編號)及/或鉸鏈區(殘基216至230，其根據EU編號系統編號)中，以改變多特異性分子或抗體之一或多種功能特性，諸如血清半衰期、補體結合、Fc受體結合及/或抗原依賴性細胞細胞毒性。

【0265】在某些實施例中，將一個、兩個或更多個突變(*例如*胺基酸取代)引入至本文所描述之多特異性分子或抗體之鉸鏈區中，使得改變(*例如*增加或減少)鉸鏈區中之半胱胺酸殘基之數目，如*例如*美國專利第5,677,425號中所描述，其以全文引用之方式併入本文中。可改變鉸鏈區中之半胱胺酸殘基之數目，以*例如*促進輕鏈及重鏈之組裝，或改變(*例如*增加或降低)多特異性分子或抗體之穩定性。

【0266】在一特定實施例中，將一個、兩個或更多個胺基酸突變(*例如*取代、插入或缺失)引入至IgG恆定區或其FcRn結合片段(較佳Fc或鉸鏈-Fc片段)中以改變(*例如*減少或增加)*活體內*多特異性分子或抗體之半衰期。對於將改變(*例如*減少或增加)*活體內*多特異性分子或抗體之半衰期之突變的實例，*參見例如*國際公開案第WO 02/060919號；第WO 98/23289號；及第WO 97/34631號；及美國專利第5,869,046號、第6,121,022號、第6,277,375號及第6,165,745號，其均以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，將一個、兩個或更多個胺基酸突變(*例如*取代、插入或缺失)引入至IgG恆定區或其FcRn結合片段(較佳Fc或鉸鏈-Fc片段)中以減少*活體內*多特異性分子或抗體之半衰期。在其他實施例中，將一個、兩個或更多個胺基酸突變(*例如*取代、插入或缺失)引入至IgG恆定區或其FcRn結合片段(較佳Fc或鉸鏈-Fc片段)中以增加*活體內*多特異性分子或抗體之半衰期。在一特定實施例中，多特異性分子或抗體可在第二恆定(CH2)域(人類IgG_1之殘基231

至340)及/或第三恆定(CH3)域(人類IgG_1之殘基341至447)中具有一或多個胺基酸突變(*例如*取代)，其根據EU編號系統編號。在一特定實施例中，本文所描述之多特異性分子或抗體之IgG_1的恆定區在位置252處包含甲硫胺酸(M)變為酪胺酸(Y)之取代，在位置254處包含絲胺酸(S)變為蘇胺酸(T)之取代，且在位置256處包含蘇胺酸(T)變為麩胺酸(E)之取代，其根據EU編號系統編號。*參見*美國專利第7,658,921號，其以全文引用之方式併入本文中。已展示此類型之突變型IgG(稱為「YTE突變體」)呈現半衰期相較於野生型型式之相同多特異性分子或抗體增加四倍(*參見* Dall'Acqua WF*等人*,(2006) J Biol Chem 281: 23514-24，其以全文引用之方式併入本文中)。在某些實施例中，多特異性分子或抗體包含IgG恆定區，其在根據EU編號系統編號的位置251至257、285至290、308至314、385至389及428至436處包含胺基酸殘基之一個、兩個、三個或更多個胺基酸取代。

【0267】在某些實施例中，將一個、兩個或更多個突變(*例如*胺基酸取代)引入至本文所描述之多特異性分子或抗體的Fc區(*例如*CH2域(人類IgG_1之殘基231至340)及/或CH3域(人類IgG_1之殘基341至447)，其根據EU編號系統編號)及/或鉸鏈區(殘基216至230，其根據EU編號系統編號)中，以增加或減少多特異性分子或抗體對效應細胞之表面上的Fc受體(*例如*活化Fc受體)之親和力。減少或增加多特異性分子或抗體對Fc受體之親和力的多特異性分子或抗體

之Fc區中之突變及用於將此類突變引入至Fc受體或其片段中之技術為熟習此項技術者所已知。可改變抗體對Fc受體之親和力的多特異性分子或抗體之Fc受體中之突變的實例描述於*例如*Smith P等人,(2012) PNAS 109: 6181-6186、美國專利第6,737,056號及國際公開案第WO 02/060919號；第WO 98/23289號；及第WO 97/34631號中，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0268】在某些實施例中，多特異性分子或抗體包含作為野生型重鏈恆定區之變異體的重鏈恆定區，其中變異型重鏈恆定區與FcγRIIB結合之親和力比野生型重鏈恆定區與FcγRIIB結合之親和力更高。在某些實施例中，變異型重鏈恆定區為變異型人類重鏈恆定區，*例如*變異型人類IgG_1、變異型人類IgG_2或變異型人類IgG_4重鏈恆定區。在某些實施例中，變異型人類IgG重鏈恆定區包含以下根據EU編號系統之胺基酸突變中之一或多者：G236D、P238D、S239D、S267E、L328F及L328E。在某些實施例中，根據EU編號系統，變異型人類IgG重鏈恆定區包含一組選自由以下組成之群的胺基酸突變：S267E及L328F；P238D及L328E；P238D，及一或多個選自由以下組成之群的取代：E233D、G237D、H268D、P271G及A330R；P238D、E233D、G237D、H268D、P271G及A330R；G236D及S267E；S239D及S267E；V262E、S267E及L328F；及V264E、S267E及L328F。在某些實施例中，FcγRIIB表現於選自由以下組成之群的細胞上：巨噬細

胞、單核球、B細胞、樹突狀細胞、內皮細胞及活化T細胞。

【0269】在另一實施例中，將一個、兩個或更多個胺基酸取代引入至IgG恆定區Fc區中以改變多特異性分子或抗體之效應功能。舉例而言，選自根據EU編號系統編號之胺基酸殘基234、235、236、237、239、243、267、292、297、300、318、320、322、328、330、332及396的一或多個胺基酸可經不同胺基酸殘基置換，使得多特異性分子或抗體對效應配位體之親和力改變但保留親本多特異性分子或抗體之抗原結合能力。親和力改變之效應配位體可為例如Fc受體或補體之C1組分。此方法進一步詳細描述於美國專利第5,624,821號及第5,648,260號中，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，恆定區結構域之缺失或失活(經由點突變或其他手段)可減少Fc受體與循環多特異性分子或抗體之結合，藉此增加腫瘤定位。對於使恆定區缺失或失活且藉此增加腫瘤定位之突變的描述，*參見例如*美國專利第5,585,097號及第8,591,886號，其各自以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，可將一或多個胺基酸取代引入至本文所描述之多特異性分子或抗體之Fc區中以移除Fc區上之潛在糖基化位點，此可減少Fc受體結合(*參見例如*Shields RL等人,(2001)J Biol Chem 276: 6591-604，其以全文引用之方式併入本文中)。在各種實施例中，可在本文所描述之多特異性分子或抗體的恆定區中進行以下突變中之一或多者：

N297A取代；N297Q取代；L234A取代；L234F取代；L235A取代；L235F取代；L235V取代；L237A取代；S239D取代；E233P取代；L234V取代；L235A取代；C236缺失；P238A取代；S239D取代；F243L取代；D265A取代；S267E取代；L328F取代；R292P取代；Y300L取代；A327Q取代；P329A取代；A330L取代；I332E取代；或P396L取代，其根據EU編號系統編號。

【0270】在某些實施例中，可在本文所描述之多特異性分子或抗體的恆定區中進行選自由D265A、P329A及其組合(根據EU編號系統編號)組成之群的突變。在某些實施例中，可在本文所描述之多特異性分子或抗體的恆定區中進行選自由L235A、L237A及其組合(根據EU編號系統編號)組成之群的突變。在某些實施例中，可在本文所描述之多特異性分子或抗體的恆定區中進行選自由S267E、L328F及其組合(根據EU編號系統編號)組成之群的突變。在某些實施例中，可在本文所描述之多特異性分子或抗體的恆定區中進行選自由S239D、I332E、視情況選用之A330L及其組合(根據EU編號系統編號)組成之群的突變。在某些實施例中，可在本文所描述之多特異性分子或抗體的恆定區中進行選自由L235V、F243L、R292P、Y300L、P396L及其組合(根據EU編號系統編號)組成之群的突變。在某些實施例中，可在本文所描述之多特異性分子或抗體的恆定區中進行選自由S267E、L328F及其組合(根據EU編號系統編號)組成之群的突變。

【0271】在一特定實施例中，本文所描述之多特異性分子或抗體包含具有根據EU編號系統編號之N297Q或N297A胺基酸取代的IgG_1之恆定區。在某些實施例中，本文所描述之多特異性分子或抗體包含具有選自由D265A、P329A及其組合(根據EU編號系統編號)組成之群的突變之IgG_1之恆定區。在另一實施例中，本文所描述之多特異性分子或抗體包含具有選自由L234A、L235A及其組合(根據EU編號系統編號)組成之群的突變之IgG_1之恆定區。在另一實施例中，本文所描述之多特異性分子或抗體包含具有選自由L234F、L235F、N297A及其組合(根據EU編號系統編號)組成之群的突變之IgG_1之恆定區。在某些實施例中，在本文所描述之多特異性分子或抗體的恆定區中處於對應於人類IgG_1重鏈中之位置L234、L235及D265之位置處的胺基酸殘基(根據EU編號系統編號)分別不為L、L及D。此方法詳細描述於國際公開案第WO 14/108483號中，其以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，對應於人類IgG_1重鏈中之位置L234、L235及D265之胺基酸分別為F、E及A；或A、A及A。

【0272】在某些實施例中，選自本文所描述之多特異性分子或抗體的恆定區中之胺基酸殘基329、331及322(根據EU編號系統編號)之一或多個胺基酸可經不同胺基酸殘基置換，使得多特異性分子或抗體具有改變之C1q結合及/或減少或消除補體依賴性細胞毒性(CDC)。此方法進一步詳細描述於美國專利第6,194,551號(Idusogie等人)中，其

以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，改變本文所描述之多特異性分子或抗體的CH2域之N端區中之胺基酸位置231至238內的一或多個胺基酸殘基以藉此改變多特異性分子或抗體固定補體之能力。此方法進一步描述於國際公開案第WO 94/29351號中，其以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，本文所描述之多特異性分子或抗體之Fc區係藉由使以下位置處之一或多個胺基酸突變(*例如*引入胺基酸取代)來修飾以增加多特異性分子或抗體介導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之能力及/或增加抗體對Fcγ受體之親和力：238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438, 或439，其根據EU編號系統編號。此方法進一步描述於國際公開案第WO 00/42072號中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0273】在某些實施例中，本文所描述之多特異性分子或抗體包含IgG_1之經修飾恆定區，其中修飾增加多特異性分子或抗體介導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之能力。在某些實施例中，0.1、1或10 μg/mL之多特異性分子或抗體能夠在1、2或3小時內誘導至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或60%表現CD96及/或表現

TIGIT之細胞的細胞死亡，如藉由本文所描述及/或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，IgG_1之經修飾恆定區包含根據EU編號系統編號之S239D及I332E取代。在某些實施例中，IgG_1之經修飾恆定區包含根據EU編號系統編號之S239D、A330L及I332E取代。在某些實施例中，IgG_1之經修飾恆定區包含根據EU編號系統編號之L235V、F243L、R292P、Y300L及P396L取代。在某些實施例中，抗體能夠誘導效應T細胞及Treg之細胞死亡，其中經歷細胞死亡之Treg的百分比比經歷細胞死亡之效應T細胞的百分比高至少1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍或5倍。

【0274】在某些實施例中，本文所描述之多特異性分子包含第一及第二重鏈恆定區，其中第一重鏈恆定區及第二重鏈恆定區包含不同胺基酸取代。

【0275】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0276】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼

猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0277】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0278】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區。

【0279】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D突變

之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0280】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區。

【0281】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0282】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區。

【0283】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性

分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區。

【0284】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區。

【0285】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區。

【0286】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第

二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0287】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0288】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0289】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定

區。

【0290】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區。

【0291】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0292】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區。

【0293】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*

CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0294】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區。

【0295】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區。

【0296】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含不包

含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D突變之重鏈恆定區。

【0297】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及I332E突變之重鏈恆定區。

【0298】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0299】在某些實施例中，結合於CD96及/或TIGIT之多特異性分子包含「杵-臼(knob-into holes)」突變，其中多特異性分子包含「杵鏈」中之T366W突變及「臼鏈」中之T366S、L368A、Y407V突變，及視情況選用之在CH3域之間藉由*例如*將Y349C突變引入至「杵鏈」中及將E356C突變或S354C突變引入至「臼鏈」中產生的額外鏈間二硫橋鍵；「杵鏈」中之R409D、K370E突變及「臼

鏈」中之D399K、E357K突變；「杵鏈」中之R409D、K370E突變及「臼鏈」中之D399K、E357K突變；「杵鏈」中之T366W突變及「臼鏈」中之T366S、L368A、Y407V突變；「杵鏈」中之R409D、K370E突變及「臼鏈」中之D399K、E357K突變；各鏈中之一者中的Y349C、T366W突變及對應鏈中之E356C、T366S、L368A、Y407V突變；一條鏈中之Y349C、T366W突變及對應鏈中之S354C、T366S、L368A、Y407V突變；一條鏈中之Y349C、T366W突變及對應鏈中之S354C、T366S、L368A、Y407V突變；以及一條鏈中之Y349C、T366W突變及對應鏈中之S354C、T366S、L368A、Y407V突變(根據EU編號系統編號)。

【0300】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0301】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366S、

L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366W突變之重鏈恆定區。

【0302】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0303】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366W突變之重鏈恆定區。

【0304】在某些實施例中，本文所描述之多特異性分子包含第一及第二重鏈恆定區，其中第一重鏈恆定區及第二重鏈恆定區包含杵-臼取代，且進一步包含在第一抗原結合區及第二抗原結合區中不同之額外胺基酸取代。

【0305】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第

二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0306】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0307】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0308】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第

二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0309】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0310】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區。

【0311】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第

二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0312】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區。

【0313】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0314】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第

二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區。

【0315】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0316】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0317】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第

二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0318】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0319】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0320】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第

二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0321】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0322】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0323】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第

二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0324】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0325】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0326】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第

二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0327】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0328】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之第一抗原結合區及特異性結合於除CD96以外之抗原(*例如*TIGIT，*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0329】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴

TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0330】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0331】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0332】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴

TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0333】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0334】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區。

【0335】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴

TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0336】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區。

【0337】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0338】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴

TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區。

【0339】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0340】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區。

【0341】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴

TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0342】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0343】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有T366S、L368A及Y407V突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區。

【0344】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴

TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0345】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0346】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0347】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴

TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0348】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0349】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E及T366W突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0350】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴

TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0351】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0352】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其包含特異性結合於除TIGIT以外之抗原(*例如*CD96，*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的第一抗原結合區及特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區包含含有T366W突變，但不包含S239D、A330L及I332E突變之重鏈恆定區，且第二抗原結合區包含含有S239D、A330L、I332E、T366S、L368A及Y407V突變之重鏈恆定區。

【0353】在某些實施例中，本文所描述之多特異性分子或抗體包含IgG_4抗體之恆定區，且重鏈之胺基酸殘基228處之絲胺酸(根據EU編號系統編號)取代為脯胺酸。

【0354】在某些實施例中，本發明提供一種特異性結

合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子，該多特異性分子包含含有SEQ ID NO: 49至60之胺基酸序列之重鏈恆定區。

【0355】在某些實施例中，可將本文所描述之恆定區突變或修飾中的任一者引入至本文所描述之具有兩個重鏈恆定區之多特異性分子或抗體的一個或兩個重鏈恆定區中。

【0356】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且充當拮抗劑(*例如*，降低或抑制CD96活性)之多特異性分子。

【0357】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且使CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)活性降低或抑制至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述及/或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且使CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特

異性結合於CD96(*例如*人類CD96)之多特異性分子)的情況下之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)活性降低或抑制至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍或更多，如藉由本文所描述及/或熟習此項技術者已知之方法所評定。CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)活性之非限制性實例可包括CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)傳訊；CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)與其配位體(*例如*CD155或其片段及/或融合蛋白)之結合；活化T細胞(*例如*表現人類CD96之T細胞)；活化自然殺手(NK)細胞；減少或抑制Treg；增加細胞介素(*例如*IL-2)產生；增加CD155(*例如*人類CD155)之活性。在特定實施例中，如實例中所描述評定CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)活性之增加。

【0358】在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且使CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)與其配位體(*例如*CD155或其片段及/或融合蛋白)之結合相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)與該配位體之結合降低或抑制至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、

60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且使CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)與其配位體(*例如*，CD155(*例如*人類或食蟹獼猴CD155)或其片段及/或融合蛋白)之結合相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之抗體)的情況下CD96(*例如*人類CD96)與該配位體之結合增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0359】在特定實施例中，本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且活化T細胞(*例如*表現人類CD96之T細胞)的多特異性分子。在某些實施例中，T細胞為記憶T細胞。在某些實施例中，T細胞為表現初級CD3之T細胞。在某些實施例中，T細胞為表現CD96之Jurkat細胞。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使活化T細胞核因子(NFAT)之活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下之NFAT活性增加至少約5%、10%、15%、

20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NFAT活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下之NFAT活性增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，多特異性分子在存在CD96之配位體(*例如*CD155)或其片段及/或融合蛋白，及/或表現CD96之配位體之細胞(*例如*單核球或樹突狀細胞)的情況下增加NFAT活性。

【0360】在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且使細胞介素產生(*例如*IL-2)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下之細胞介素產生增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且使細胞介素產生(*例如*IL-2)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下之細胞介素產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，多特異性分子在存在CD96之配位體(*例如*CD155)或其片段及/或融合蛋白，及/或表現CD96之配位體之細胞(*例如*單核球或樹突狀細胞)的情況下增加細胞介素產生(*例如*IL-2)。在某些實施例中，多特異性分子使IL-2之產生相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之抗體)的情況下之IL-2產生增加。

【0361】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且在單獨或與抗PD-1抗體(*例如*帕博利珠單抗或納武單抗)組合的情況下，使人類外周血液單核細胞(PBMC)中回應於葡萄球菌腸毒素A(SEA)刺激之IFNγ及/或IL-2產生相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴

CD96)之多特異性分子)的情況下之IFNγ及/或IL-2產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0362】在某些實施例中，在存在特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)的本文所描述之多特異性分子的情況下用葡萄球菌腸毒素A(SEA)刺激之人類外周血液單核細胞(PBMC)的IFNγ及/或IL-2產生相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下僅用SEA刺激之PBMC的IFNγ及/或IL-2產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0363】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且增加或促進記憶T細胞之記憶回憶的多特異性分子。在某些實施例中，記憶T細胞為CD8效應記憶T細胞。在某些實施例中，記憶T細胞為CD4效應記憶T細胞。在某些實施例中，多特異性分子使在記憶T細胞與其同源抗原接觸時增殖記憶T細胞之

數目相對於在不存在任何多特異性分子或存在不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下在記憶T細胞與其同源抗原接觸時增殖記憶T細胞之數目增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，多特異性分子使在記憶T細胞與其同源抗原接觸時記憶T細胞之細胞介素(*例如*IFNγ、TNFα)產生相對於在不存在任何多特異性分子或存在不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下在記憶T細胞與其同源抗原接觸時記憶T細胞之細胞介素產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0364】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)且活化NK細胞之多特異性分子。在某些實施例中，NK細胞係經分離。在某些實施例中，NK細胞處於PBMC之混合培養物中。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞中

CD107a之表現量相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之抗體)的情況下NK細胞中CD107a之表現量增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞中CD107a之表現量相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下NK細胞中CD107a之表現量增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所

評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)之多特異性分子)的情況下NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0365】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且充當拮抗劑(*例如*，降低或抑制TIGIT活性)之多特異性分子。

【0366】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性降低或抑制至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述及/或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其

特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT)之多特異性分子)的情況下之TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性降低或抑制至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍或更多，如藉由本文所描述及/或熟習此項技術者已知之方法所評定。TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性之非限制性實例可包括TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)傳訊；TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與其配位體(*例如*CD155或其片段及/或融合蛋白)之結合；活化T細胞(*例如*表現人類TIGIT之T細胞)；活化自然殺手(NK)細胞；減少或抑制Treg；增加細胞介素(*例如*IL-2)產生；增加CD155(*例如*人類CD155)之活性。在特定實施例中，如實例中所描述評定TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性之增加。

【0367】在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與其配位體(*例如*CD155或其片段及/或融合蛋白)之結合相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴

TIGIT)之多特異性分子)的情況下TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與該配位體之結合降低或抑制至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與其配位體(*例如*，CD155(*例如*人類或食蟹獼猴CD155)或其片段及/或融合蛋白)之結合相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下TIGIT(*例如*人類TIGIT)與該配位體之結合增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0368】在特定實施例中，本發明提供特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且活化T細胞(*例如*表現人類TIGIT之T細胞)的多特異性分子。在某些實施例中，T細胞為記憶T細胞。在某些實施例中，T細胞為表現初級CD3之T細胞。在某些實施例中，T細胞為表現TIGIT之Jurkat細胞。在某些實施例中，本文所揭示之多特

異性分子使活化T細胞核因子(NFAT)之活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之NFAT活性增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NFAT活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之NFAT活性增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，多特異性分子在存在TIGIT之配位體(*例如*CD155)或其片段及/或融合蛋白，及/或表現TIGIT之配位體之細胞(*例如*單核球或樹突狀細胞)的情況下增加NFAT活性。

【0369】在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使細胞介素產生(*例如*IL-2)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性

分子)的情況下之細胞介素產生增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使細胞介素產生(*例如*IL-2)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之細胞介素產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，多特異性分子在存在TIGIT之配位體(*例如*CD155)或其片段及/或融合蛋白，及/或表現TIGIT之配位體之細胞(*例如*單核球或樹突狀細胞)的情況下增加細胞介素產生(*例如*IL-2)。在某些實施例中，多特異性分子使IL-2之產生相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下之IL-2產生增加。

【0370】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且在單獨或與抗PD-1抗體(*例如*帕博利珠單抗或納

武單抗)組合的情況下，使人類外周血液單核細胞(PBMC)中回應於葡萄球菌腸毒素A(SEA)刺激之IFNγ及/或IL-2產生相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之IFNγ及/或IL-2產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0371】在某些實施例中，在存在特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的本文所描述之多特異性分子的情況下用葡萄球菌腸毒素A(SEA)刺激之人類外周血液單核細胞(PBMC)的IFNγ及/或IL-2產生相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下僅用SEA刺激之PBMC的IFNγ及/或IL-2產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0372】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且增加或促進記

憶T細胞之記憶回憶的多特異性分子。在某些實施例中，記憶T細胞為CD8效應記憶T細胞。在某些實施例中，記憶T細胞為CD4效應記憶T細胞。在某些實施例中，多特異性分子使在記憶T細胞與其同源抗原接觸時增殖記憶T細胞之數目相對於在不存在任何多特異性分子或存在不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下在記憶T細胞與其同源抗原接觸時增殖記憶T細胞之數目增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，多特異性分子使在記憶T細胞與其同源抗原接觸時記憶T細胞之細胞介素(*例如*IFNγ、TNFα)產生相對於在不存在任何多特異性分子或存在不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下在記憶T細胞與其同源抗原接觸時記憶T細胞之細胞介素產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0373】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於

TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且活化NK細胞之多特異性分子。在某些實施例中，NK細胞係經分離。在某些實施例中，NK細胞處於PBMC之混合培養物中。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞中CD107a之表現量相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下NK細胞中CD107a之表現量增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞中CD107a之表現量相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下NK細胞中CD107a之表現量增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)

的情況下NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0374】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且充當拮抗劑(*例如*，降低或抑制CD96及TIGIT活性)之多特異性分子。

【0375】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，且使CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性相對於在無任何多特異性分

子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性降低或抑制至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述及/或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，且使CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT)之多特異性分子)的情況下之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性降低或抑制至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍或更多，如藉由本文所描述及/或熟習此項技術者已知之方法所評定。CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性之非限制性實例可包括CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴

CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)傳訊；CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與其配位體(*例如*CD155或其片段及/或融合蛋白)之結合；活化T細胞(*例如*表現人類CD96及/或TIGIT之T細胞)；活化自然殺手(NK)細胞；減少或抑制Treg；增加細胞介素(*例如*IL-2)產生；增加CD155(*例如*人類CD155)之活性。在特定實施例中，如實例中所描述評定CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性之增加。

【0376】在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，且使CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與其配位體(*例如*CD155或其片段及/或融合蛋白)之結合相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與該配位體之結合降低或抑制至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，

其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，且使CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與其配位體(*例如*，CD155(*例如*人類或食蟹獼猴CD155)或其片段及/或融合蛋白)之結合相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下CD96(*例如*人類CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT)與該配位體之結合增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0377】在特定實施例中，本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且活化T細胞(*例如*，表現人類CD96及/或人類TIGIT之T細胞)之多特異性分子。在某些實施例中，T細胞為記憶T細胞。在某些實施例中，T細胞為表現初級CD3之T細胞。在某些實施例中，T細胞為表現CD96及/或表現TIGIT之Jurkat細胞。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使活化T細胞核因子(NFAT)之活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼

猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之NFAT活性增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NFAT活性相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之NFAT活性增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，多特異性分子在存在CD96及/或TIGIT之配位體(*例如*CD155)或其片段及/或融合蛋白，及/或表現CD96及/或TIGIT之配位體之細胞(*例如*單核球或樹突狀細胞)的情況下增加NFAT活性。

【0378】在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，且使細胞介素產生(*例如*IL-2)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食

蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之細胞介素產生增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在特定實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，且使細胞介素產生(*例如*IL-2)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之細胞介素產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，多特異性分子在存在CD96及/或TIGIT之配位體(*例如*CD155)或其片段及/或融合蛋白，及/或表現CD96及/或TIGIT之配位體之細胞(*例如*單核球或樹突狀細胞)的情況下增加細胞介素產生(*例如*IL-2)。在某些實施例中，多特異性分子使IL-2之產生相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下之IL-2產生增

加。

【0379】在某些實施例中，本發明提供一種多特異性分子，其特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且在單獨或與抗PD-1抗體(*例如*帕博利珠單抗或納武單抗)組合的情況下，使人類外周血液單核細胞(PBMC)中回應於葡萄球菌腸毒素A(SEA)刺激之IFNγ及/或IL-2產生相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下之IFNγ及/或IL-2產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0380】在某些實施例中，在存在特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的本文所描述之多特異性分子的情況下用葡萄球菌腸毒素A(SEA)刺激之人類外周血液單核細胞(PBMC)的IFNγ及/或IL-2產生相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下僅用SEA刺激之PBMC的IFNγ及/或IL-2產生增加至少約1.2

倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0381】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且增加或促進記憶T細胞之記憶回憶之多特異性分子。在某些實施例中，記憶T細胞為CD8效應記憶T細胞。在某些實施例中，記憶T細胞為CD4效應記憶T細胞。在某些實施例中，多特異性分子使在記憶T細胞與其同源抗原接觸時增殖記憶T細胞之數目相對於在不存在任何多特異性分子或存在不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下在記憶T細胞與其同源抗原接觸時增殖記憶T細胞之數目增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，多特異性分子使在記憶T細胞與其同源抗原接觸時記憶T細胞之細胞介素(*例如*IFNγ、TNFα)產生相對於在不存在任何多特異性分子或存在不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結

合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下在記憶T細胞與其同源抗原接觸時記憶T細胞之細胞介素產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0382】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且活化NK細胞之多特異性分子。在某些實施例中，NK細胞係經分離。在某些實施例中，NK細胞處於PBMC之混合培養物中。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞中CD107a之表現量相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下NK細胞中CD107a之表現量增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞中CD107a之表現量相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於

CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下NK細胞中CD107a之表現量增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之多特異性分子使NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)相對於在無任何多特異性分子或具有不相關多特異性分子(*例如*，不特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之多特異性分子)的情況下NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9

倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0383】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且充當拮抗劑(*例如*，降低或抑制TIGIT活性)的經分離之抗體。

【0384】在某些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下之TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性降低或抑制至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述及/或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下之TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性降低或抑制至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、

60倍、70倍、80倍、90倍、100倍或更多，如藉由本文所描述及/或熟習此項技術者已知之方法所評定。TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性之非限制性實例可包括TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)傳訊；TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與其配位體(*例如*CD155或其片段及/或融合蛋白)之結合；活化T細胞(*例如*表現人類TIGIT之T細胞)；活化自然殺手(NK)細胞；減少或抑制Treg；增加細胞介素(*例如*IL-2)產生；增加CD155(*例如*人類CD155)之活性。在特定實施例中，如實例中所描述評定TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性之增加。

【0385】在特定實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與其配位體(*例如*CD155或其片段及/或融合蛋白)之結合相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)與該配位體之結合降低或抑制至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在特定實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使TIGIT(*例如*人類TIGIT

或食蟹獼猴TIGIT)與其配位體(*例如*，CD155(*例如*人類或食蟹獼猴CD155)或其片段及/或融合蛋白)之結合相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下TIGIT(*例如*人類TIGIT)與該配位體之結合增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0386】在特定實施例中，本發明提供特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且活化T細胞(*例如*表現人類TIGIT之T細胞)的經分離之抗體。在某些實施例中，T細胞為記憶T細胞。在某些實施例中，T細胞為表現初級CD3之T細胞。在某些實施例中，T細胞為表現TIGIT之Jurkat細胞。在某些實施例中，本文所揭示之抗體使活化T細胞核因子(NFAT)之活性相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下之NFAT活性增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之抗體使NFAT活性相對於在無任何抗體或具有不相

關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下之NFAT活性增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，抗體在存在TIGIT之配位體(*例如*CD155)或其片段及/或融合蛋白，及/或表現TIGIT之配位體之細胞(*例如*單核球或樹突狀細胞)的情況下增加NFAT活性。

【0387】在特定實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使細胞介素產生(*例如*IL-2)相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下之細胞介素產生增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在特定實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且使細胞介素產生(*例如*IL-2)相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下之細胞介素產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5

倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，抗體在存在TIGIT之配位體(*例如*CD155)或其片段及/或融合蛋白，及/或表現TIGIT之配位體之細胞(*例如*單核球或樹突狀細胞)的情況下增加細胞介素產生(*例如*IL-2)。在某些實施例中，抗體使IL-2之產生相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下之IL-2產生增加。

【0388】在某些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且在單獨或與抗PD-1抗體(*例如*帕博利珠單抗或納武單抗)組合的情況下，使人類外周血液單核細胞(PBMC)中回應於葡萄球菌腸毒素A(SEA)刺激之IFNγ及/或IL-2產生相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下之IFNγ及/或IL-2產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0389】在某些實施例中，在存在特異性結合於

TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的本文所描述之抗體的情況下用葡萄球菌腸毒素A(SEA)刺激之人類外周血液單核細胞(PBMC)的IFNγ及/或IL-2產生相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下僅用SEA刺激之PBMC的IFNγ及/或IL-2產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0390】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且增加或促進記憶T細胞之記憶回憶的經分離之抗體。在某些實施例中，記憶T細胞為CD8效應記憶T細胞。在某些實施例中，記憶T細胞為CD4效應記憶T細胞。在某些實施例中，抗體使在記憶T細胞與其同源抗原接觸時增殖記憶T細胞之數目相對於在不存在任何抗體或存在不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下在記憶T細胞與其同源抗原接觸時增殖記憶T細胞之數目增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項

技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，抗體使在記憶T細胞與其同源抗原接觸時記憶T細胞之細胞介素(*例如*，IFNγ、TNFα)產生相對於在不存在任何抗體或存在不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下在記憶T細胞與其同源抗原接觸時記憶T細胞之細胞介素產生增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

【0391】在某些實施例中，本發明提供特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)且活化NK細胞的經分離之抗體。在某些實施例中，NK細胞係經分離。在某些實施例中，NK細胞處於PBMC之混合培養物中。在某些實施例中，本文所揭示之抗體使NK細胞中CD107a之表現量相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下NK細胞中CD107a之表現量增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之抗體使NK細胞中CD107a之表現量相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食

蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下NK細胞中CD107a之表現量增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之抗體使NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)增加至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。在某些實施例中，本文所揭示之抗體使NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)相對於在無任何抗體或具有不相關抗體(*例如*，不特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體)的情況下NK細胞之細胞介素產生(*例如*IFNγ及/或TNFα)增加至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多，如藉由本文所描述或熟習此項技術者已知之方法所評定。

5.3 醫藥組合物

【0392】本文提供包含本文所揭示的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體的組合物，其在生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑中具有所需純度(*參見例如* Remington's Pharmaceutical Sciences(1990) Mack Publishing Co., Easton, PA)。可接受之載劑、賦形劑及穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲銨；氯化六羥季銨(hexamethonium chloride)；苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬複合物(*例如*Zn-蛋白質複合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0393】在一特定實施例中，醫藥組合物在醫藥學上可接受之載劑中包含本文所揭示的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體，及視情況一或多種額外預防劑或治療劑。在一特定實施例中，醫藥組合物在醫藥學上可接受之載劑中包含有效量的本文中之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體，及視情況一或多種額外預防劑或治療劑。在某些實施例中，多特異性分子或抗體為醫藥組合物中所包括之唯一活性成分。本文所描述之醫藥組合物可適用於增加或促進CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)活性且治療病狀，諸如癌症或感染性疾病。在某些實施例中，本發明係關於本發明之醫藥組合物，其包含本發明的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體用作藥劑。在另一實施例中，本發明係關於本發明之醫藥組合物，其用於治療癌症或感染性疾病之方法中。

【0394】非經腸製劑中使用之醫藥學上可接受之載劑包括水性媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、乳化劑、鉗合劑或螯合劑及其他醫藥學上可接受之物質。水性媒劑

之實例包括氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers Injection)、等張右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。非水性非經腸媒劑包括植物來源之不揮發性油、棉籽油、玉米油、芝麻油及花生油。可將呈抑細菌或抑真菌濃度之抗微生物劑添加至封裝於多劑量容器中之非經腸製劑中，該等抗微生物劑包括苯酚或甲酚、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞(thimerosal)、苯紮氯銨及苄索氯銨。等張劑包括氯化鈉及右旋糖。緩衝劑包括磷酸鹽及檸檬酸鹽。抗氧化劑包括硫酸氫鈉。局部麻醉劑包括鹽酸普魯卡因鹽酸鹽(procaine hydrochloride)。懸浮劑及分散劑包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮。乳化劑包括聚山梨醇酯80(TWEEN® 80)。金屬離子之鉗合劑或螯合劑包括EDTA。醫藥載劑亦包括作為水混溶性媒劑之乙醇、聚乙二醇及丙二醇；及用於pH調節之氫氧化鈉、氫氯酸、檸檬酸或乳酸。

【0395】醫藥組合物可經調配以用於向個體投與之任何途徑。投與途徑之特定實例包括鼻內、經口、經肺、經皮、皮內及非經腸。本文亦涵蓋非經腸投與，其特徵在於皮下、肌肉內或靜脈內注射。可注射劑可以習知形式製備為液體溶液或懸浮液形式、適合於在注射之前在液體中形成溶液或懸浮液的固體形式或乳液形式。可注射劑、溶液及乳液亦含有一或多種賦形劑。適合賦形劑為例如水、鹽水、右旋糖、甘油或乙醇。另外，必要時，所投與之醫藥

組合物亦可含有少量無毒輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑、穩定劑、溶解度增強劑及其他此類試劑，諸如(例如)乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯及環糊精。

【0396】用於非經腸投與多特異性分子或抗體之製劑包括可立即用於注射之無菌溶液、在臨用之前可立即與溶劑組合的無菌無水可溶性產品(諸如凍乾粉末)(包括皮下錠劑)、可立即用於注射之無菌懸浮液、在臨用之前可立即與媒劑組合的無菌無水不溶性產品以及無菌乳液。溶液可為水性或非水性的。

【0397】若靜脈內投與，則適合載劑包括生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)，及含有增稠劑及增溶劑(諸如葡萄糖、聚乙二醇及聚丙二醇及其混合物)之溶液。

【0398】如對局部及全身性投與所描述來製備包含抗體之局部用混合物(topical mixtures)。所得混合物可為溶液、懸浮液、乳液或其類似者，且可調配為乳膏、凝膠、軟膏、乳液、溶液、酏劑、洗劑、懸浮液、酊劑、糊劑、發泡體、氣溶膠、沖洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶、經皮貼片或適用於局部投與之任何其他調配物。

【0399】本文所揭示的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體可調配為用於局部施用，諸如藉由吸入之氣溶膠，(*參見例如*美國專利第4,044,126號、第4,414,209號及第4,364,923號，其描

述用於遞送適用於治療發炎性疾病，特定言之哮喘之類固醇的氣溶膠且以全文引用之方式併入本文中)。用於向呼吸道投與之此等調配物可單獨或與諸如乳糖之惰性載劑組合而呈用於噴霧器之氣溶膠或溶液形式，或用於吹入之微細粉末形式。在此類情況下，調配物之粒子的直徑將在某些實施例中小於50微米，在某些實施例中小於10微米。

【0400】本文所揭示的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體可經調配用於局部施用(local/topical application)，諸如用於局部施用至皮膚及黏膜，諸如以凝膠、乳膏及洗劑形式施用於眼睛中，及用於施用至眼睛或用於腦池內或脊椎內施用。涵蓋用於經皮遞送以及用於向眼睛或黏膜投與或用於吸入療法的局部投與。亦可投與單獨或與其他醫藥學上可接受之賦形劑組合的抗體之鼻用溶液。

【0401】包括離子導入及電泳裝置之經皮貼片為熟習此項技術者所熟知，且可用於投與抗體。舉例而言，此類貼片揭示於美國專利第6,267,983號、第6,261,595號、第6,256,533號、第6,167,301號、第6,024,975號、第6,010715號、第5,985,317號、第5,983,134號、第5,948,433號及第5,860,957號中，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0402】在某些實施例中，包含本文所描述之多特異性分子或抗體的醫藥組合物為凍乾粉末，其可經復原以用於以溶液、乳液及其他混合物形式投與。其亦可經復原且

調配為固體或凝膠。藉由將本文所描述之多特異性分子或抗體，或其醫藥學上可接受之衍生物溶解於適合溶劑中來製備凍乾粉末。在某些實施例中，凍乾粉末為無菌的。溶劑可含有改良粉末或由該粉末製備之復原溶液的穩定性或其他藥理學組分的賦形劑。可使用之賦形劑包括但不限於右旋糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖漿、木糖醇、甘油(glycerin)、葡萄糖、蔗糖或其他適合試劑。溶劑亦可含有緩衝劑，諸如檸檬酸鹽、磷酸鈉或磷酸鉀，或熟習此項技術者已知的在某些實施例中處於約中性pH之其他此類緩衝劑。隨後將溶液無菌過濾，隨後在熟習此項技術者已知之標準條件下凍乾，得到所需調配物。在某些實施例中，將所得溶液分配至小瓶中用於凍乾。各小瓶將含有單次劑量或多次劑量之化合物。凍乾粉末可在適當條件下，諸如在約4℃至室溫下儲存。用注射用水復原此凍乾散劑得到用於非經腸投與之調配物。對於復原，將凍乾粉末添加至無菌水或其他適合載劑中。精確量視所選化合物而定。此類量可憑經驗判定。

【0403】本文所揭示的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子及經分離之抗TIGIT抗體以及本文所提供之其他組合物亦可經調配以靶向所治療之個體之身體的特定組織、受體或其他區域。許多此類靶向方法為熟習此項技術者所熟知。本文涵蓋所有此類靶向方法以用於本發明組合物中。對於靶向方法之非限制性實例，*參見例如*

美國專利第6,316,652號、第6,274,552號、第6,271,359號、第6,253,872號、第6,139,865號、第6,131,570號、第6,120,751號、第6,071,495號、第6,060,082號、第6,048,736號、第6,039,975號、第6,004,534號、第5,985,307號、第5,972,366號、第5,900,252號、第5,840,674號、第5,759,542號及第5,709,874號，其均以全文引用之方式併入本文中。在一特定實施例中，本文所描述之多特異性分子或抗體靶向腫瘤。

【0404】待用於*活體內*投與之組合物可為無菌的。此易於藉由經由*例如*無菌過濾膜過濾來實現。

5.4 使用方法及用途

【0405】在另一態樣中，本發明提供一種使用本文所揭示的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子及經分離之抗TIGIT抗體治療個體的方法。將得益於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)功能降低之個體的任何疾病或病症可使用本文所揭示的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子及經分離之抗TIGIT抗體治療。在某些實施例中，該疾病或病症對檢查點靶向劑(*例如*拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體或拮抗性抗PD-1抗體)具有抗性。在某些實施例中，該疾

病或病症在用檢查點靶向劑(*例如*拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體或拮抗性抗PD-1抗體)治療後復發。

【0406】本文所揭示的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子及經分離之抗TIGIT抗體特別適用於抑制對腫瘤之免疫系統耐受性，且因此可用作用於患有癌症之個體之免疫療法。舉例而言，在某些實施例中，本發明提供一種增加個體中回應於抗原之T細胞(*例如*$CD8^+$細胞毒性T細胞、$CD4^+$輔助T細胞、NKT細胞、效應T細胞或記憶T細胞)活化的方法，該方法包含向該個體投與有效量的如本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體，或其醫藥組合物。在某些實施例中，本發明提供一種治療個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與有效量的如本文所揭示之抗體或醫藥組合物。

【0407】可用本文所揭示的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體或醫藥組合物治療的癌症包括(但不限於)實體腫瘤、血液癌(*例如*白血病、淋巴瘤、骨髓瘤，*例如*多發性骨髓瘤)及轉移性病變。在某些實施例中，癌症為實體腫瘤。實體腫瘤之實例包括惡性病，*例如*肉瘤及癌瘤，*例如*各種器官系統之腺

癌，諸如影響肺、乳房、卵巢、淋巴、胃腸(*例如*結腸)、肛門、生殖器及泌尿生殖道(*例如*腎、尿道上皮、膀胱細胞、前列腺)、咽、CNS(*例如*大腦、神經或神經膠質細胞)、頭頸部、皮膚(*例如*黑色素瘤)及胰臟之彼等腺癌，以及包括惡性病之腺癌，諸如結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝癌、肺癌(*例如*非小細胞肺癌或小細胞肺癌)、小腸癌及食道癌。癌症可處於早期、中期、晚期或為轉移性癌症。在某些實施例中，癌症對檢查點靶向劑((*例如*拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體或拮抗性抗PD-1抗體)具有抗性。在某些實施例中，癌症在用檢查點靶向劑(*例如*拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體或拮抗性抗PD-1抗體)治療後復發。

【0408】在某些實施例中，癌症係選自肺癌(*例如*，肺腺癌或非小細胞肺癌(NSCLC)(*例如*具有鱗狀及/或非鱗狀組織學之NSCLC，或NSCLC腺癌))、黑色素瘤(*例如*晚期黑色素瘤)、腎癌(*例如*腎細胞癌)、肝癌(*例如*肝細胞癌)、骨髓瘤(*例如*多發性骨髓瘤)、前列腺癌、乳癌(*例如*不表現雌激素受體、孕酮受體或Her2/neu中之一者、兩者或全部的乳癌，*例如*三陰性乳癌)、卵巢癌、大腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌(*例如*頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC))、肛門癌、胃-食道癌(*例如*食道鱗狀細胞癌)、間皮瘤、鼻咽癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、上皮癌、腹膜癌或淋巴組織增生疾病(*例如*移植後淋巴組織增生疾病)。在一特定實施例

中，癌症為子宮頸癌。

【0409】在某些實施例中，癌症為血液癌，例如白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在某些實施例中，癌症為白血病，例如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性骨髓母細胞性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)或毛細胞白血病。在某些實施例中，癌症為淋巴瘤，例如B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、活化B細胞樣(ABC)彌漫性大B細胞淋巴瘤、生發中心B細胞(GCB)彌漫性大B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、復發性非霍奇金淋巴瘤、難治性非霍奇金淋巴瘤、復發性濾泡性非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、小淋巴球性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤或結外邊緣區淋巴瘤。在某些實施例中，癌症為骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤。

【0410】在另一實施例中，癌症係選自癌瘤(*例如*晚期或轉移性癌瘤)、黑色素瘤或肺癌瘤，*例如*非小細胞肺癌。

【0411】在某些實施例中，癌症為肺癌，*例如*肺腺癌、非小細胞肺癌或小細胞肺癌。

【0412】在某些實施例中，癌症為黑色素瘤，*例如*晚期黑色素瘤。在某些實施例中，癌症為對其他療法無反應

之晚期或不可切除性黑色素瘤。在其他實施例中，癌症為具有BRAF突變(*例如*BRAF V600突變)之黑色素瘤。在又其他實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子、經分離之抗TIGIT抗體或醫藥組合物係在具有或不具有BRAF抑制劑(*例如*維羅非尼(vemurafenib)或達拉非尼(dabrafenib))之情況下用抗CTLA-4抗體(*例如*伊匹單抗(ipilimumab)治療之後投與。

【0413】在另一實施例中，癌症為肝癌，*例如*伴有或不伴有病毒感染之晚期肝癌，*例如*慢性病毒性肝炎。

【0414】在另一實施例中，癌症為前列腺癌，*例如*晚期前列腺癌。

【0415】在又一實施例中，癌症為骨髓瘤，*例如*多發性骨髓瘤。

【0416】在又一實施例中，癌症為腎癌，*例如*腎細胞癌(RCC)(*例如*轉移性RCC、透明細胞腎細胞癌(CCRCC)或腎臟乳頭狀細胞癌瘤)。

【0417】在又一實施例中，癌症係選自肺癌、黑色素瘤、腎癌、乳癌、大腸直腸癌、白血病或轉移性癌症病變。

【0418】在某些實施例中，本發明提供一種預防或治療個體之感染性疾病的方法，該方法包含向該個體投與有效量的本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多

特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體，或其醫藥組合物。在某些實施例中，本文提供用於預防及/或治療感染(*例如*，病毒感染、細菌感染、真菌感染、原蟲感染或寄生蟲感染)之方法。根據該等方法預防及/或治療之感染可由本文所鑑別之感染物引起。在一特定實施例中，本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體，或其組合物為向個體投與之唯一活性劑。在某些實施例中，本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體，或其組合物與抗感染介入物(*例如*抗病毒劑、抗菌劑、抗真菌劑或抗蠕蟲劑)組合使用以治療感染性疾病。因此，在一個實施例中，本發明係關於本發明之多特異性分子或抗體及/或醫藥組合物，其用於預防及/或治療感染性疾病之方法中，視情況其中該抗體或醫藥組合物為向個體投與之唯一活性劑，或其中該抗體或醫藥組合物與抗感染介入物組合使用。

【0419】可藉由本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子、經分離之抗TIGIT抗體或醫藥組合物治療及/或預防的感染性疾病係由包括但不限於細菌、寄生蟲、真菌、原蟲及病毒之感染物引起。在一特定實施例中，藉由本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食

蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子、經分離之抗TIGIT抗體、或醫藥組合物治療及/或預防之感染性疾病係由病毒引起。可根據本文所描述之方法預防及/或治療的病毒性疾病或病毒感染包括但不限於由以下引起之彼等病毒性疾病或病毒感染：A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、流感(*例如*A型流感或B型流感)、水痘、腺病毒、I型單純性疱疹(HSV-I)、II型單純性疱疹(HSV-II)、牛瘟、鼻病毒、埃可病毒(echovirus)、輪狀病毒、呼吸道融合性病毒、乳頭狀瘤病毒、乳多泡病毒、巨細胞病毒、埃克諾病毒(echinovirus)、蟲媒病毒、漢坦病毒(hantavirus)、科沙奇病毒(coxsackie virus)、腮腺炎病毒、麻疹病毒、風疹病毒、脊髓灰質炎病毒、天花、埃-巴二氏病毒(Epstein Barr virus)、I型人類免疫缺陷病毒(HIV-I)、II型人類免疫缺陷病毒(HIV-II)以及諸如病毒性腦膜炎、腦炎、登革熱(dengue)或天花之病毒性疾病試劑。

【0420】可預防及/或治療之細菌感染包括由大腸桿菌(*Escherichia coli*)、肺炎克雷伯氏桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、*金黃色葡萄球菌*、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、普通變形桿菌(*Proteus vulgaris*)、草綠色葡萄球菌(*Staphylococcus viridans*)及綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)引起之感染。可根據本文所描述之方法預防及/或治療的由細菌(*例如，大腸桿菌、肺炎克雷伯氏桿菌、金黃色葡萄球菌、糞腸球菌、普通變形桿菌、草綠色葡萄*

球菌及綠膿桿菌)引起之細菌性疾病包括但不限於分枝桿菌立克次體(*Mycobacteria rickettsia*)、*支原體*、奈瑟氏菌(*Neisseria*)、肺炎鏈球菌(*S. pneumonia*)、伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)(萊姆病(Lyme disease))、炭疽桿菌(*Bacillus antracis*)(炭疽(anthrax))、破傷風、*鏈球菌*、*葡萄球菌*、分支桿菌、百日咳(pertussis)、霍亂、瘟疫、白喉、披衣菌(chlamydia)、金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)及軍團桿菌(legionella)。

【0421】可根據本文所描述之方法預防及/或治療的由原蟲引起之原蟲性疾病或原蟲感染包括但不限於利什曼原蟲病(leishmaniasis)、球蟲病(coccidiosis)、錐蟲(trypanosoma)住血吸蟲(schistosoma)或瘧疾。可根據本文所描述之方法預防及/或治療的由寄生蟲引起之寄生蟲性疾病或寄生蟲感染包括但不限於披衣菌及立克次體。

【0422】可根據本文所描述之方法預防及/或治療之真菌性疾病或真菌感染包括但不限於由以下引起之彼等真菌性疾病或真菌感染：*念珠菌*感染、接合菌病、*念珠菌乳房炎*、伴有潛伏性毛孢子菌性血液病之進行性播散性毛孢子菌病、播散性念珠菌病、肺副球孢子菌病(pulmonary paracoccidioidomycosis)、肺麴黴病(pulmonary aspergillosis)、卡氏肺孢子蟲(*Pneumocystis carinii*)肺炎、隱球菌腦膜炎、*球孢子菌*腦膜腦炎及腦脊髓血管炎、*黑麴黴*感染、*鐮刀菌角膜炎*、副鼻鼻竇黴菌病(paranasal sinus mycoses)、煙麴黴(*Aspergillus fumigatus*)心內膜炎、脛骨

軟骨發育不良(tibial dyschondroplasia)、*光滑念珠菌*陰道炎、口咽念珠菌病、X連鎖慢性肉芽腫病、足癬、皮膚念珠菌病、黴菌性胎盤炎(mycotic placentitis)、播散性毛孢子菌病、過敏性支氣管肺麴菌病(allergic bronchopulmonary aspergillosis)、黴菌性角膜炎、新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)感染、真菌性腹膜炎、膝曲彎孢菌(*Curvularia geniculata*)感染、葡萄球菌眼內炎、孢子絲菌病及皮膚真菌病。

【0423】在某些實施例中，此等方法進一步包含向個體投與額外治療劑。在某些實施例中，額外治療劑為化學治療劑、放射性治療劑或檢查點靶向劑。在某些實施例中，化學治療劑為低甲基化劑(*例如*阿紮胞苷(azacitidine))。在某些實施例中，化學治療劑為DNA損傷誘導劑(*例如*吉西他濱(gemcitabine))。在某些實施例中，檢查點靶向劑係選自由以下組成之群：拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗VISTA抗體、拮抗性抗CD96抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、促效性抗CD137抗體、促效性抗GITR抗體及促效性抗OX40抗體。在某些實施例中，檢查點靶向劑係選自由以下組成之群：拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體及拮抗性抗PD-1抗體，其中本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)抗體或醫藥組合物與檢查點靶向劑協同作用。

【0424】在某些實施例中，本發明係關於本發明之多特異性分子、抗體及/或醫藥組合物，其用於本發明之方法中，其中該方法進一步包含向個體投與額外治療劑。在某些實施例中，本發明係關於(a)本發明之多特異性分子、抗體及/或醫藥組合物及(b)額外治療劑，其用作藥劑。在某些實施例中，本發明係關於(a)本發明之多特異性分子、抗體及/或醫藥組合物及(b)額外治療劑，其用於治療癌症之方法中。在另一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物、套組或分裝部分之套組，其包含(a)本發明之多特異性分子或抗體及/或醫藥組合物及(b)額外治療劑。在某些實施例中，額外治療劑為化學治療劑、放射性治療劑或檢查點靶向劑。

【0425】在某些實施例中，抗PD-1抗體用於本文所揭示之方法中。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Bristol-Myers Squibb研發之納武單抗(亦稱為BMS-936558或MDX1106)。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Merck & Co研發之帕博利珠單抗(亦稱為蘭利珠單抗(lambrolizumab)或MK-3475)。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由CureTech研發之皮立珠單抗(pidilizumab)(亦稱為CT-011)。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Medimmune研發之MEDI0680(亦稱為AMP-514)。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Novartis Pharmaceuticals研發之PDR001。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Regeneron Pharmaceuticals研發之REGN2810。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Pfizer

研發之PF-06801591。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由BeiGene研發之BGB-A317。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由AnaptysBio及Tesaro研發之TSR-042。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Hengrui研發之SHR-1210。

【0426】可用於本文所揭示之治療方法中的抗PD-1抗體之其他非限制性實例揭示於以下專利及專利申請案中，其均出於所有目的以全文引用之方式併入本文中：美國專利第6,808,710號；美國專利第7,332,582號；美國專利第7,488,802號；美國專利第8,008,449號；美國專利第8,114,845號；美國專利第8,168,757號；美國專利第8,354,509號；美國專利第8,686,119號；美國專利第8,735,553號；美國專利第8,747,847號；美國專利第8,779,105號；美國專利第8,927,697號；美國專利第8,993,731號；美國專利第9,102,727號；美國專利第9,205,148號；美國公開案第US 2013/0202623 A1號；美國公開案第US 2013/0291136 A1號；美國公開案第
US 2014/0044738 A1號；美國公開案第
US 2014/0356363 A1號；美國公開案第
US 2016/0075783 A1號；以及PCT公開案第
WO 2013/033091 A1號；PCT公開案第WO 2015/036394 A1號；PCT公開案第WO 2014/179664 A2號；PCT公開案第WO 2014/209804 A1號；PCT公開案第WO 2014/206107 A1號；PCT公開案第WO 2015/058573 A1號；PCT公開案第WO 2015/085847 A1號；PCT公開案第WO 2015/200119 A1

號；PCT公開案第WO 2016/015685 A1號；及PCT公開案第WO 2016/020856 A1號。

【0427】在某些實施例中，抗PD-L1抗體用於本文所揭示之方法中。在某些實施例中，抗PD-L1抗體為由Genentech研發之阿特珠單抗(atezolizumab)。在某些實施例中，抗PD-L1抗體為由AstraZeneca、Celgene及Medimmune研發之德瓦魯單抗(durvalumab)。在某些實施例中，抗PD-L1抗體為由Merck Serono及Pfizer研發之阿維魯單抗(avelumab)(亦稱為MSB0010718C)。在某些實施例中，抗PD-L1抗體為由Bristol-Myers Squibb研發之MDX-1105。在某些實施例中，抗PD-L1抗體為由Amplimmune及GSK研發之AMP-224。

【0428】可用於本文所揭示之治療方法中的抗PD-L1抗體之非限制性實例揭示於以下專利及專利申請案中，其均出於所有目的以全文引用之方式併入本文中：美國專利第7,943,743號；美國專利第8,168,179號；美國專利第8,217,149號；美國專利第8,552,154號；美國專利第8,779,108號；美國專利第8,981,063號；美國專利第9,175,082號；美國公開案第US 2010/0203056 A1號；美國公開案第US 2003/0232323 A1號；美國公開案第
US 2013/0323249 A1號；美國公開案第
US 2014/0341917 A1號；美國公開案第
US 2014/0044738 A1號；美國公開案第
US 2015/0203580 A1號；美國公開案第

US 2015/0225483 A1號；美國公開案第

US 2015/0346208 A1號；美國公開案第

US 2015/0355184 A1號；以及PCT公開案第

WO 2014/100079 A1號；PCT公開案第WO 2014/022758 A1號；PCT公開案第WO 2014/055897 A2號；PCT公開案第WO 2015/061668 A1號；PCT公開案第WO 2015/109124 A1號；PCT公開案第WO 2015/195163 A1號；PCT公開案第WO 2016/000619 A1號；及PCT公開案第

WO 2016/030350 A1號。

【0429】在某些實施例中，抗CTLA-4抗體用於本文所揭示之方法中。在某些實施例中，抗CTLA-4抗體為由Bristol-Myers Squibb研發之伊匹單抗。

【0430】在某些實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體係與靶向免疫調節酶，諸如IDO(吲哚胺-(2,3)-雙加氧酶)及/或TDO(色胺酸2,3-雙加氧酶)之化合物組合投與個體。因此，在某些實施例中，額外治療劑為靶向免疫調節酶之化合物，諸如吲哚胺-(2,3)-雙加氧酶(IDO)之抑制劑。在某些實施例中，此類化合物係選自由以下組成之群：艾卡哚司他(Incyte Corp；*參見例如*

WO 2010/005958，其以全文引用之方式併入本文中)、F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb)、吲哚莫德(NewLink Genetics)及NLG919(NewLink Genetics)。在

某些實施例中，化合物為艾卡哚司他。在另一實施例中，化合物為F001287。在另一實施例中，化合物為吲哚莫德。在另一實施例中，化合物為NLG919。在一特定實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體係與用於治療癌症之IDO抑制劑組合投與個體。如本文所描述之用於治療癌症之IDO抑制劑係以醫藥組合物之固體劑型(諸如錠劑、丸劑或膠囊)形式存在，其中醫藥組合物包括IDO抑制劑及醫藥學上可接受之賦形劑。因此，如本文所描述之多特異性分子或抗體及如本文所描述之IDO抑制劑可以單獨劑型形式單獨、依序或同時投與。在某些實施例中，非經腸投與多特異性分子或抗體，且經口投與IDO抑制劑。在某些實施例中，抑制劑係選自由以下組成之群：艾卡哚司他(Incyte Corporation)、F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb)、吲哚莫德(NewLink Genetics)及NLG919(NewLink Genetics)。艾卡哚司他已描述於PCT公開案第WO 2010/005958號中，其出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，抑制劑為艾卡哚司他。在另一實施例中，抑制劑為F001287。在另一實施例中，抑制劑為吲哚莫德。在另一實施例中，抑制劑為NLG919。

【0431】在某些實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT

抗體係與疫苗組合投與個體。疫苗可為*例如*肽疫苗、DNA疫苗或RNA疫苗。在某些實施例中，疫苗為基於熱休克蛋白質之腫瘤疫苗或基於熱休克蛋白質之病原體疫苗。在一特定實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體係與基於熱休克蛋白之腫瘤疫苗組合投與個體。熱休克蛋白(HSP)為跨所有物種廣泛發現的高度保守性蛋白質之家族。其表現可由於熱休克或其他形式之應激(包括暴露於毒素、氧化應激或葡萄糖去除)而被強有力地誘導達到高得多的水準。已根據分子量對五個家族進行分類：HSP-110、HSP-90、HSP-70、HSP-60及HSP-28。HSP經由諸如巨噬細胞及樹突狀細胞(DC)之抗原呈現細胞(APC)中之交叉呈現路徑遞送免疫原性肽，從而引起T細胞活化。HSP充當腫瘤相關抗原肽之伴隨蛋白載體，從而形成能夠誘導腫瘤特異性免疫性之複合物。在自將死亡之腫瘤細胞釋放時，HSP-抗原複合物由抗原呈現細胞(APC)吸收，其中該等抗原經加工成結合MHC I類及II類分子之肽，從而引起抗腫瘤CD8+及CD4+ T細胞之活化。由來源於腫瘤製劑之HSP複合物引發的免疫特定地針對由各個體之癌症表現的獨特抗原肽譜系(repertoire)。因此，在某些實施例中，本發明係關於(a)本發明之多特異性分子、抗體及/或醫藥組合物及(b)疫苗，其用作藥劑，例如用於治療癌症之方法中。在某些實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物、套組或分裝部分

之套組，其包含(a)本發明之多特異性分子、抗體及/或醫藥組合物及(b)疫苗。在某些實施例中，疫苗為基於熱休克蛋白之腫瘤疫苗。在某些實施例中，疫苗為基於熱休克蛋白之病原體疫苗。在某些實施例中，疫苗如WO 2016/183486中所描述，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0432】熱休克蛋白肽複合物(HSPPC)為由熱休克蛋白與抗原肽非共價複合而組成之蛋白質肽複合物。HSPPC引發先天性及適應性免疫反應。在一特定實施例中，抗原肽呈現對所治療之癌症的抗原性。HSPPC由APC經由膜受體(主要CD91)或藉由與鐸樣受體結合來有效捕獲。HSPPC內化引起APC功能成熟以及趨化因子及細胞介素產生，從而引起自然殺手細胞(NK)、單核球以及Th1及Th-2介導之免疫反應活化。在某些實施例中，在本文所揭示之方法中使用的HSPPC包含一或多種來自應力蛋白質與抗原肽複合之hsp60、hsp70或hsp90家族的熱休克蛋白。在某些實施例中，HSPPC包含hsc70、hsp70、hsp90、hsp110、grp170、gp96、鈣網伴護蛋白(calreticulin)或其中兩者或更多者之組合。

【0433】在一特定實施例中，熱休克蛋白肽複合物(HSPPC)包含重組熱休克蛋白(*例如*hsp70或hsc70)或其與重組抗原肽複合之肽結合區。重組熱休克蛋白可藉由重組DNA技術，例如使用如Dworniczak及Mirault, Nucleic Acids Res. 15:5181-5197(1987)及GenBank寄存編號P11142

及/或Y00371中所描述之人類hsc70序列產生，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，Hsp70序列如Hunt及Morimoto Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82(19), 6455-6459(1985)及GenBank寄存編號P0DMV8及/或M11717中所描述，其各自以全文引用之方式併入本文中。抗原肽亦可藉由此項技術中已知之重組DNA方法來製備。

【0434】在某些實施例中，抗原肽包含經修飾之胺基酸。在某些實施例中，經修飾之胺基酸包含轉譯後修飾。在某些實施例中，經修飾之胺基酸包含轉譯後修飾之模擬物。在某些實施例中，經修飾之胺基酸為已在側鏈羥基或胺上磷酸化之Tyr、Ser、Thr、Arg、Lys或His。在某些實施例中，經修飾之胺基酸為已在側鏈羥基或胺上磷酸化之Tyr、Ser、Thr、Arg、Lys或His胺基酸的模擬物。

【0435】在一特定實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體係與熱休克蛋白肽複合物(HSPPC)，*例如*熱休克蛋白肽複合物96(HSPPC-96)組合投與個體，以治療癌症。HSPPC-96包含與抗原肽複合之96 kDa熱休克蛋白(Hsp) gp96。HSPPC-96為由個體之腫瘤製造的癌症免疫療法且含有該癌症之抗原「指紋」。在某些實施例中，此指紋含有僅存在於該特定個體之特異性癌細胞中之獨特抗原，且疫苗之注射意欲刺激個體之免疫系統以識別及攻擊任何具

有該特異性癌症指紋之細胞。因此，在某些實施例中，本發明係關於與熱休克蛋白肽複合物(HSPPC)組合的本發明之抗體及/或醫藥組合物，其用作藥劑及/或用於治療癌症之方法中。

【0436】在某些實施例中，HSPPC(*例如*HSPPC-96)係由個體之腫瘤組織產生。在一特定實施例中，HSPPC(*例如*HSPPC-96)係由所治療之癌症類型或其癌轉移的腫瘤產生。在另一特定實施例中，HSPPC(*例如*HSPPC-96)為所治療之個體自體的。在某些實施例中，腫瘤組織為非壞死腫瘤組織。在某些實施例中，使用至少1公克(*例如*至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9或至少10公克)之非壞死腫瘤組織來產生疫苗方案。在某些實施例中，在手術切除之後，在用於疫苗製備之前冷凍非壞死腫瘤組織。在某些實施例中，藉由純化技術將HSPPC(*例如*HSPPC-96)自腫瘤組織分離，過濾且製備用於可注射疫苗。在某些實施例中，向個體投與6至12個劑量之HSPPC(*例如*例如HSPCC-96)。在此類實施例中，可每週投與HSPPC(*例如*HSPPC-96)劑量持續前4個劑量，且隨後每兩週投與持續2至8個額外劑量。

【0437】可根據本文所描述之方法使用的HSPPC之其他實例揭示於以下專利及專利申請案中，其均以全文引用之方式併入本文中：美國專利第6,391,306號、第6,383,492號、第6,403,095號、第6,410,026號、第6,436,404號、第6,447,780號、第6,447,781號及第

6,610,659號。

【0438】在某些實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體係與佐劑組合投與個體。可視治療情形而定使用各種佐劑。適當佐劑之非限制性實例包括但不限於弗氏完全佐劑(Complete Freund's Adjuvant；CFA)、弗氏不完全佐劑(IFA)、montanide ISA(不完全Seppic佐劑)、Ribi佐劑系統(RAS)、Titer Max、胞壁醯基肽、Syntex佐劑調配物(SAF)、明礬(氫氧化鋁及/或磷酸鋁)、鋁鹽佐劑、Gerbu®佐劑、硝化纖維素吸收之抗原、囊封或截留之抗原、3脫氧醯基化單磷醯基脂質A(3 De-O-acylated monophosphoryl lipid A)(3 D-MPL)、免疫刺激寡核苷酸、鐸樣受體(TLR)配位體、甘露聚糖結合性凝集素(MBL)配位體、STING促效劑、諸如皂素之免疫刺激性複合物、Quil A、QS-21、QS-7、ISCOMATRIX及其他物。其他佐劑包括CpG寡核苷酸及雙鏈RNA分子，諸如poly(A)及poly(U)。亦可使用上述佐劑之組合。*參見例如*美國專利第6,645,495號；第7,029,678號；及第7,858,589號，該等文獻均以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，本文中所使用之佐劑為QS-21刺激子。

【0439】在某些實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT

抗體係與包含TCR之額外治療劑組合投與個體。在某些實施例中，額外治療劑為可溶性TCR。在某些實施例中，額外治療劑為表現TCR之細胞。因此，在某些實施例中，本發明係關於與包含TCR之額外治療劑組合的本發明之多特異性分子、抗體及/或醫藥組合物，其用作藥劑及/或用於治療癌症之方法中。

【0440】在某些實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體係與表現嵌合抗原受體(CAR)之細胞組合投與個體。在某些實施例中，該細胞為T細胞。

【0441】在某些實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體係與TCR模擬抗體組合投與個體。在某些實施例中，TCR模擬抗體為特異性結合於肽-MHC複合物之抗體。對於TCR模擬抗體之非限制性實例，*參見例如*美國專利第9,074,000號及美國公開案第US 2009/0304679 A1號及第US 2014/0134191 A1號，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0442】在某些實施例中，本文所揭示之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體係與雙特異性T細胞接合子(BiTE)(*例如*如

WO2005061547A2中所描述，其以全文引用的方式併入本文中)及/或雙重親和力再靶向抗體(DART)(*例如*如WO2012162067A2中所描述，其以全文引用的方式併入本文中)組合投與個體。在某些實施例中，BiTE及/或DART特異性結合於腫瘤相關抗原(*例如*，在腫瘤中過度表現之多肽、來源於腫瘤病毒之多肽、包含對腫瘤具有特異性之轉譯後修飾的多肽、在腫瘤中特異性突變之多肽)及效應細胞上之分子(*例如*CD3或CD16)。在某些實施例中，腫瘤相關抗原為EGFR(*例如*人類EGFR)，視情況其中BiTE及/或DART包含西妥昔單抗(cetuximab)之VH及VL序列。在某些實施例中，腫瘤相關抗原為Her2(*例如*人類Her2)，視情況其中BiTE及/或DART包含曲妥珠單抗(trastuzumab)之VH及VL序列。在某些實施例中，腫瘤相關抗原為CD20(*例如*人類CD20)。

【0443】抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體及額外治療劑(*例如*，化學治療劑、放射性治療劑、檢查點靶向劑、IDO抑制劑、疫苗、佐劑、可溶性TCR、表現TCR之細胞、表現嵌合抗原受體之細胞及/或TCR模擬抗體))可以單獨劑型形式單獨、依序或同時投與。在某些實施例中，非經腸投與抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體，且經口投與IDO抑制劑。

【0444】本文所描述之抗體或醫藥組合物可藉由多種途徑遞送至個體。此等途徑包括但不限於非經腸、鼻內、氣管內、經口、皮內、局部、肌肉內、腹膜內、經皮、靜脈內、瘤內、結膜、動脈內及皮下途徑。亦可採用經肺投與，*例如*藉由使用吸入器或噴霧器，及具有用作噴霧之氣霧劑的調配物。在某些實施例中，皮下或靜脈內遞送本文所描述之多特異性分子、抗體或醫藥組合物。在某些實施例中，動脈內遞送本文所描述之多特異性分子、抗體或醫藥組合物。在某些實施例中，瘤內遞送本文所描述之多特異性分子、抗體或醫藥組合物。在某些實施例中，將本文所描述之多特異性分子、抗體或醫藥組合物遞送至腫瘤引流淋巴結中。

【0445】將在治療及/或預防病狀中有效的多特異性分子、抗體或組合物之量將視疾病性質而定，且可藉由標準臨床技術判定。

【0446】待用於組合物中之精確劑量亦將視投與途徑及感染或由其引起之疾病的嚴重性而定，且應根據醫師之判斷及各個體之情形來決定。舉例而言，有效劑量亦可視投與手段、目標位點、患者之生理學狀態(包括年齡、體重及健康狀況)、患者是否為人類或動物、所投與之其他藥劑或治療是否為預防性的或治療性的而變化。通常，患者為人類，但亦可治療非人類哺乳動物，包括轉殖基因哺乳動物。治療劑量經最佳滴定以使安全性及功效最佳化。

【0447】本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹

獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體亦可用於使用熟習此項技術者已知的經典免疫組織化學方法，包括免疫分析(諸如酶聯免疫吸附分析(ELISA))、免疫沈澱或西方墨點法(Western blotting)分析生物樣品中之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)蛋白質含量。適合之抗體分析標記為此項技術中已知的且包括酶標記，諸如葡萄糖氧化酶；放射同位素，諸如碘(^{125}I、^{121}I)、碳(^{14}C)、硫(^{35}S)、氚(^{3}H)、銦(^{121}In)及鎝(^{99}Tc)；發光標記，諸如魯米諾(luminol)；及螢光標記，諸如螢光素及羅丹明(rhodamine)以及生物素。此類標記可用於標記本文所描述之多特異性分子或抗體。替代地，可標記識別本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體的第二多特異性分子或抗體且將其與抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體組合使用，以偵測CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)蛋白質含量。因此，在某些實施例中，本發明係關於本發明之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體的用途，其用於*活體外*偵測生物樣品中之CD96(*例如*人類CD96或食蟹

獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)蛋白質。在另一實施例中，本發明係關於本發明之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體的用途，其用於分析及/或偵測*活體外*生物樣品中之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)蛋白質含量，視情況其中抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體與放射性核種或可偵測標記結合，及/或攜帶本文所描述之標記，及/或其中使用免疫組織化學方法。

【0448】對CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)蛋白質之表現量的分析意欲包括直接地(*例如*藉由判定或估計絕對蛋白質含量)或相對地(*例如*藉由與第二生物樣品中之疾病相關蛋白質含量進行比較)定性或定量地量測或估計第一生物樣品中之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)蛋白質的含量。可量測或估計第一生物樣品中之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多肽表現量，且將其與標準CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)蛋白質含量進行比較，該標準係獲取自例如獲自不患有病症之個體的第二生物樣品，或藉由不患有病症之個

體群體的平均含量判定。如此項技術中應瞭解，一旦已知「標準」CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多肽含量，則其可重複用作用於比較之標準。因此，在另一實施例中，本發明係關於一種用於分析及/或偵測生物樣品中之CD96及/或TIGIT蛋白質含量(例如人類CD96及/或TIGIT蛋白質含量)的*活體外*方法，其包含利用免疫組織化學方法定性或定量地量測或估計生物樣品中CD96及/或TIGIT蛋白質(例如人類CD96及/或TIGIT蛋白質)之含量。

【0449】如本文中所使用，術語「生物樣品」係指獲自個體、細胞株、組織或潛在地表現CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之其他細胞來源的任何生物樣品。用於自動物(*例如*人類或食蟹獼猴)獲得組織活檢體及體液之方法為此項技術中熟知的。生物樣品包括外周血液單核細胞(PBMC)。

【0450】本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體可用於預後、診斷、監測及篩選應用，包括熟習此項技術者熟知及標準且基於本說明書的*活體外*及*活體內*應用。用於*活體外*評定及評估免疫系統狀態及/或免疫反應之預後、診斷、監測及篩選分析及套組可用於預測、診斷及監測以評估患者樣品，包括已知具有或疑似具有免疫系統功能障礙之患

者樣品，或關於預期或所需免疫系統反應、抗原反應或疫苗反應對患者樣品進行評估。對免疫系統狀態及/或免疫反應之評定及評估亦適用於判定患者對藥物臨床試驗或對與不同藥劑或抗體對比投與特定化學治療劑、放射性治療劑或抗體(包括其組合)的適合性。此類型之預後及診斷監測及評定已在實踐中利用針對乳癌中之HER2蛋白質之抗體(HercepTest™, Dako)進行，其中該分析亦用於針對使用Herceptin®之抗體療法評估患者。*活體內*應用包括定向細胞療法及免疫系統調節及免疫反應之放射性成像。因此，在某些實施例中，本發明係關於本發明之抗CD96抗體及/或醫藥組合物，其用作診斷劑。在某些實施例中，本發明係關於本發明之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體，及/或醫藥組合物，其用於預測、診斷及/或監測具有或疑似具有免疫系統功能障礙之個體及/或關於預期或所需免疫系統反應、抗原反應或疫苗反應對該個體進行預測、診斷及/或監測的方法中。在另一實施例中，本發明係關於本發明之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體的用途，其用於預測、診斷及/或監測具有或疑似具有免疫系統功能障礙之個體及/或關於預期或所需免疫系統反應、抗原反應或疫苗反應藉由分析及/或偵測*活體外*個體的生物樣品中之人類CD96及/或TIGIT蛋白質含量對該個

體進行預測、診斷及/或監測。

【0451】在某些實施例中，抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體可用於活檢體樣品之免疫組織化學中。在某些實施例中，該方法為*活體外*方法。在另一實施例中，抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體可用於偵測CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之含量，或在其膜表面上含有CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之細胞的含量，其含量可接著與某些疾病症狀相關。本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子及經分離之抗TIGIT抗體可攜帶可偵測或功能性標記及/或可與放射性核種或可偵測標記結合。當使用螢光標記時，目前可用的此項技術中已知之顯微法及螢光活化細胞分選器分析(FACS)或兩種方法程序之組合可用於鑑別及定量特異性結合成員。本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子及經分離之抗TIGIT抗體可攜帶螢光標記或可與其結合。例示性螢光標記包括例如反應性及結合探針，*例如*胺基香豆素(Aminocoumarin)、螢光素及德克薩斯紅(Texas red)、

Alexa Fluor染料、Cy染料及DyLight染料。抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體可攜帶放射性標記或放射性核種或可與其結合，該放射性標記或放射性核種諸如同位素^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{51}Cr、^{57}Co、^{58}Co、^{59}Fe、^{67}Cu、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{117}Lu、^{121}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{198}Au、^{211}At、^{213}Bi、^{225}Ac及^{186}Re。當使用放射性標記時，目前可用的此項技術中已知之計數程序可用於鑑別及定量抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子與CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，或經分離之抗TIGIT抗體與TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的特異性結合。在其中標記為酶之情況下，偵測可藉由當前所利用的如此項技術中已知之比色、分光光度、螢光分光光度、電流測定或氣體定量技術中之任一者來實現。此可藉由在允許在抗CD96及/或抗TIGIT多特異性分子與CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之間，或在抗TIGIT抗體與TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之間形成複合物的條件下使樣品或對照樣品與抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體接觸來達成。在樣品及對照中偵測及比較抗CD96及/或抗TIGIT多

特異性分子與CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，或抗TIGIT抗體與TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之間形成的任何複合物。鑒於本文所描述之多特異性分子對CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，及本文所描述之抗TIGIT抗體對TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的特異性結合，多特異性分子可用於特異性偵測在細胞之表面上表現的CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，且抗TIGIT抗體可用於特異性偵測TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)。本文所描述之抗CD96及/或抗TIGIT多特異性分子亦可用於經由免疫親和力純化來純化CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)。本文所描述之抗TIGIT抗體亦可用於經由免疫親和力純化來純化TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)。本文亦包括可以測試套組、套組或分裝部分之套組形式製備的分析系統，其用於定量分析例如CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)，或CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)/CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)配位體複合物及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)/TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)配位體複合物的存在程度。系統、測試套組、套組或分裝部分之套組可包含經標記之組分(*例如*經標記之抗體)及一或

多種額外免疫化學試劑。

5.5 聚核苷酸、載體及產生多特異性分子及抗體之方法

【0452】在另一態樣中，本文提供聚核苷酸，其包含編碼特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗原的本文所描述之多特異性分子或抗體，或其部分或其片段(*例如*VL及/或VH；及輕鏈及/或重鏈)的核苷酸序列，以及載體，*例如*包含此類用於在宿主細胞(*例如大腸桿菌*及哺乳動物細胞)中重組表現之聚核苷酸的載體。本文提供聚核苷酸，其包含編碼本文所提供之抗體中之任一者之重鏈及/或輕鏈的核苷酸序列，以及包含此類聚核苷酸序列之載體，*例如*用於其在宿主細胞(*例如*哺乳動物細胞)中有效表現的表現載體。

【0453】如本文中所使用，「經分離之」聚核苷酸或核酸分子為與存在於核酸分子天然來源中(*例如*在小鼠或人類中)之其他核酸分子分離的聚核苷酸或核酸分子。此外，「經分離之」核酸分子(諸如cDNA分子)可在藉由重組技術產生時實質上不含其他細胞材料或培養基，或在化學合成時實質上不含化學前驅物或其他化學物質。舉例而言，措辭「實質上不含」包括具有小於約15%、10%、5%、2%、1%、0.5%或0.1%(特定言之，小於約10%)之其他物質(*例如*細胞物質、培養基、其他核酸分子、化學前驅物及/或其他化學物質)之聚核苷酸或核酸分子的製劑。

在一特定實施例中，分離或純化編碼本文所描述之抗體之核酸分子。

【0454】在特定態樣中，本文提供聚核苷酸，其包含編碼以下的核苷酸序列：特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多肽且包含如本文所描述之胺基酸序列的多特異性分子及抗體，以及與此類多特異性分子及抗體競爭結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多肽(*例如*以劑量依賴性方式)或結合於與此類多特異性分子及抗體相同之抗原決定基的多特異性分子及抗體。

【0455】在某些態樣中，本文提供包含編碼本文所描述之多特異性分子或抗體之輕鏈或重鏈之核苷酸序列的聚核苷酸。聚核苷酸可包含編碼包含本文所描述之多特異性分子或抗體之VL FR及CDR之輕鏈的核苷酸序列(*參見例如*表1及表2)，或編碼包含本文所描述之多特異性分子或抗體之VH FR及CDR之重鏈的核苷酸序列(*參見例如*表1及表2)。在某些實施例中，聚核苷酸編碼本文所描述之多特異性分子之VH、VL、重鏈及/或輕鏈。在另一實施例中，聚核苷酸編碼本文所描述之多特異性分子之第一VH及第一VL。在另一實施例中，聚核苷酸編碼本文所描述之多特異性分子之第二VH及第二VL。在另一實施例中，聚核苷酸編碼本文所描述之多特異性分子之第一重鏈及第一輕鏈。在另一實施例中，聚核苷酸編碼本文所描述之多特異

性分子之第二重鏈及第二輕鏈。在另一實施例中，聚核苷酸編碼本文所描述之經分離之抗體的VH及/或VL，或重鏈及/或輕鏈。

【0456】本文亦提供編碼抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體的聚核苷酸，其係*例如*藉由密碼子/RNA最佳化，用異源信號序列進行替換及消除mRNA不穩定性元件來最佳化。用以產生編碼抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體或其片段(*例如*輕鏈、重鏈、VH域或VL域)之最佳化核酸以藉由在mRNA中引入密碼子變化及/或消除抑制區來重組表現的方法可藉由調適*例如*以下中所描述之最佳化方法進行：美國專利第5,965,726號；第6,174,666號；第6,291,664號；第6,414,132號；及第6,794,498號，因此，該等文獻均以全文引用之方式併入本文中。舉例而言，RNA內之潛在剪接位點及不穩定性元件(*例如*富含A/T或A/U之元件)可在不改變由核酸序列編碼之胺基酸的情況下進行突變以增加用於重組表現之RNA的穩定性。該等改變利用遺傳密碼之簡併，*例如*對相同胺基酸使用替代性密碼子。在某些實施例中，可能期望改變一或多個密碼子以編碼保守性突變，*例如*具有與原始胺基酸類似之化學結構及特性及/或功能的類似胺基酸。此類方法可使抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗

TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體或其片段的表現相對於由尚未最佳化之聚核苷酸編碼之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體的表現增加至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多。

【0457】在某些實施例中，編碼本文所描述的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體或其片段(*例如*VL域及/或VH域)的最佳化聚核苷酸序列可與具有編碼本文所描述的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體或其片段(*例如*VL域及/或VH域)之未經最佳化之聚核苷酸序列的反義(*例如互補*)聚核苷酸雜交。在特定實施例中，編碼本文所描述的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體或其片段的最佳化核苷酸序列在高嚴格度條件下與具有編碼本文所描述的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體或其片段的未經最佳化之聚核苷酸序列的反義聚核苷酸雜交。在一特定實施例中，編碼本文所描述的抗CD96(*例如*

人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體或其片段的最佳化核苷酸序列在高嚴格度、中等或較低嚴格度雜交條件下與具有編碼本文所描述的抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或經分離之抗TIGIT抗體或其片段的未經最佳化之核苷酸序列的反義聚核苷酸雜交。已描述關於雜交條件之資訊，*參見例如*美國專利申請公開案第US 2005/0048549號(*例如*第72-73段)，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0458】可藉由此項技術中已知之任何方法獲得聚核苷酸，及所判定之聚核苷酸之核苷酸序列。編碼本文所描述之多特異性分子及抗體(*例如*描述於表1及表2中之多特異性分子及抗體)以及此等多特異性分子及抗體之經修飾型式的核苷酸序列可使用此項技術中熟知之方法判定，*亦即*已知編碼特定胺基酸之核苷酸密碼子係以產生編碼多特異性分子或抗體之核酸的方式組裝。此類編碼多特異性分子或抗體之聚核苷酸可由化學合成之寡核苷酸組裝(*例如*如Kutmeier G等人,(1994), BioTechniques 17: 242-6中所描述，其以全文引用之方式併入本文中)，簡言之，此涉及合成含有編碼多特異性分子或抗體之序列部分的重疊寡核苷酸，黏合及接合彼等寡核苷酸且接著藉由PCR擴增接合之寡核苷酸。

【0459】替代地，編碼本文所描述之多特異性分子或

本文所描述之抗體的抗原結合區之聚核苷酸可由來自適合來源(*例如*融合瘤)之核酸，使用此項技術中熟知之方法(*例如*PCR及其他分子選殖方法)產生。舉例而言，使用可與已知序列之3'端及5'端雜交之合成引物的PCR擴增可使用自產生所關注抗體之融合瘤細胞獲得的基因體DNA進行。此類PCR擴增方法可用於獲得包含編碼多特異性分子或抗體之輕鏈及/或重鏈之序列的核酸。此類PCR擴增方法可用於獲得包含編碼多特異性分子或抗體之可變輕鏈區及/或可變重鏈區之序列的核酸。經擴增核酸可選殖至載體中以用於在宿主細胞中表現及用於進一步選殖。

【0460】若含有編碼特定抗原結合區或抗體之核酸的純系不可獲得，但已知抗原結合區或抗體分子之序列，則編碼免疫球蛋白之核酸可經化學合成，或藉由使用可與序列之3'端及5'端雜交之合成引物的PCR擴增或藉由使用對特定基因序列具有特異性之寡核苷酸探針選殖以鑑別*例如*來自編碼該抗體之cDNA文庫的cDNA純系而自適合的來源(*例如*抗體cDNA文庫，或由表現該抗體之任何組織或細胞(諸如經選擇以表現本文所描述之抗體的融合瘤細胞)產生之cDNA文庫，或自該等組織或細胞分離之核酸(較佳為聚A+ RNA))獲得。可隨後使用此項技術中熟知之任何方法將由PCR產生之經擴增核酸選殖至可複製選殖載體中。

【0461】編碼本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或其抗原結合片段，或經分離之抗

TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體的DNA可容易地分離且使用習知程序(*例如*，藉由使用能夠特異性結合於編碼抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)抗原結合區、抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗原結合區或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體之重鏈及輕鏈的基因之寡核苷酸探針)定序。融合瘤細胞可充當此類DNA之來源。在分離後，可將DNA置放於表現載體中，其隨後轉染至宿主細胞，諸如*大腸桿菌*細胞、猿猴COS細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞(*例如*來自CHO GSSystem™(Lonza)之CHO細胞)或不另外產生免疫球蛋白之骨髓瘤細胞中，以獲得抗CD96及/或抗TIGIT多特異性分子或抗TIGIT抗體在重組宿主細胞中之合成。

【0462】為了產生完全抗體或抗原結合區，包括VH或VL核苷酸序列、限制位點及保護該限制位點之側接序列的PCR引物可用於使scFv純系中之VH或VL序列擴增。利用熟習此項技術者已知之選殖技術，可將經PCR擴增之VH域選殖至表現重鏈恆定區(*例如*人類γ 1或人類γ 4恆定區)之載體中，且可將經PCR擴增之VL域選殖至表現輕鏈恆定區(*例如*人類κ或λ恆定區)之載體中。在某些實施例中，用於表現VH或VL域之載體包含EF-1α啟動子、分泌信號、用於可變區之選殖位點、恆定區及諸如新黴素之選擇標記物。亦可將VH及VL域選殖至一個表現必需恆定區之載體中。隨後使用熟習此項技術者已知之技術將重鏈轉化載體及輕鏈轉化載體共轉染至細胞株中以產生表現全長抗

體，*例如*IgG之穩定或短暫細胞株。

【0463】DNA亦可例如藉由用人類重鏈及輕鏈恆定區之編碼序列取代鼠類序列，或藉由將全部或一部分用於非免疫球蛋白多肽之編碼序列共價接合至免疫球蛋白編碼序列來修飾。

【0464】亦提供在高嚴格度、中等或較低嚴格度雜交條件下與編碼本文所描述之抗體的聚核苷酸雜交之聚核苷酸。在特定實施例中，本文所描述之聚核苷酸在高嚴格度、中等或較低嚴格度雜交條件下與編碼本文所提供之VH域及/或VL域之聚核苷酸雜交。

【0465】雜交條件已在此項技術中描述且為熟習此項技術者所已知。舉例而言，在嚴格條件下之雜交可涉及在約45℃下於6×氯化鈉/檸檬酸鈉(SSC)中與濾膜結合DNA雜交，隨後在約50至65℃下於0.2×SSC/0.1% SDS中進行一或多次洗滌；在高度嚴格條件下之雜交可涉及在約45℃下於6×SSC中與濾膜結合核酸雜交，隨後在約68℃下於0.1×SSC/0.2% SDS中進行一或多次洗滌。在其他嚴格雜交條件下之雜交為熟習此項技術者所已知且已描述，*參見*例如Ausubel FM等人編,(1989) Current Protocols in Molecular Biology, 第I卷, Green Publishing Associates, Inc.及John Wiley & Sons, Inc., New York, 第6.3.1-6.3.6頁及第2.10.3頁,其以全文引用之方式併入本文中。

【0466】在某些態樣中，本文提供表現(*例如*重組表現)特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及

/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之本文所描述之多特異性分子或其抗原結合區的細胞(*例如*宿主細胞)、表現(*例如*重組表現)特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之本文所描述之抗體的細胞(*例如*宿主細胞)，以及相關聚核苷酸及表現載體。本文提供載體(*例如*表現載體)，其包含用於在宿主細胞中(較佳在哺乳動物細胞(*例如*CHO細胞)中)重組表現之聚核苷酸，該等聚核苷酸包含編碼抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或其抗原結合區，及抗TIGIT抗體或其片段的核苷酸序列。本文亦提供宿主細胞，其包含此類載體以用於重組表現本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子及抗TIGIT抗體(*例如*人類或人類化抗體)。在一特定態樣中，本文提供用於產生本文所描述之多特異性分子或抗體的方法，其包含表現多特異性分子或其抗原結合區，或來自宿主細胞之抗體。

【0467】重組表現特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的本文所描述之多特異性分子或其抗原結合區，或抗體(*例如*全長抗原結合區或抗體或本文所描述之抗體的重鏈及/或輕鏈)一般涉及構築含有編碼多特異性分子或其抗原結合區，或抗體之聚核苷酸的表現載體。在已獲得編碼本文所描述的多特異性分子或其抗原結合區，或抗體分

子、多特異性分子或抗體之重鏈及/或輕鏈，或其片段(*例如*重鏈及/或輕鏈可變區)的聚核苷酸後，用於產生多特異性分子或其抗原結合區，或抗體分子之載體可藉由重組DNA技術使用此項技術中熟知之技術產生。因此，本文描述藉由表現含有多特異性分子或其抗原結合區，或抗體或抗體片段(*例如*輕鏈或重鏈)編碼核苷酸序列之聚核苷酸來製備蛋白質的方法。熟習此項技術者熟知之方法可用於構築含有多特異性分子或其抗原結合區，或抗體或抗體片段(*例如*輕鏈或重鏈)編碼序列以及適當轉錄及轉譯控制信號之表現載體。此等方法包括例如*活體外*重組DNA技術、合成技術及*活體內*基因重組。亦提供可複製載體，其包含可操作地連接至啟動子之編碼多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之抗體分子、抗體之重鏈或輕鏈、抗體或其片段之重鏈或輕鏈可變區，或重鏈或輕鏈CDR的核苷酸序列。此類載體可例如包括編碼多特異性分子或抗體分子之恆定區的核苷酸序列(*參見例如*國際公開案第WO 86/05807號及第WO 89/01036號；及美國專利第5,122,464號，該等文獻以全文引用之方式併入本文中)且多特異性分子或抗體之可變區可選殖至此類載體中用於表現完整重鏈、完整輕鏈，或完整重鏈及輕鏈兩者。

【0468】在某些實施例中，載體包含編碼本文所描述之多特異性分子之VH、VL、重鏈及/或輕鏈的聚核苷酸。在另一實施例中，載體包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一VH及第一VL的聚核苷酸。在另一實施例中，載

體包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二VH及第二VL的聚核苷酸。在另一實施例中，載體包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一重鏈及第一輕鏈的聚核苷酸。在另一實施例中，載體包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二重鏈及第二輕鏈的聚核苷酸。在另一實施例中，載體包含編碼本文所描述之經分離之抗體之VH及/或VL或重鏈及/或輕鏈的聚核苷酸。

【0469】表現載體可藉由習知技術轉移至細胞(*例如*宿主細胞)，且所得細胞可接著藉由習知技術培養以產生多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之抗體或其片段。因此，本文提供含有聚核苷酸之宿主細胞，該聚核苷酸編碼多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之抗體或其片段，或其重鏈或輕鏈，或其片段，或本文所描述之單鏈抗體，該聚核苷酸可操作地連接至啟動子用於在宿主細胞中表現此類序列。

【0470】在某些實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之多特異性分子之VH、VL、重鏈及/或輕鏈的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一VH及第一VL的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二VH及第二VL的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一重鏈及第一輕鏈的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二重鏈及第二輕鏈的聚核苷

酸。在另一實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之經分離之抗體之VH及/或VL或重鏈及/或輕鏈的聚核苷酸。

【0471】在某些實施例中，宿主細胞包含載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之VH、VL、重鏈及/或輕鏈的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一VH及第一VL的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二VH及第二VL的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一重鏈及第一輕鏈的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二重鏈及第二輕鏈的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含載體，其包含編碼本文所描述之經分離之抗體之VH及/或VL或重鏈及/或輕鏈的聚核苷酸。

【0472】在某些實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之VH及VL的第一聚核苷酸，及編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之VH及VL的第二聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含：第一載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之VH及VL的第一聚核苷酸；及第二載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之VH及VL的第二聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一

抗原結合區之VH的第一聚核苷酸，及編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之VL的第二聚核苷酸、編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之VH的第三聚核苷酸，及編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含：第一載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之VH的第一聚核苷酸；及第二載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之VL的第二聚核苷酸；第三載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之VH的第三聚核苷酸；及第四載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸。

【0473】在某些實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之重鏈及輕鏈的第一聚核苷酸，及編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之重鏈及輕鏈的第二聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含：第一載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之重鏈及輕鏈的第一聚核苷酸；及第二載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之重鏈及輕鏈的第二聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之重鏈的第一聚核苷酸，及編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之輕鏈的第二聚核苷酸、編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合

區之重鏈的第三聚核苷酸，及編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之輕鏈的第四聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含：第一載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之重鏈的第一聚核苷酸；及第二載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之輕鏈的第二聚核苷酸；第三載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之重鏈的第三聚核苷酸；及第四載體，其包含編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之輕鏈的第四聚核苷酸。

【0474】在某些實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之經分離之抗體之VH及VL的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含載體，其包含編碼本文所描述之經分離之抗體之VH及VL的聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含編碼本文所描述之經分離之抗體之VH的第一聚核苷酸，及編碼本文所描述之經分離之抗體之VL的第二聚核苷酸。在另一實施例中，宿主細胞包含：第一載體，其包含編碼本文所描述之經分離之抗體之VH的第一聚核苷酸；及第二載體，其包含編碼本文所描述之經分離之抗體之VL的第二聚核苷酸。

【0475】在特定實施例中，重鏈/重鏈可變區由與第二細胞之輕鏈/輕鏈可變區締合之第一細胞表現以形成本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子

或其抗原結合區，或本文所描述之抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體。在某些實施例中，本文提供宿主細胞群體，其包含此類第一宿主細胞及此類第二宿主細胞。

【0476】在某些實施例中，本文提供載體群體，其包含：第一載體，其包含編碼本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體之輕鏈/輕鏈可變區的聚核苷酸；及第二載體，其包含編碼本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體之重鏈/重鏈可變區的聚核苷酸。

【0477】多種宿主表現載體系統可用以表現本文所描述之多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之抗體分子(*參見例如*美國專利第5,807,715號，其以全文引用之方式併入本文中)。此類宿主表現系統表示可產生且隨後純化所關注之編碼序列的媒劑，且亦表示可在用適當核苷酸編碼序列轉型或轉染時*原位*表現本文所描述之多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之抗體分子的細胞。此等系統包括但不限於微生物，諸如用*例如*含有多特異性分子或其抗原結合區之編碼序列，或抗體編碼序列的重組

噬菌體DNA、質體DNA或黏質體DNA表現載體轉型之細菌(*例如大腸桿菌*及枯草芽孢桿菌(*B. subtilis*))；用*例如*含有抗體編碼序列之重組酵母表現載體轉型的酵母(*例如*酵母菌(*Saccharomyces*)及畢赤酵母(*Pichia*))；用*例如*含有多特異性分子或其抗原結合區之編碼序列，或抗體編碼序列之重組病毒表現載體(*例如*桿狀病毒)感染的昆蟲細胞系統；用*例如*重組病毒表現載體(*例如*花椰菜嵌紋病毒，CaMV；菸草嵌紋病毒，TMV)感染或用*例如*含有多特異性分子或其抗原結合區之編碼序列，或抗體編碼序列之重組質體表現載體(*例如*Ti質體)轉型的植物細胞系統(*例如*綠藻，諸如萊茵衣藻(*Chlamydomonas reinhardtii*))；或具有*例如*含有來源於哺乳動物細胞之基因體之啟動子(*例如*金屬硫蛋白啟動子)或來源於哺乳動物病毒之啟動子(*例如*腺病毒晚期啟動子；痘瘡病毒7.5K啟動子)的重組表現構築體之哺乳動物細胞系統(*例如*，COS(*例如*COS1或COS)、CHO、BHK、MDCK、HEK 293、NS0、PER.C6、VERO、CRL7O3O、HsS78Bst、HeLa及NIH 3T3、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20及BMT10細胞)。在一特定實施例中，用於表現本文所描述之抗體的細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，例如來自CHO GS System™(Lonza)之CHO細胞。在某些實施例中，多特異性分子或其抗原結合區或由CHO細胞產生之抗體的重鏈及/或輕鏈可具有經焦麩胺酸置換之N端麩醯胺酸或麩胺酸殘基。在某些實施例中，用於表現本文所描述之抗體之細胞

為人類細胞，*例如*人類細胞株。在一特定實施例中，哺乳動物表現載體為pOptiVEC™或pcDNA3.3。在某些實施例中，尤其用於表現完全重組抗體分子之細菌細胞(諸如*大腸桿菌*)或真核細胞(*例如*哺乳動物細胞)用於表現重組抗體分子。舉例而言，與諸如來自人類巨細胞病毒之主要中間早期基因啟動子元件的載體結合之哺乳動物細胞(諸如CHO細胞)為抗體之有效表現系統(Foecking MK及Hofstetter H(1986) Gene 45: 101-5；及Cockett MI等人，(1990) Biotechnology 8(7): 662-7，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中)。在某些實施例中，本文所描述之多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之抗體係由CHO細胞或NS0細胞產生。在一特定實施例中，表現編碼本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體的核苷酸序列係藉由組成型啟動子、誘導型啟動子或組織特異性啟動子調節。

【0478】在細菌系統中，多種表現載體可有利地視所表現之多特異性分子或抗體分子的預期用途而選擇。舉例而言，當為了產生多特異性分子或抗體分子之醫藥組合物而產生大量此類多特異性分子或抗體時，可能需要導引高含量的容易純化之融合蛋白產物之表現的載體。此類載體包括但不限於*大腸桿菌*表現載體pUR278(Ruether U及

Mueller-Hill B(1983) EMBO J 2: 1791-1794)，其中編碼序列可個別地接合至與lac Z編碼區同框之載體中以使得產生融合蛋白；pIN載體(Inouye S及Inouye M(1985) Nuc Acids Res 13: 3101-3109；Van Heeke G及Schuster SM(1989) J Biol Chem 24: 5503-5509)；及其類似者，該等文獻均以全文引用之方式併入本文中。舉例而言，pGEX載體亦可用於將外源多肽表現為具有麩胱甘肽5-轉移酶(GST)之融合蛋白。一般而言，此類融合蛋白為可溶的，且可藉由吸附及結合於基質麩胱甘肽瓊脂糖珠粒，繼而在游離麩胱甘肽之存在下溶離而容易地自溶解細胞純化。pGEX載體經設計以包括凝血酶或因子Xa蛋白酶裂解位點，使得可自GST部分釋放經選殖之目標基因產物。

【0479】在昆蟲系統中，舉例而言，苜蓿銀紋夜蛾(*Autographa californica*)核型多角體病毒(AcNPV)可用作表現外源基因之載體。病毒在草地貪夜蛾(*Spodopterafrugiperda*)細胞中生長。可將編碼序列個別地選殖至病毒之非必需區(例如多角體蛋白基因)中，且置於AcNPV啟動子(例如多角體蛋白啟動子)之控制下。

【0480】在哺乳動物宿主細胞中，可利用多種基於病毒之表現系統。在腺病毒用作表現載體之情況下，所關注之編碼序列可接合至腺病毒轉錄/轉譯控制複合物，*例如*晚期啟動子及三聯前導序列。此嵌合基因可隨後藉由*活體外*或*活體內*重組而插入於腺病毒基因體中。插入於病毒基因體之非必需區(*例如*區域E1或E3)中將產生在所感染宿主

中可存活且能夠表現分子之重組病毒(*例如參見*Logan J及Shenk T(1984) PNAS 81(12): 3655-9，其以全文引用之方式併入本文中)。為高效轉譯所插入之編碼序列，亦可需要特定起始信號。此等信號包括ATG起始密碼子及相鄰序列。此外，起始密碼子必須與所需編碼序列之閱讀框架同相，以確保完整插入物之轉譯。此等外源性轉譯控制信號及起始密碼子可具有多種來源，天然及合成兩者。表現效率可藉由夾雜適當轉錄強化子元件、轉錄終止子等增強(*參見例如*Bitter G等人,(1987) Methods Enzymol. 153: 516-544，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0481】另外，可選擇調節插入序列之表現或以所需特定方式修飾及處理基因產物的宿主細胞品系。蛋白質產物之此類修飾(糖基化)及處理(*例如*裂解)對於該蛋白質之功能可為至關重要的。不同宿主細胞具有蛋白質及基因產物之轉譯後處理及修飾的特徵及特定機制。可選擇適合細胞株或宿主系統以確保所表現之外源蛋白質之正確修飾及處理。為此目的，可使用具有恰當處理初級轉錄物、基因產物之醣基化及磷酸化的細胞機制之真核宿主細胞。此類哺乳動物宿主細胞包括但不限於CHO、VERO、BHK、Hela、MDCK、HEK 293、NIH 3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT2O及T47D、NS0(一種不內源性產生任何免疫球蛋白鏈之鼠類骨髓瘤細胞株)、CRL7O3O、COS(*例如*COS1或COS)、PER.C6、VERO、HsS78Bst、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、

BSC40、YB/20、BMT10及HsS78Bst細胞。在某些實施例中，在諸如CHO細胞之哺乳動物細胞中產生本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體。

【0482】在一特定實施例中，本文所描述之多特異性分子或抗體具有減少之海藻糖含量或無海藻糖含量。可使用熟習此項技術者已知之技術產生此類多特異性分子或抗體。舉例而言，可在缺乏或不具有海藻糖基化之能力之細胞中表現多特異性分子或其抗原結合區，或抗體。在一特定實例中，基因剔除α1,6-海藻糖基轉移酶之兩個對偶基因的細胞株可用於產生多特異性分子或其抗原結合區，或海藻糖含量減少之抗體。Potelligent®系統(Lonza)為可用於產生海藻糖含量減少之抗體的此類系統之實例。

【0483】為長期高產率產生重組蛋白，可產生穩定表現細胞。舉例而言，可工程改造穩定表現本文所描述之抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或其抗原結合區，或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體之細胞株。在特定實施例中，本文所提供之細胞穩定表現締合以形成本文所描述之抗原結合區或抗體的輕鏈/輕鏈可變區及重鏈/重鏈可變區。

【0484】在某些態樣中，宿主細胞可用藉由適當表現控制元件(*例如*啟動子、增強子、序列、轉錄終止子、聚

腺苷酸化位點等)控制之DNA，及可選標記物轉型，而非使用含有病毒複製起點之表現載體。在引入外源DNA/聚核苷酸後，可使經工程改造之細胞在豐富培養基(enriched media)中生長1至2天，且隨後交換至選擇性培養基中。重組質體中之可選標記物賦予選擇抗性，且允許細胞將質體穩定地整合至其染色體中且生長以形成變異區(foci)，該變異區繼而可選殖及擴增至細胞株中。此方法可宜用於工程改造表現抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)或其片段的細胞株。此類經工程改造之細胞株可尤其適用於篩選及評估與多特異性分子或抗體分子直接或間接相互作用之組合物。

【0485】可使用多種選擇系統，包括但不限於分別處於tk細胞、hgprt細胞或aprt細胞中之單純疱疹病毒(herpes simplex virus)胸苷激酶(Wigler M等人,(1977) Cell 11(1): 223-32)、次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶(Szybalska EH及Szybalski W(1962) PNAS 48(12): 2026-2034)及腺嘌呤磷酸核糖基轉移酶(Lowy I等人,(1980) Cell 22(3): 817-23)基因，該等文獻均以全文引用之方式併入本文中。另外，抗代謝物抗性可用作選擇以下基因之基礎：賦予甲胺喋呤抗性之*dhfr*(Wigler M等人,(1980) PNAS 77(6): 3567-70；O'Hare K等人,(1981) PNAS 78: 1527-31)；賦予黴酚酸抗性之*gpt*(Mulligan RC及Berg P(1981) PNAS 78(4): 2072-6)；

賦予胺基醣苷G-418抗性之neo(Wu GY及Wu CH(1991) Biotherapy 3: 87-95；Tolstoshev P(1993) Ann Rev Pharmacol Toxicol 32: 573-596；Mulligan RC(1993) Science 260: 926-932；及Morgan RA及Anderson WF(1993) Ann Rev Biochem 62: 191-217；Nabel GJ及Felgner PL(1993) Trends Biotechnol 11(5): 211-5)；以及賦予濕黴素抗性之*hygro*(Santerre RF等人,(1984) Gene 30(1-3): 147-56)，該等文獻均以全文引用之方式併入本文中。重組DNA技術領域中通常已知之方法可常規地應用於選擇所要之重組純系，且此類方法描述於例如以下中：Ausubel FM等人(編), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY(1993)；Kriegler M, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)；及Dracopoli NC等人(編), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY(1994)之第12及13章；Colbère-Garapin F等人,(1981) J Mol Biol 150: 1-14，該等文獻均以全文引用之方式併入本文中。

【0486】多特異性分子或其抗原結合區，或抗體分子之表現量可藉由載體擴增增加(關於綜述，參見Bebbington CR及Hentschel CCG, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, 第3卷(Academic Press, New York, 1987)，其以全文引用之方式併入本文中)。當載體系統中之標記物可擴增時，存在於宿主細胞之培養物

中之抑制劑的含量增加將使標記基因複本之數目增加。由於擴增區與所關注基因締合，因此蛋白質之產生亦將增加(Crouse GF等人,(1983) Mol Cell Biol 3: 257-66，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0487】宿主細胞可用兩種或更多種本文所描述之表現載體共轉染，第一載體編碼重鏈衍生之多肽且第二載體編碼輕鏈衍生之多肽。兩種載體可含有相同之可選標記物，其使得能夠等量表現重鏈及輕鏈多肽。宿主細胞可用不同量之兩種或更多種表現載體共轉染。舉例而言，宿主細胞可以以下第一表現載體與第二表現載體之比率中的任一者進行轉染：約1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:12、1:15、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:45或1:50。

【0488】替代地，可使用編碼且能夠表現重鏈及輕鏈多肽兩者之單一載體。在此類情形下，應將輕鏈置放在重鏈之前以避免有毒游離重鏈過量(Proudfoot NJ(1986) Nature 322: 562-565；及Köhler G(1980) PNAS 77: 2197-2199，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中)。重鏈及輕鏈之編碼序列可包含cDNA或基因體DNA。表現載體可為單順反子或多順反子。多順反子核酸構築體可編碼2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多個基因/核苷酸序列，或介於2-5、5-10或10-20個範圍內之基因/核苷酸序列。舉例而言，雙順反子核酸構築體可按以下次序包含啟動子、第一基因(*例如*本文所描述之抗體的重鏈)及第二基

因及(*例如*本文所描述之抗體的輕鏈)。在此類表現載體中，兩種基因之轉錄均可由啟動子驅動，而來自第一基因之mRNA的轉譯可藉由帽依賴性掃描機制進行，且來自第二基因之mRNA的轉譯可藉由非帽依賴性機制(*例如*藉由IRES)進行。

【0489】一旦已藉由重組表現產生多特異性分子或其抗原結合區或本文所描述之抗體分子，其可藉由此項技術中已知用於純化免疫球蛋白分子之任何方法，例如藉由層析(*例如*離子交換、親和力，特定言之藉由蛋白質A之後的特定抗原之親和力，及篩分管柱層析)、離心、差別性溶解度或藉由用於純化蛋白質之任何其他標準技術來純化。此外，本文所描述之多特異性分子及抗體可與本文中所描述或此項技術中另外已知之異源多肽序列融合以促進純化。

【0490】在特定實施例中，分離或純化本文所描述之多特異性分子或其抗原結合區，或本文所描述之抗體。在某些實施例中，經分離之抗體為實質上不含具有與經分離之抗體不同之抗原特異性的其他抗體之抗體。舉例而言，在某些實施例中，本文所描述之抗體的製劑實質上不含細胞材料及/或化學前驅物。措辭「實質上不含細胞材料」包括抗體與自其中分離或重組產生該抗體之細胞的細胞組分分離的抗體製劑。因此，實質上不含細胞材料之抗體包括具有小於約30%、20%、10%、5%、2%、1%、0.5%或0.1%(以乾重計)之異源蛋白質(在本文中亦稱為「污染蛋白

質」)之抗體及/或抗體之變異體，例如抗體之不同轉譯後修飾形式或抗體之其他不同型式(*例如*抗體片段)的製劑。當重組產生抗體時，其亦通常實質上不含培養基，*亦即*培養基佔蛋白質製劑體積之少於約20%、10%、2%、1%、0.5%或0.1%。當藉由化學合成產生抗體時，其通常實質上不含化學前驅物或其他化學物質，*亦即*其與參與合成該蛋白質之化學前驅物或其他化學物質分離。因此，此類抗體製劑具有少於約30%、20%、10%或5%(以乾重計)的除所關注抗體以外之化學前驅物或化合物。在一特定實施例中，分離或純化本文所描述之抗體。

【0491】抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或其抗原結合區，或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體或其片段可藉由此項技術中已知用於合成蛋白質或抗體之任何方法，例如藉由化學合成或藉由重組表現技術產生。除非另外指示，否則本文所描述之方法採用分子生物學、微生物學、基因分析、重組DNA、有機化學、生物化學、PCR、寡核苷酸合成及修飾、核酸雜交及此項技術內相關領域中的習知技術。此等技術描述於例如本文所引用之參考文獻中，且在文獻中充分解釋。*參見例如*Maniatis T等人,(1982) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press；Sambrook J等人,(1989), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第二版, Cold Spring Harbor Laboratory Press；Sambrook J等

人,(2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY；Ausubel FM等人, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons(1987年及年度更新)；Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons(1987年及年度更新) Gait(編)(1984) Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press；Eckstein(編) (1991) Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press；Birren B等人,(編) (1999) Genome Analysis: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0492】在一特定實施例中，本文所描述之多特異性分子或其抗原結合區或本文所描述之抗體係利用涉及產生，*例如*經由合成、DNA序列基因工程改造之任何手段來製備、表現、產生或分離。在某些實施例中，此類多特異性分子或其抗原結合區，或抗體包含不天然存在於*活體內*動物或哺乳動物(*例如*人類)之抗體生殖系譜系內之序列(*例如*DNA序列或胺基酸序列)。

【0493】在一個態樣中，本文提供一種製備抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或其抗原結合區，或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體之方法，其包含培養本文所描述之細胞或宿主細胞。在某些實施例中，該方法係在*活體外*進行。在某一態樣中，本文提

供一種製備抗CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)多特異性分子或其抗原結合區，或抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體之方法，其包含使用本文所描述之細胞或宿主細胞(*例如*包含編碼本文所描述之抗體之聚核苷酸的細胞或宿主細胞)表現(*例如*重組表現)多特異性分子或其抗原結合區，或抗體。在某些實施例中，該細胞為經分離之細胞。在某些實施例中，已將外源聚核苷酸引入至細胞中。在某些實施例中，該方法進一步包含純化獲自細胞或宿主細胞之多特異性分子或其抗原結合區，或抗體的步驟。

【0494】在某些實施例中，多特異性分子係藉由在使得表現聚核苷酸且產生多特異性分子之適合條件下，在細胞中表現編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之VH及VL的第一聚核苷酸，及編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之VH及VL的第二聚核苷酸來產生。在某些實施例中，多特異性分子係藉由在使得表現聚核苷酸且產生多特異性分子之適合條件下，在細胞中表現編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之重鏈及輕鏈的第一聚核苷酸，及編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之重鏈及輕鏈的第二聚核苷酸來產生。

【0495】在某些實施例中，多特異性分子係藉由在使得表現聚核苷酸且產生多特異性分子之適合條件下，在細胞中表現編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合

區之VH的第一聚核苷酸、編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之VL的第二聚核苷酸、編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之VH的第三聚核苷酸，及編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸來產生。在某些實施例中，多特異性分子係藉由在使得表現聚核苷酸且產生多特異性分子之適合條件下，在細胞中表現編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之重鏈的第一聚核苷酸、編碼本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區之輕鏈的第二聚核苷酸、編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之重鏈的第三聚核苷酸，及編碼本文所描述之多特異性分子之第二抗原結合區之輕鏈的第四聚核苷酸來產生。

【0496】在某些實施例中，多特異性分子係藉由在使得產生多特異性分子之條件下使本文所描述之多特異性分子之第一抗原結合區及第二抗原結合區接觸來產生。舉例而言，在某些實施例中，多特異性分子係藉由在藉此產生第一抗原結合區之條件下在第一細胞中表現編碼本文所描述之多特異性分子的第一抗原結合區之VH及VL的第一聚核苷酸，且在藉此產生第二抗原結合區之條件下在第二細胞中表現編碼本文所描述之多特異性分子的第二抗原結合區之VH及VL的第二聚核苷酸，且在使得產生多特異性分子之適合條件下使第一及第二抗原結合區接觸來產生。替代地，在某些實施例中，多特異性分子係藉由在藉此產生第一抗原結合區之條件下，在第一細胞中表現編碼本文所

描述之多特異性分子的第一抗原結合區之VH的第一聚核苷酸及編碼本文所描述之多特異性分子的第一抗原結合區之VL的第二聚核苷酸，且在藉此產生第二抗原結合區之條件下，在第二細胞中表現編碼本文所描述之多特異性分子的第二抗原結合區之VH的第三聚核苷酸及編碼本文所描述之多特異性分子的第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸，且在使得產生多特異性分子之適合條件下，使第一及第二抗原結合區接觸來產生。用於使第一及第二抗原結合區接觸以產生多特異性分子之適合方法及條件包括(但不限於)WO2011/131746、WO2011/147986、WO2008/119353及WO2013/060867以及Labrijn AF等人，(2013) PNAS 110(13): 5145-5150中所描述之彼等方法及條件，該等文獻各自以全文引用的方式併入本文中。

【0497】在某些實施例中，經分離之抗體係藉由在使得表現聚核苷酸且產生抗體之適合條件下，在細胞中表現編碼本文所描述之抗體之VH及VL的聚核苷酸來產生。在另一實施例中，經分離之抗體係藉由在使得表現聚核苷酸且產生抗體之適合條件下，在細胞中表現編碼本文所描述之抗體之重鏈及輕鏈的聚核苷酸來產生。在某些實施例中，經分離之抗體係藉由在使得表現聚核苷酸且產生抗體之適合條件下，在細胞中表現編碼本文所描述之抗體之VH的第一聚核苷酸及編碼本文所描述之抗體之VH的第二聚核苷酸來產生。在某些實施例中，經分離之抗體係藉由在使得表現聚核苷酸且產生抗體之適合條件下，在細胞中

表現編碼本文所描述之抗體之重鏈的第一聚核苷酸及編碼本文所描述之抗體之輕鏈的第二聚核苷酸來產生。

【0498】用於產生多株抗體之方法為此項技術中已知的(*參見*例如Short Protocols in Molecular Biology,(2002)第5版, Ausubel FM等人編, John Wiley and Sons, New York中之第11章，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0499】可使用廣泛多種此項技術中已知之技術，包括使用融合瘤、重組及噬菌體呈現技術，或其組合來製備單株抗體。舉例而言，單株抗體可使用融合瘤技術產生，該等融合瘤技術包括此項技術中已知且教示於例如以下中之技術：Harlow E及Lane D, Antibodies: A Laboratory Manual,(Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988年第2版)；Hammerling GJ等人, Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563 681(Elsevier, N.Y., 1981)，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中。如本文中所使用之術語「單株抗體」不限於經由融合瘤技術產生之抗體。舉例而言，單株抗體可自外源地表現本文所描述之抗體或其片段(例如此類抗體之輕鏈及/或重鏈)的宿主細胞以重組方式產生。

【0500】在特定實施例中，如本文中所使用，「單株抗體」為由單一細胞(*例如*產生重組抗體之融合瘤或宿主細胞)產生之抗體，其中抗體特異性結合於CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)，如*例如*藉由ELISA或此項技術中或本文所提供之實例中已知的其他抗原結合或競爭性結合

分析所測定。在某些實施例中，單株抗體可為嵌合抗體或人類化抗體。在某些實施例中，單株抗體為單價抗體或多價(*例如*二價)抗體。在某些實施例中，單株抗體為單特異性或多特異性抗體(*例如*雙特異性抗體)。舉例而言，本文所描述之單株抗體可例如藉由如Kohler G及Milstein C(1975) Nature 256: 495(其以全文引用之方式併入本文中)中所描述的融合瘤方法來製備，或可*例如*使用如本文所描述之技術而自噬菌體庫中分離。用於製備純系細胞株及由其表現之單株抗體的其他方法為此項技術中熟知的(*參見*例如Short Protocols in Molecular Biology,(2002) 第5版, Ausubel FM*等人,見上文*中之第11章)。

【0501】如本文中所使用，當抗體包含至少兩個(*例如*兩個或更多個)單價結合區，各單價結合區均能夠結合於抗原上之抗原決定基時，該抗體多價(*例如*二價)結合於該抗原。各單價結合區可結合於抗原上之相同或不同抗原決定基。

【0502】用於使用融合瘤技術產生及篩選特異性抗體之方法為此項技術中常規且熟知的。舉例而言，在融合瘤方法中，使小鼠或其他適當宿主動物(諸如綿羊、山羊、兔、大鼠、倉鼠或獼猴)免疫以引發產生或能夠產生將特異性結合於免疫所使用之蛋白質(*例如*CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96))之抗體的淋巴球。替代地，可在*活體外*對淋巴球進行免疫。接著使用適合的融合劑(諸如聚乙二醇)使淋巴球與骨髓瘤細胞融合以形成融合瘤細胞

(Goding JW(編), Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, 第59-103頁(Academic Press, 1986)，其以全文引用之方式併入本文中)。另外，RIMMS(重複免疫多個位點)技術可用於對動物進行免疫(Kilpatrick KE等人,(1997) Hybridoma 16:381-9，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0503】在某些實施例中，可用抗原(*例如*CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96))對小鼠(或其他動物，諸如大鼠、猴、驢、豬、綿羊、倉鼠或犬)進行免疫，且一旦偵測到免疫反應，*例如*在小鼠血清中偵測到對該抗原具有特異性之抗體，則採集小鼠脾臟且分離脾細胞。隨後藉由熟知技術使脾細胞與任何適合之骨髓瘤細胞融合，例如來自可自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection；ATCC®)(Manassas, VA)獲得之細胞株SP20的細胞，以形成融合瘤。藉由限制稀釋法選擇及選殖融合瘤。在某些實施例中，採集經免疫之小鼠的淋巴結且將其與NS0骨髓瘤細胞融合。

【0504】將由此製備之融合瘤細胞接種且生長於適合培養基中，該培養基較佳含有一或多種抑制未融合之親本骨髓瘤細胞生長或存活的物質。舉例而言，若親本骨髓瘤細胞不具有酶次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶(HGPRT或HPRT)，則用於融合瘤之培養基通常將包括次黃嘌呤、胺基喋呤及胸苷(HAT培養基)，該等物質會阻止HGPRT缺陷型細胞生長。

【0505】特定實施例採用高效融合、支援所選產抗體

細胞穩定高量產生抗體且對諸如HAT培養基之培養基敏感的骨髓瘤細胞。此等骨髓瘤細胞株為鼠類骨髓瘤細胞株，諸如可自Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CA, USA獲得的NS0細胞株或來源於MOPC-21及MPC-11小鼠腫瘤之細胞株，及可自American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA獲得之SP-2或X63-Ag8.653細胞。對於人類單株抗體之產生，亦已描述人類骨髓瘤及小鼠-人類融合骨髓瘤細胞株(Kozbor D(1984) J Immunol 133: 3001-5；Brodeur等人, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, 第51-63頁(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中)。

【0506】對於針對TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之單株抗體的產生，分析其中生長融合瘤細胞之培養基。由融合瘤細胞產生之單株抗體的結合特異性係藉由此項技術中已知之方法(例如免疫沈澱)或藉由*活體外*結合分析(諸如放射免疫分析(RIA)或酶聯免疫吸附分析(ELISA))測定。

【0507】在鑑別出產生具有所要特異性、親和力及/或活性之抗體的融合瘤細胞之後，可藉由限制稀釋法程序對純系進行次選殖且藉由標準方法使其生長(Goding JW(編), Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, *見上文*)。用於此目的之適合培養基包括例如D-MEM或RPMI 1640培養基。另外，融合瘤細胞可在動物中*活體內*生長為

腹水腫瘤。

【0508】藉由習知免疫球蛋白純化程序，諸如(例如)蛋白質A-瓊脂糖、羥磷灰石層析、凝膠電泳、透析或親和層析，自培養基、腹水液或血清適當地分離由次純系分泌之單株抗體。

【0509】本文所描述之抗體包括*例如*識別TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之抗體片段，且可由熟習此項技術者已知之任何技術產生。舉例而言，本文所描述之Fab及$F(ab')_2$片段可藉由使用酶，諸如木瓜蛋白酶(用於產生Fab片段)或胃蛋白酶(用於產生$F(ab')_2$片段)對免疫球蛋白分子進行蛋白水解裂解來產生。Fab片段對應於抗體分子之兩個相同臂中之一者，且含有與重鏈之VH及CH1域配對的完整輕鏈。$F(ab')_2$片段含有抗體分子中的在鉸鏈區中由二硫鍵連接之兩個抗原結合臂。

【0510】此外，本文所描述之抗體亦可使用此項技術中已知之各種噬菌體呈現方法產生。在噬菌體呈現方法中，功能抗體域呈現於攜帶編碼其之聚核苷酸序列之噬菌體粒子的表面上。特定而言，編碼VH及VL域之DNA序列自動物cDNA庫(*例如*受影響組織之人類或鼠類cDNA庫)擴增。藉由PCR用scFv連接子將編碼VH及VL域之DNA重組在一起，且將其選殖至噬菌粒載體中。在*大腸桿菌*中使載體電穿孔，且*大腸桿菌*用輔助噬菌體感染。此等方法中所使用之噬菌體通常為絲狀噬菌體，包括fd及M13，且VH及VL域通常以重組方式與噬菌體基因III或基因VIII融合。表

現結合於特定抗原之抗原結合區之噬菌體可用抗原，*例如*經標記抗原或結合於或捕捉至固體表面或珠粒之抗原選擇或鑑別。可用於製備本文所描述之抗體的噬菌體呈現方法之實例包括以下中所揭示之彼等方法：Brinkman U等人，(1995) J Immunol Methods 182: 41-50；Ames RS等人，(1995) J Immunol Methods 184: 177-186；Kettleborough CA等人，(1994) Eur J Immunol 24: 952-958；Persic L等人，(1997) Gene 187: 9-18；Burton DR及Barbas CF(1994) Advan Immunol 57: 191-280；PCT申請案第PCT/GB91/001134號；國際公開案第WO 90/02809號、第WO 91/10737號、第WO 92/01047號、第WO 92/18619號、第WO 93/1 1236號、第WO 95/15982號、第WO 95/20401號及第WO 97/13844號；及美國專利第5,698,426號、第5,223,409號、第5,403,484號、第5,580,717號、第5,427,908號、第5,750,753號、第5,821,047號、第5,571,698號、第5,427,908號、第5,516,637號、第5,780,225號、第5,658,727號、第5,733,743號及第5,969,108號，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0511】如上述參考文獻中所描述，在噬菌體選擇後，可分離來自噬菌體之抗體編碼區且將其用於產生完全抗體(包括人類抗體)或任何其他所需抗原結合片段，且在任何所需宿主(包括哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞、酵母及細菌)中表現，*例如*如下文所描述。重組產生諸如Fab、Fab'及$F(ab')_2$片段之抗體片段的技術亦可使用此

項技術中已知之方法，諸如以下中所揭示之方法進行使用：PCT公開案第WO 92/22324號；Mullinax RL等人,(1992)BioTechniques 12(6): 864-9；Sawai H等人,(1995) Am J Reprod Immunol 34: 26-34；及Better M等人,(1988) Science 240: 1041-1043，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0512】在某些實施例中，為了產生完全抗體，包括VH或VL核苷酸序列、限制位點及保護該限制位點之側接序列的PCR引物可用於使來自模板(*例如*scFv純系)之VH或VL序列擴增。利用熟習此項技術者已知之選殖技術，可將經PCR擴增之VH域選殖至表現VH恆定區之載體中，且可將經PCR擴增之VL域選殖至表現VL恆定區(*例如*人類κ或λ恆定區)之載體中。亦可將VH及VL域選殖至一個表現必需恆定區之載體中。隨後使用熟習此項技術者已知之技術將重鏈轉化載體及輕鏈轉化載體共轉染至細胞株中以產生表現全長抗體，*例如*IgG之穩定或短暫細胞株。

【0513】嵌合抗體為其中抗體之不同部分來源於不同免疫球蛋白分子之分子。舉例而言，嵌合抗體可含有與人類抗體之恆定區融合之小鼠或大鼠單株抗體之可變區。用於產生嵌合抗體之方法為此項技術中已知的。*參見例如* Morrison SL(1985) Science 229: 1202-7；Oi VT及Morrison SL(1986) BioTechniques 4: 214-221；Gillies SD等人,(1989) J Immunol Methods 125: 191-202；及美國專利第5,807,715號、第4,816,567號、第4,816,397號及第

6,331,415號，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0514】人類化抗體能夠結合於預定抗原，且其包含實質上具有人類免疫球蛋白之胺基酸序列的構架區及實質上具有非人類免疫球蛋白(*例如*鼠類免疫球蛋白)之胺基酸序列的CDR。在某些實施例中，人類化抗體亦包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，通常人類免疫球蛋白恆定區之至少一部分。抗體亦可包括重鏈之CH1、鉸鏈、CH2、CH3及CH4區。人類化抗體可選自任何類別之免疫球蛋白，包括IgM、IgG、IgD、IgA及IgE；及任何同型，包括IgG_1、IgG_2、IgG_3及IgG_4。人類化抗體可使用此項技術中已知之多種技術產生，該等技術包括但不限於CDR移植(歐洲專利第EP 239400號；國際公開案第WO 91/09967號；及美國專利第5,225,539號、第5,530,101號及第5,585,089號)、鑲飾或表面重塑(歐洲專利第EP 592106號及第EP 519596號；Padlan EA(1991) Mol Immunol 28(4/5): 489-498；Studnicka GM等人,(1994) Prot Engineering 7(6): 805-814；及Roguska MA等人,(1994) PNAS 91: 969-973)、鏈改組(美國專利第5,565,332號)，及*例如*以下中所揭示之技術：美國專利第6,407,213號、美國專利第5,766,886號、國際公開案第WO 93/17105號；Tan P等人,(2002) J Immunol 169: 1119-25；Caldas C等人,(2000) Protein Eng. 13(5): 353-60；Morea V等人,(2000) Methods 20(3): 267-79；Baca M等人,(1997) J Biol Chem 272(16): 10678-84；Roguska MA等人,(1996) Protein Eng 9(10): 895 904；Couto

JR等人,(1995) Cancer Res. 55(23增刊): 5973s-5977s；Couto JR等人,(1995) Cancer Res 55(8): 1717-22；Sandhu JS(1994) Gene 150(2): 409-10及Pedersen JT等人,(1994) J Mol Biol 235(3): 959-73，該等文獻均以全文引用之方式併入本文中。亦參見美國申請公開案第US 2005/0042664 A1號(2005年2月24日)，其以全文引用之方式併入本文中。

【0515】已描述用於製備多特異性分子及多特異性抗體(*例如*雙特異性抗體)之方法，*參見*例如美國專利第7,951,917號；第7,183,076號；第8,227,577號；第5,837,242號；第5,989,830號；第5,869,620號；第6,132,992號及第8,586,713號，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0516】雙特異性二價抗體及其製備方法描述於例如美國專利第5,731,168號、第5,807,706號、第5,821,333號及美國申請公開案第2003/020734號及第2002/0155537號中；該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中。雙特異性四價抗體及其製備方法描述於例如國際申請公開案第WO02/096948號及第WO00/44788號中，兩者之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。一般參見國際申請公開案第WO93/17715號、第WO92/08802號、第WO91/00360號及第WO92/05793號；Tutt等人, J. Immunol. 147:60-69(1991)；美國專利第4,474,893號；第4,714,681號；第4,925,648號；第5,573,920號；及第5,601,819號；以及Kostelny等人, J. Immunol. 148:1547-1553(1992)；該等文獻各自以全

文引用之方式併入本文中。

【0517】如本文中所描述之多特異性分子或雙特異性抗體可根據如*例如*以下中所描述之DuoBody技術平台(Genmab A/S)產生：國際公開案第WO 2011/131746號、第WO 2011/147986號、第WO 2008/119353號及第WO 2013/060867號，以及Labrijn AF等人,(2013) PNAS 110(13): 5145-5150。DuoBody技術可用於將含有兩條重鏈及兩條輕鏈之第一單特異性抗體或第一抗原結合區的一半與含有兩條重鏈及兩條輕鏈之第二單特異性抗體或第二抗原結合區的一半組合。所得異二聚體含有來自第一抗體或第一抗原結合區之一條重鏈及一條輕鏈，其與來自第二抗體或第二抗原結合區之一條重鏈及一條輕鏈配對。當單特異性抗體或抗原結合區中之兩者識別不同抗原上之不同抗原決定基時，所得異二聚體為多特異性分子或雙特異性抗體。

【0518】DuoBody技術要求單特異性抗體或抗原結合區中之每一者包括在CH3域中具有單點突變之重鏈恆定區。點突變使得所得雙特異性抗體中之CH3域之間的相互作用強於單特異性抗體或抗原結合區中的任一者中之CH3域之間的相互作用。各單特異性抗體或抗原結合區中之單點突變在重鏈恆定區之CH3域中處於根據EU編號系統編號之殘基366、368、370、399、405、407或409處，如*例如*國際公開案第WO 2011/131746號中所描述。此外，相較於一種單特異性抗體或抗原結合區，單點突變位於另一種單

特異性抗體或抗原結合區中之不同殘基處。舉例而言，根據EU編號系統編號，一種單特異性抗體或抗原結合區可包含突變F405L(*亦即*，在殘基405處自苯丙胺酸突變為白胺酸)，而另一種單特異性抗體或抗原結合區可包含突變K409R(*亦即*，在殘基409處自離胺酸突變為精胺酸)。單特異性抗體或抗原結合區之重鏈恆定區可為IgG_1、IgG_2、IgG_3或IgG_4同型(*例如*人類IgG_1同型)，且由DuoBody技術產生之雙特異性抗體或多特異性分子可保留Fc介導之效應功能。

【0519】用於產生多特異性分子或雙特異性抗體之另一方法已稱為「杵-臼」策略(參見*例如*國際公開案WO2006/028936)。在此技術中藉由使形成IgG中CH3域之界面的所選擇胺基酸突變來減少Ig重鏈之錯配。在兩條重鏈直接相互作用之CH3域內之位置處，將具有小側鏈(臼)之胺基酸引入至一條重鏈之序列中且將具有大側鏈(杵)之胺基酸引入至另一條重鏈上之對應物相互作用殘基位置中。在一些實施例中，本發明之組合物具有免疫球蛋白鏈，其中CH3域已藉由使在兩種多肽之間的界面處相互作用之所選擇胺基酸突變以便優先形成雙特異性抗體來修飾。雙特異性抗體或多特異性分子可由相同子類別(*例如*IgG_1或IgG_3)或不同子類別(*例如*IgG_1及IgG_3，或IgG_3及IgG_4)之免疫球蛋白鏈構成。

【0520】結合於CD96及/或TIGIT之多特異性分子在一些情況下可含有IgG_4及IgG_1、IgG_4及IgG_2、IgG_4及

IgG_2、IgG_4及IgG_3，或IgG_1及IgG_3鏈異二聚體。此類異二聚體重鏈抗體可常規地藉由例如修飾形成人類IgG_4及IgG_1或IgG_3中CH3域之界面的所選擇胺基酸以便有利於異二聚體重鏈形成來工程改造。

【0521】在某些實施例中，與本文所描述之抗TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗體結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之相同抗原決定基的本文所描述之抗體為人類抗體。在某些實施例中，競爭性地阻斷(*例如*以劑量依賴性方式)本文所描述之抗體中之任一者結合至TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)的本文所描述之抗體為人類抗體。可使用此項技術中已知之任何方法產生人類抗體。舉例而言，可使用不能表現功能性內源性免疫球蛋白，但可表現人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠。特定言之，可將人類重鏈及輕鏈免疫球蛋白基因複合物隨機引入或藉由同源重組引入至小鼠胚胎幹細胞中。替代地，除人類重鏈及輕鏈基因以外，可將人類可變區、恆定區及多樣性區引入至小鼠胚胎幹細胞中。可在藉由同源重組引入人類免疫球蛋白基因座的情況下使小鼠重鏈及輕鏈免疫球蛋白基因單獨或同時變為非功能性的。特定言之，J_H區之同型接合缺失阻止內源性抗體產生。使經修飾之胚胎幹細胞擴增且將其顯微注射至囊胚中以產生嵌合小鼠。隨後飼養嵌合小鼠以產生表現人類抗體之同型接合後代。轉殖基因小鼠係以正常方式利用所選擇抗原，*例如*抗原(*例如*TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT))之全部

或一部分進行免疫。針對該抗原之單株抗體可使用習知融合瘤技術而自經免疫之轉殖基因小鼠獲得。轉殖基因小鼠含有之人類免疫球蛋白轉殖基因在B細胞分化期間重排，且隨後經歷類別轉換及體細胞突變。因此，使用此類技術，有可能產生治療上適用的IgG、IgA、IgM及IgE抗體。對於用於產生人類抗體之此技術的概述，*參見* Lonberg N及Huszar D(1995) Int Rev Immunol 13:65-93，其以全文引用之方式併入本文中。對於用於產生人類抗體及人類單株抗體之此技術及用於產生此類抗體之方案的詳細論述，*參見例如*國際公開案第WO 98/24893號、第WO 96/34096號及第WO 96/33735號；及美國專利第5,413,923號、第5,625,126號、第5,633,425號、第5,569,825號、第5,661,016號、第5,545,806號、第5,814,318號及第5,939,598號，其均以全文引用之方式併入本文中。能夠產生人類抗體之小鼠的實例包括Xenomouse™(Abgenix, Inc.；美國專利第6,075,181號及第6,150,184號)、HuAb-Mouse™(Mederex, Inc./Gen Pharm；美國專利第5,545,806號及第5,569, 825號)、Trans Chromo Mouse™(Kirin)及KM Mouse™(Medarex/Kirin)，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0522】特異性結合於TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)之人類抗體可藉由此項技術中已知之多種方法(包括上文所描述之噬菌體呈現方法)，使用來源於人類免疫球蛋白序列之抗體庫來製備。亦*參見*美國專利第

4,444,887號、第4,716,111號及第5,885,793號；以及國際公開案第WO 98/46645號、第WO 98/50433號、第WO 98/24893號、第WO 98/16654號、第WO 96/34096號、第WO 96/33735號及第WO 91/10741號，其均以全文引用之方式併入本文中。

【0523】在某些實施例中，可使用小鼠-人類融合瘤產生人類抗體。舉例而言，可將利用埃-巴二氏病毒(EBV)轉型之人類外周血液淋巴球與小鼠骨髓瘤細胞融合以產生分泌人類單株抗體之小鼠-人類融合瘤，且可篩選此等小鼠-人類融合瘤以判定分泌特異性結合於目標抗原(*例如*TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT))之人類單株抗體的融合瘤。此類方法為已知的且描述於此項技術中，*參見例如*Shinmoto H等人,(2004) Cytotechnology 46: 19-23；Naganawa Y等人,(2005) Human Antibodies 14: 27-31，其各自以全文引用之方式併入本文中。

5.6 套組

【0524】亦提供包含一或多種本文所描述之多特異性分子或抗體，或其醫藥組合物或綴合物的套組。在一特定實施例中，本文提供一種醫藥包或套組，其包含一或多個填充有本文所描述之醫藥組合物的成分中之一或多者，諸如一或多種本文所提供之多特異性分子或抗體的容器。在某些實施例中，套組含有本文所描述之醫藥組合物及任何預防劑或治療劑，諸如本文所描述之彼等預防劑或治療

劑。在某些實施例中，套組可含有T細胞有絲分裂原，諸如(*例如*)植物凝血素(PHA)及/或佛波醇肉豆蔻酸酯乙酸酯(phorbol myristate acetate；PMA)，或TCR複合物刺激性抗體，諸如抗CD3抗體及抗CD28抗體。視情況與此類容器相關的可為呈由管理醫藥或生物產品之製造、使用或銷售的政府機構所規定之形式的注意事項，該注意事項反映由人類投與之製造、使用或銷售機構之批准。

【0525】亦提供可用於上述方法中之套組。在某些實施例中，套組在一或多個容器中包含本文所描述之抗體，較佳多特異性分子或純化抗體。在一特定實施例中，本文所描述之套組含有實質上分離之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)抗原及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗原作為對照。在另一特定實施例中，本文所描述之套組進一步包含不與CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)抗原及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗原反應之對照抗體。在另一特定實施例中，本文所描述之套組含有一或多個用於偵測多特異性分子或抗體與CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)抗原及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗原之結合(*例如*，多特異性分子或抗體可與諸如螢光化合物、酶受質、放射性化合物或發光化合物之可偵測受質結合，或識別第一抗體之第二抗體可與可偵測受質結合)的元件。在特定實施例中，本文所提供之套組可包括重組產生或化學合成之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)抗原及/或TIGIT(*例如*人類

TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗原。套組中提供之CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)抗原及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗原亦可連接至固體支撐物。在一更特定實施例中，上述套組之偵測手段包括CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)抗原及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗原所連接之固體支撐物。此類套組亦可包括未連接的經報導子標記之抗人類抗體或抗小鼠/大鼠抗體。在此實施例中，多特異性分子或抗體與CD96(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)抗原及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗原之結合可藉由該經報導子標記之抗體的結合來偵測。在某些實施例中，本發明係關於本發明之套組的用途，其用於*活體外*分析及/或偵測生物樣品中之CD96抗原(*例如*人類CD96或食蟹獼猴CD96)及/或TIGIT(*例如*人類TIGIT或食蟹獼猴TIGIT)抗原。

6. 實例

【0526】此部分中之實例(*亦即*第6部分)係作為說明而非作為限制提供。

【0527】表5提供以下實例中所使用之各種多特異性分子及單特異性抗體的細節。

表 5. 例示性多特異性分子及單特異性抗體。

描述	抗 CD96 抗原結合區 SEQ ID NO		抗 TIGIT 抗原結合區 SEQ ID NO	
	HC	LC	HC	LC
BA123	1	2	7	9
BA125	3	4	7	9
BA127	5	6	7	9
BA128	同型對照		同型對照	
BA129	1	2	同型對照	
BA130	3	4	同型對照	
BA131	5	6	同型對照	
BA133	同型對照		7	9
BA134	抗 CD96 參考物		同型對照	
BA136	抗 CD96 參考物		7	9
BA143	47	6	N/A	N/A
BA144	46	4	N/A	N/A
BA145	45	2	N/A	N/A
BA146	同型對照		N/A	N/A
BA148	N/A	N/A	48	9
BA149	N/A	N/A	同型對照	

6.1 實例 1：抗 TIGITxCD96 多特異性分子之表徵

6.1.1 抗 TIGITxCD96 多特異性分子與經純化之人類及食蟹獼猴 CD96 蛋白質之結合

與具有 C89S 突變之人類 CD96 的經 His 標記之同功異型物 2 的結合

【0528】藉由表面電漿子共振評定多特異性分子 BA123、BA125 及 BA127 與包含 C89S 突變之人類 CD96 同功異型物 2 之全長胞外域 (ECD)(SEQ ID NO: 63) 之變異體的結合親和力。

【0529】簡言之，使用 Biacore T200 儀器進行表面電漿子共振實驗，且使用 1:1 結合模型與 Biacore T200 評估軟體計算各實驗之締合速率 (k_a)、解離速率 (k_d) 及解離常數 (K_D)。

【0530】在S系列蛋白質A感測器晶片(GE Healthcare Ltd，目錄號29-1275-56)之個別流量槽上捕捉大約2 μg/mL的稀釋於操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.05%界面活性劑P20)中之BA123、BA125及BA127，保持單個流量槽作為參考物。多特異性分子係使用30秒注射以10 μl/min之流動速率捕捉以達至約350共振單位(RU)。將具有C89S突變之人類CD96之全長同功異型物2 ECD(SEQ ID NO: 63)稀釋至0、0.41、1.23、3.7、11.1、33.3及100 nM之濃度，且以30 μl/min之流動速率流經晶片表面，具有3分鐘締合階段及10分鐘解離階段。在各循環之間利用兩次10 mM甘胺酸，pH 1.5之30秒注射使感測器晶片再生。評估感測器圖譜且使用BIAevaluation 3.0軟體之整體資料分析選項將其擬合至簡單的朗格繆爾(Langmuir)1:1相互相用模型。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估R_{max}、Chi2及Tc之參數來檢驗資料品質。結合動力學(k_a、k_d及K_D)由感測器圖譜分析判定且展示於表6中。

表6. 與具有C89S突變之人類CD96的全長同功異型物2 ECD (SEQ ID NO: 63)結合之抗TIGITxCD96多特異性分子的動力學參數。

多特異性分子	實驗#1			實驗#2			幾何平均值
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	K_D
BA123	1.58E+04	1.25E-03	7.90E-08	9.76E+03	8.30E-04	8.50E-08	81.9 nM
BA125	6.51E+05	1.81E-02	2.78E-08	4.38E+05	7.96E-03	1.82E-08	22.5 nM
BA127	5.92E+04	1.16E-03	1.96E-08	4.05E+04	7.96E-04	1.97E-08	19.6 nM

與食蟹獼猴CD96之經His標記之同功異型物2的結合

【0531】藉由表面電漿子共振評定多特異性分子

BA123、BA125及BA127與食蟹獼猴CD96同功異型物2之全長ECD(SEQ ID NO: 111)的結合親和力。

【0532】簡言之，使用Biacore T200儀器進行表面電漿子共振實驗，且使用1:1結合模型與Biacore T200評估軟體計算各實驗之締合速率(k_a)、解離速率(k_d)及解離常數(K_D)。

【0533】在S系列蛋白質A感測器晶片(GE Healthcare Ltd，目錄號29-1275-56)之個別流量槽上捕捉大約2 μg/mL的稀釋於操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.05%界面活性劑P20)中之BA123、BA125及BA127，保持單個流量槽作為參考物。多特異性分子係使用30秒注射以10 μl/min之流動速率捕捉以達至約350共振單位(RU)。將食蟹獼猴CD96之全長同功異型物2 ECD(SEQ ID NO: 111)稀釋至0、0.41、1.23、3.7、11.1、33.3及100 nM之濃度，且以30 μl/min之流動速率流經晶片表面，具有3分鐘締合階段及10分鐘解離階段。在各循環之間利用兩次10 mM甘胺酸，pH 1.5之30秒注射使感測器晶片再生。評估感測器圖譜且使用BIAevaluation 3.0軟體之整體資料分析選項將其擬合至簡單的朗格繆爾1:1相互相用模型。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估R_{max}、Chi2及Tc之參數來檢驗資料品質。結合動力學(k_a、k_d及K_D)由感測器圖譜分析判定且展示於表7中。

表 7. 與食蟹獼猴 CD96 之全長同功異型物 2 ECD (SEQ ID NO: 111)結合之抗 TIGITxCD96 多特異性分子的動力學參數。

多特異性分子	實驗#1			實驗#2			幾何平均值 K_D
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	
BA123	7.90E+04	3.79E-03	4.80E-08	7.59E+04	3.24E-03	4.27E-08	45.3 nM
BA125	無顯著結合			無顯著結合			-
BA127	無顯著結合			無顯著結合			-

6.1.2 抗 TIGITxCD96 多特異性分子與經純化之人類及食蟹獼猴 TIGIT 蛋白質之結合

與經 His 標記之人類 TIGIT 的結合

【0534】藉由表面電漿子共振評定多特異性分子 BA123、BA125 及 BA127 與人類 TIGIT 之全長 ECD(SEQ ID NO: 113)的結合親和力。

【0535】簡言之，使用 Biacore T200 儀器進行表面電漿子共振實驗，且使用 1:1 結合模型與 Biacore T200 評估軟體計算各實驗之締合速率(k_a)、解離速率(k_d)及解離常數(K_D)。

【0536】在 S 系列蛋白質 A 感測器晶片(GE Healthcare Ltd，目錄號 29-1275-56)之個別流量槽上捕捉大約 4 μg/mL 的稀釋於操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA 及 0.05% 界面活性劑 P20)中之 BA123、BA125 及 BA127，保持單個流量槽作為參考物。多特異性分子係使用 30 秒注射以 10 μl/min 之流動速率捕捉以達至約 1000 共振單位(RU)。將人類 TIGIT 之全長 ECD(SEQ ID NO: 113)稀釋至 0、0.41、1.23、3.7、11.1、33.3 及 100 nM 之濃度，且以

30 μl/min之流動速率流經晶片表面，具有3分鐘締合階段及10分鐘解離階段。在各循環之間利用兩次10 mM甘胺酸，pH 1.5之30秒注射使感測器晶片再生。評估感測器圖譜且使用BIAevaluation 3.0軟體之整體資料分析選項將其擬合至簡單的朗格繆爾1:1相互相用模型。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估R_{max}、Chi2及Tc之參數來檢驗資料品質。結合動力學(k_a、k_d及K_D)由感測器圖譜分析判定且展示於表8中。

表8. 與人類TIGIT之全長ECD (SEQ ID NO: 113)結合之抗TIGITxCD96多特異性分子的動力學參數。

多特異性分子	實驗#1			實驗#2			幾何平均值 K_D
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	
BA123	6.02E+05	4.44E-04	7.37E-10	6.60E+05	4.87E-04	7.37E-10	0.74 nM
BA125	5.86E+05	3.67E-04	6.26E-10	6.00E+05	3.99E-04	6.65E-10	0.64 nM
BA127	6.10E+05	3.56E-04	5.84E-10	6.31E+05	3.85E-04	6.11E-10	0.59 nM

與經His標記之食蟹獼猴TIGIT的結合

【0537】藉由表面電漿子共振評定多特異性分子BA123、BA125及BA127與食蟹獼猴TIGIT之全長ECD(SEQ ID NO: 114)的結合親和力。

【0538】簡言之，使用Biacore T200儀器進行表面電漿子共振實驗，且使用1:1結合模型與Biacore T200評估軟體計算各實驗之締合速率(k_a)、解離速率(k_d)及解離常數(K_D)。

【0539】在S系列蛋白質A感測器晶片(GE Healthcare Ltd，目錄號29-1275-56)之個別流量槽上捕捉大約4 μg/mL

的稀釋於操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.05%界面活性劑P20)中之BA123、BA125及BA127，保持單個流量槽作為參考物。多特異性分子係使用30秒注射以10 μl/min之流動速率捕捉以達至約350共振單位(RU)。將食蟹獼猴TIGIT之全長ECD(SEQ ID NO: 114)稀釋至0、0.41、1.23、3.7、11.1、33.3及100 nM之濃度，且以30 μl/min之流動速率流經晶片表面，具有3分鐘締合階段及10分鐘解離階段。在各循環之間利用兩次10 mM甘胺酸，pH 1.5之30秒注射使感測器晶片再生。評估感測器圖譜且使用BIAevaluation 3.0軟體之整體資料分析選項將其擬合至簡單的朗格繆爾1:1相互相用模型。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估R_{max}、Chi2及Tc之參數來檢驗資料品質。結合動力學(k_a、k_d及K_D)由感測器圖譜分析判定且展示於表9中。

表 9. 與食蟹獼猴 TIGIT 之全長 ECD (SEQ ID NO: 114)結合之抗 TIGITxCD96 多特異性分子的動力學參數。

多特異性分子	實驗#1			實驗#2			幾何平均值 K_D
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	
BA123	2.77E+05	1.32E-03	4.78E-09	3.15E+05	1.35E-03	4.27E-09	4.5 nM
BA125	2.92E+05	1.29E-03	4.43E-09	3.37E+05	1.31E-03	3.89E-09	4.2 nM
BA127	2.94E+05	1.26E-03	4.29E-09	3.48E+05	1.29E-03	3.70E-09	4.0 nM

6.2 實例2：抗CD96抗體與經純化之人類及食蟹獼猴CD96蛋白質之結合

與具有C89S突變之人類CD96的經His標記之同功異型物2的結合

【0540】藉由表面電漿子共振評定單特異性抗體

BA143、BA144及BA145與具有C89S突變之人類CD96同功異型物2之全長ECD(SEQ ID NO: 63)的結合親和力。

【0541】簡言之，使用Biacore T200儀器進行表面電漿子共振實驗，且使用1:1結合模型與Biacore T200評估軟體計算各實驗之締合速率(k_a)、解離速率(k_d)及解離常數(K_D)。

【0542】在S系列蛋白質A感測器晶片(GE Healthcare Ltd，目錄號29-1275-56)之個別流量槽上捕捉大約1 μg/mL的稀釋於操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.05%界面活性劑P20)中之BA143、BA144及BA145，保持單個流量槽作為參考物。抗體係使用30秒注射以10 μl/min之流動速率捕捉以達至約175共振單位(RU)。將具有C89S突變之人類CD96之全長同功異型物2 ECD(SEQ ID NO: 63)稀釋至0、0.41、1.23、3.7、11.1、33.3及100 nM之濃度，以30 μl/min之流動速率流經晶片表面，具有3分鐘締合階段及10分鐘解離階段。在各循環之間利用兩次10 mM甘胺酸，pH 1.5之30秒注射使感測器晶片再生。評估感測器圖譜且使用BIAevaluation 3.0軟體之整體資料分析選項將其擬合至簡單的朗格繆爾1:1相互相用模型。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估R_{max}、Chi2及Tc之參數來檢驗資料品質。結合動力學(k_a、k_d及K_D)由感測器圖譜分析判定且展示於表10中。

表 10. 與具有 C89S 突變之人類 CD96 的全長同功異型物 2 ECD (SEQ ID NO: 63)結合之抗 CD96 抗體的動力學參數。

多特異性分子	實驗#1			實驗#2			幾何平均值
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	K_D
BA143	4.40E+04	5.83E-04	1.33E-08	4.31E+04	5.72E-04	1.33E-08	13.3 nM
BA144	1.19E+05	2.95E-03	2.48E-08	1.28E+05	3.02E-03	2.36E-08	24.2 nM
BA145	1.18E+04	1.05E-03	8.91E-08	1.26E+04	9.07E-04	7.18E-08	80.0 nM

與食蟹獼猴CD96之經His標記之同功異型物2的結合

【0543】藉由表面電漿子共振評定單特異性抗體BA143、BA144及BA145與食蟹獼猴CD96同功異型物2之全長ECD(SEQ ID NO: 111)的結合親和力。

【0544】簡言之，使用Biacore T200儀器進行表面電漿子共振實驗，且使用1:1結合模型與Biacore T200評估軟體計算各實驗之締合速率(k_a)、解離速率(k_d)及解離常數(K_D)。

【0545】在S系列蛋白質A感測器晶片(GE Healthcare Ltd，目錄號29-1275-56)之個別流量槽上捕捉大約1 μg/mL的稀釋於操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.05%界面活性劑P20)中之BA143、BA144及BA145，保持單個流量槽作為參考物。抗體係使用30秒注射以10 μl/min之流動速率捕捉以達至約175共振單位(RU)。將食蟹獼猴CD96之全長同功異型物2 ECD(SEQ ID NO: 111)稀釋至0、0.41、1.23、3.7、11.1、33.3及100 nM之濃度，且以30 μl/min之流動速率流經晶片表面，具有3分鐘締合階段及10分鐘解離階段。在各循環之間利用兩次

10 mM甘胺酸，pH 1.5之30秒注射使感測器晶片再生。評估感測器圖譜且使用BIAevaluation 3.0軟體之整體資料分析選項將其擬合至簡單的朗格繆爾1:1相互相用模型。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估R_{max}、Chi2及Tc之參數來檢驗資料品質。結合動力學(k_a、k_d及K_D)由感測器圖譜分析判定且展示於表11中。

表11. 與食蟹獼猴CD96之全長同功異型物2 ECD (SEQ ID NO: 111)結合之抗CD96抗體的動力學參數。

抗體	實驗#1			實驗#2			幾何平均值 K_D
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	
BA143	無顯著結合			無顯著結合			-
BA144	無顯著結合			無顯著結合			-
BA145	6.68E+04	6.16E-03	9.23E-08	7.26E+04	5.84E-03	8.05E-08	86.2 nM

6.3 實例3：抗TIGIT抗體與經純化之人類及食蟹獼猴TIGIT蛋白質之結合

與經His標記之人類TIGIT的結合

【0546】藉由表面電漿子共振評定單特異性抗體BA148與人類TIGIT之全長ECD(SEQ ID NO: 113)的結合親和力。

【0547】簡言之，使用Biacore T200儀器進行表面電漿子共振實驗，且使用1:1結合模型與Biacore T200評估軟體計算各實驗之締合速率(k_a)、解離速率(k_d)及解離常數(K_D)。

【0548】在S系列蛋白質A感測器晶片(GE Healthcare Ltd，目錄號29-1275-56)之個別流量槽上捕捉大約2 μg/mL的稀釋於操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM

EDTA及0.05%界面活性劑P20)中之BA148，保持單個流量槽作為參考物。抗體係使用30秒注射以10 μl/min之流動速率捕捉以達至約500共振單位(RU)。將人類TIGIT之全長ECD(SEQ ID NO: 113)稀釋至0、0.41、1.23、3.7、11.1、33.3及100 nM之濃度，且以30 μl/min之流動速率流經晶片表面，具有3分鐘締合階段及10分鐘解離階段。在各循環之間利用兩次10 mM甘胺酸，pH 1.5之30秒注射使感測器晶片再生。評估感測器圖譜且使用BIAevaluation 3.0軟體之整體資料分析選項將其擬合至簡單的朗格繆爾1:1相互相用模型。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估R_{max}、Chi2及Tc之參數來檢驗資料品質。結合動力學(k_a、k_d及K_D)由感測器圖譜分析判定且展示於表12中。

表12. 與人類TIGIT之全長ECD (SEQ ID NO: 113)結合之抗TIGIT抗體的動力學參數。

抗體	實驗#1			實驗#2			幾何平均值
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	K_D
BA148	7.73E+05	4.13E-04	5.35E-10	7.70E+05	4.22E-04	5.48E-10	0.54 nM

與經His標記之食蟹獼猴TIGIT的結合

【0549】藉由表面電漿子共振評定單特異性抗體BA148與食蟹獼猴TIGIT之全長ECD(SEQ ID NO: 114)的結合親和力。

【0550】簡言之，使用Biacore T200儀器進行表面電漿子共振實驗，且使用1:1結合模型與Biacore T200評估軟體計算各實驗之締合速率(k_a)、解離速率(k_d)及解離常數(K_D)。

【0551】在S系列蛋白質A感測器晶片(GE Healthcare Ltd，目錄號29-1275-56)之個別流量槽上捕捉大約4 μg/mL的稀釋於操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.05%界面活性劑P20)中之BA148，保持單個流量槽作為參考物。抗體係使用30秒注射以10 μl/min之流動速率捕捉以達至約500共振單位(RU)。將食蟹獼猴TIGIT之全長ECD(SEQ ID NO: 114)稀釋至0、0.41、1.23、3.7、11.1、33.3及100 nM之濃度，以30 μl/min之流動速率流經晶片表面，具有3分鐘締合階段及10分鐘解離階段。在各循環之間利用兩次10 mM甘胺酸，pH 1.5之30秒注射使感測器晶片再生。評估感測器圖譜且使用BIAevaluation 3.0軟體之整體資料分析選項將其擬合至簡單的朗格繆爾1:1相互相用模型。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估R_{max}、Chi2及Tc之參數來檢驗資料品質。結合動力學(k_a、k_d及K_D)由感測器圖譜分析判定且展示於表13中。

表13. 與食蟹獼猴TIGIT之全長ECD (SEQ ID NO: 114)結合之抗TIGIT抗體的動力學參數。

抗體	實驗#1			實驗#2			幾何平均值
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	K_D
BA148	3.34E+05	1.27E-03	3.80E-09	3.10E+05	1.26E-03	4.06E-09	3.9 nM

6.4 實例4：經純化之人類TIGIT及CD96蛋白質與抗TIGITxCD96多特異性分子之同時雙重結合

表面電漿子共振結合分析

【0552】使用表面電漿子共振確認多特異性分子BA123、BA125及BA127同時結合於人類TIGIT之全長

ECD(SEQ ID NO: 113)及具有C89S突變之人類CD96同功異型物2的全長ECD(SEQ ID NO: 63)的能力。

【0553】簡言之，使用Biacore T200儀器進行表面電漿子共振實驗，且使用Biacore T200評估軟體目視檢測感測器圖譜。

【0554】在S系列蛋白質A感測器晶片(GE Healthcare Ltd，目錄號29-1275-56)之個別流量槽上捕捉大約4 μg/mL的稀釋於操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.05%界面活性劑P20)中之BA123、BA125及BA127，保持單個流量槽作為參考物。多特異性分子係使用30秒注射以10 μl/min之流動速率捕捉以達至約1000共振單位(RU)。Biacore T200之雙重注射方案隨後用於不同TIGIT及/或CD96樣品之兩次單獨注射，一者緊接在另一者之後。第一次注射係利用100 nM的人類TIGIT之全長ECD(SEQ ID NO: 113)持續3分鐘締合階段，隨後立即進行以下之第二次3分鐘注射：緩衝液、100 nM的人類TIGIT之全長ECD(SEQ ID NO: 113)、100 nM的人類TIGIT之全長ECD(SEQ ID NO:113)與100 nM的具有C89S突變之人類CD96同功異型物2的全長ECD(SEQ ID NO: 63)之混合物，或100 nM的具有C89S突變之人類CD96同功異型物2之全長ECD(SEQ ID NO: 63)。第二次注射之後為10分鐘解離階段。在各循環之間利用兩次10 mM甘胺酸，pH 1.5之30秒注射使感測器晶片再生。使用BIAevaluation 3.0軟體評估感測器圖譜。

【0555】如圖1A至圖1C中所示，BA123(圖1A)、BA125(圖1B)及BA127(圖1C)能夠同時結合於人類TIGIT及人類CD96蛋白質，如藉由在結合TIGIT之多特異性分子具有隨後在其上方流動之TIGIT及CD96之混合物時發生的信號(RU)增加所證實，指示CD96與多特異性分子之另一抗原結合區結合。

細胞結合分析

【0556】在此實例中，相較於對照多特異性分子BA128、BA131及BA133，抗TIGITxCD96多特異性分子BA127同時結合於經工程改造以表現人類TIGIT或人類CD96之CHO細胞。

【0557】將表現人類TIGIT或人類CD96之CHO細胞珠在37℃下培養於在振盪器燒瓶中含有1 μg/mL嘌呤黴素之Power CHO-2培養基中。對於抗體結合分析，自培育箱擷取人類TIGIT或CD96-CHO細胞且將其轉移至含有細胞培養物之試管中。將細胞以300 g離心五分鐘。丟棄上清液，且將再懸浮於FACS緩衝液(具有2%胎牛血清之冷PBS補充劑)中之細胞以1×10^5個細胞/孔之密度以50 μL接種於96孔U形底組織培養盤中。

【0558】在單獨微量盤中製備抗體。將抗體在FACS緩衝液中1:3連續稀釋。製備總共12種工作稀釋液，其範圍對於與CHO-人類TIGIT之結合為90 μg/mL至0.0005 μg/mL，或對於與CHO-人類CD96之結合為30 μg/mL至

0.0002 μg/mL。將細胞以300 g離心五分鐘，丟棄上清液，且將細胞再懸浮於50 μl抗體混合物中。將細胞在4℃下培育45分鐘。在45分鐘後，細胞用FACS緩衝液洗滌2次且丟棄上清液。

【0559】如圖2A及圖2B中所示，相較於對照多特異性分子BA128、BA131及BA133，抗TIGITxCD96多特異性分子BA127能夠同時結合於人類TIGIT及人類CD96。藉由流式細胞測量術使用螢光染料結合(Alex Fluor 488)抗His抗體偵測細胞表現之人類TIGIT及可溶性his標記之人類CD96(圖2A)或細胞表現之人類CD96及可溶性his標記之人類TIGIT(圖2B)的雙重結合。

6.5 實例5：抗TIGITxCD96多特異性分子之主要組(lead panel)之表徵

6.5.1 抗TIGITxCD96多特異性分子結合於表現人類及食蟹獼猴CD96之細胞

【0560】在此實例中，藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗TIGITxCD96多特異性分子結合於各種細胞類型之表面上的野生型人類CD96或野生型食蟹獼猴CD96之能力。

與表現人類CD96之CHO細胞的結合

【0561】評定抗TIGITxCD96多特異性分子結合於CHO細胞之表面上表現之人類CD96的能力。簡言之，CHO細胞用編碼野生型全長人類CD96(人類CD96-CHO)同

功異型物1或同功異型物2之載體轉染，且選擇穩定表現野生型CD96同功異型物1或同功異型物2之純系。在含有4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 1× HT-Supplement及2.5 μg/mL嘌呤黴素之Power CHO-2培養基中培養穩定細胞株。

【0562】對於抗體結合分析，將人類CD96-CHO細胞(同功異型物1或同功異型物2)之冷凍等分試樣在37℃下解凍且接著轉移至含有補充有0.5%牛血清白蛋白及0.05%疊氮化鈉之DPBS(FACS緩衝液)的試管中。將細胞以300 g離心五分鐘。丟棄上清液，且將再懸浮於FACS緩衝液中之細胞以2×10^5個細胞/孔之密度以50 μL接種於96孔U形底組織培養盤中。在單獨微量盤中，製備各抗體之2×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:3連續稀釋。製備總共11種範圍介於60 μg/mL至0.001 μg/mL之工作稀釋液。接著將五十微升之各稀釋液轉移至含有人類CD96-CHO細胞之微量盤中。接著將細胞在4℃下培育45分鐘。對於抗體染色，將細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次且以1:800最終稀釋再懸浮於含有Fcγ片段特異性的R-藻紅素(Phycoerythrin；PE)親和純化$F(ab')_2$片段山羊抗人類IgG(Jackson，目錄號#109-116-098)之FACS緩衝液中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由依序閘控FSC-A與SSC-A，及SSC-H與SSC-A來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料。軟體用於藉由使用四參數

邏輯方程式之曲線擬合判定產生50%最大結合(有效濃度50，[EC50])之多特異性分子的濃度。

【0563】如圖3A至圖3I(同功異型物2)及圖4A至圖4I(同功異型物1)中所示，BA123、BA125、BA127、BA129、BA130、BA131、BA134及BA136以劑量依賴性方式結合於表現人類CD96之CHO細胞。計算各抗體之平均EC50值且報導於表14及16(分別針對同功異型物2及同功異型物1)中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表15及17(分別針對同功異型物2及同功異型物1)中。

表14. 結合於人類CD96-CHO (同功異型物2)細胞之抗TIGITxCD96多特異性分子的EC50值。*

多特異性分子	EC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA123	196.3
BA125	81.1
BA127	95.1
BA129	1921.7
BA130	468.1
BA131	697.4
BA133	無結合
BA134	123.4
BA136	341.3

*根據2個實驗計算。

表15. 展示抗TIGITxCD96多特異性分子與人類CD96-CHO (同功異型物2)細胞結合之代表性實驗的AUC值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	102640	N/A
BA125	131901	1551
BA127	131867	2754
BA128	6875	N/A
BA129	70253	1258
BA130	91914	1450
BA131	109014	2236
BA133	21002	N/A
BA134	163929	N/A
BA136	153274	N/A

表 16. 結合於人類 CD96-CHO (同功異型物 1)細胞之抗 TIGITxCD96 多特異性分子的 EC50 值。

多特異性分子	EC50, ng/mL
BA123	11.3
BA125	108.4
BA127	48.9
BA129	123.3
BA130	30.2
BA131	9.9
BA133	無結合
BA134	8.1
BA136	10.7

*根據 1 個實驗 1 計算。

表 17. 展示抗 TIGITxCD96 多特異性分子與人類 CD96-CHO (同功異型物 1) CHO 細胞結合之代表性實驗的 AUC 值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	92383	2595
BA125	132860	2507
BA127	143733	4872
BA128	5149	N/A
BA129	39804	425.4
BA130	46824	1692
BA131	52417	1935
BA133	19339	N/A
BA134	81530	N/A
BA136	152868	N/A

與表現食蟹獼猴CD96之CHO細胞的結合

【0564】在類似實驗中，測試抗TIGITxCD96多特異性分子結合於經工程改造以在其細胞表面上表現野生型食蟹獼猴CD96(同功異型物2)之CHO細胞(食蟹獼猴CD96-CHO細胞)的能力。簡言之，CHO細胞用編碼野生型全長食蟹獼猴CD96同功異型物2之載體轉染，且選擇穩定表現CD96之純系。在含有4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 1× HT-Supplement及2.5 μg/mL嘌呤黴素之Power CHO-2培養基中培養穩定細胞株。如上文關於人類CD96-CHO細胞所描述

測定抗TIGITxCD96多特異性分子結合於食蟹獼猴CD96-CHO之能力。

【0565】如圖5A至圖5I中所示，抗TIGITxCD96多特異性分子BA123、BA127、BA129、BA131、BA134及BA136以劑量依賴性方式結合於表現食蟹獼猴CD96之CHO細胞。針對各抗體計算抗TIGITxCD96多特異性分子與食蟹獼猴CD96-CHO細胞之結合的EC50值且報導於表18中。計算曲線下面積(AUC)且報導於表19中。

表18. 結合於食蟹獼猴CD96-CHO (同功異型物2)細胞之抗TIGITxCD96多特異性分子的EC50值。*

多特異性分子	EC50, ng/mL
BA123	1039
BA125	無結合
BA127	不適合
BA129	323.8
BA130	無結合
BA131	不適合
BA133	無結合
BA134	202.2
BA136	415.3

*根據1個實驗計算。

表19. 展示抗TIGITxCD96多特異性分子與食蟹獼猴CD96-CHO (同功異型物2)細胞結合之代表性實驗的AUC值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	3179	59.2
BA125	486	3.6
BA127	2016	72.8
BA128	580	N/A
BA129	3076	69.5
BA130	499	8.7
BA131	1667	56.4
BA133	708	N/A
BA134	4357	N/A
BA136	4350	N/A

6.5.2 抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷配位體與人類CD96之結合

【0566】藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷野生型人類CD96(同功異型物2)或野生型食蟹獼猴CD96(同功異型物2)與其配位體CD155之間的結合之能力。

阻斷人類CD96-CHO細胞與可溶性人類CD155之結合

【0567】藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗TIGITxCD96多特異性分子*活體外*阻斷CHO細胞上過度表現之野生型人類CD96(同功異型物2)與可溶性人類CD155之間的結合之能力。

【0568】簡言之，在FACS緩衝液中製備含有2 μg/mL的與R-藻紅素結合之人類CD155-Fc(CD155-Fc-PE)之溶液。接著將五十微升之人類CD155-Fc-PE之此工作儲備液添加至96孔U形底微量盤之孔中。在微量盤中製備各多特異性分子之4×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:3連續稀釋。製備總共11種範圍介於120 μg/mL至0.002 μg/mL之工作稀釋液。將二十五微升之各稀釋液添加至含有CD155-Fc-PE之微量盤中。最後，將如上文所描述製備之25 μL野生型人類CD96-CHO細胞(同功異型物2)添加至各孔中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由對FSC-A與SSC-A

及SSC-H與SSC-A進行依序閘控來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料並且如上文所描述進行分析。對於各抗體濃度，根據方程式1，使用在不存在多特異性分子之情況下與CD155-Fc-PE一起培育之人類CD96-CHO細胞所獲得的MFI值及人類CD96-CHO細胞自體螢光(背景)之MFI值來標準化實驗資料。

方程式1

最大信號% =

(MFI「多特異性分子」-MFI「背景」)/(MFI「總」-MFI「背景」)

其中

「多特異性分子」為BA123、BA125、BA127、BA129、BA130、BA131、BA133、BA134或BA136

「背景」為單獨的細胞(無抗體或CD155-Fc-PE)

「總」為在不存在抗體之情況下與CD155-Fc-PE一起培育之細胞

【0569】測定抑制CD155-Fc-PE與人類CD96-CHO細胞結合之50%(IC50)的多特異性分子之濃度。使用GraphPad Prism軟體藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合計算IC50值。

【0570】如圖6A至圖6I中所示，BA123、BA125、BA127、BA129、BA130、BA131、BA134及BA136阻斷人

類CD96與CD155之結合。計算各抗體之平均IC50值且報導於表20中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表21中。

表 20. 阻斷人類 CD96-CHO (同功異型物 2)細胞與人類 CD155 結合之抗 TIGITxCD96 多特異性分子的 IC50 值。*

多特異性分子	IC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA123	5633
BA125	3489
BA127	1992
BA129	11460
BA130	7603
BA131	4698
BA133	無阻斷劑
BA134	1363
BA136	983

*根據 3 個實驗計算。

表 21. 展示抗 TIGITxCD96 多特異性分子阻斷人類 CD96-CHO (同功異型物 2) 與人類 CD155 結合之代表性實驗的 AUC 值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	379.7	1.66
BA125	360.8	2.02
BA127	338.6	2.94
BA128	466.4	N/A
BA129	404.8	2.78
BA130	396.3	3.25
BA131	385.0	1.98
BA133	455.9	N/A
BA134	328.8	N/A
BA136	340.7	N/A

阻斷食蟹獼猴CD96-CHO細胞與可溶性人類CD155之結合

【0571】在類似實驗中，如上文關於人類CD96-CHO細胞所描述，藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗TIGITxCD96多特異性分子*活體外*阻斷CHO細胞上過度表現之野生型食蟹獼猴CD96(同功異型物2)與可溶性人類

CD155之間的結合之能力。

【0572】測定抑制CD155-Fc-PE與人類CD96-CHO細胞結合之50%(IC50)的抗體之濃度。使用GraphPad Prism軟體藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合計算IC50值。

【0573】如圖7A至圖7I中所示，抗TIGITxCD96多特異性分子BA129、BA131、BA134及BA136部分阻斷野生型食蟹獼猴CD96與人類CD155之間的相互作用。不能計算IC50值，因為多特異性分子為部分阻斷劑。計算曲線下面積(AUC)且報導於表22中。

表22. 展示抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷食蟹獼猴CD96-CHO (同功異型物2)細胞與人類CD155結合之代表性實驗的AUC值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	440.0	3.74
BA125	452.7	3.94
BA127	442.8	5.07
BA128	427.3	N/A
BA129	412.2	7.08
BA130	430.6	5.12
BA131	432.9	2.23
BA133	455.2	N/A
BA134	401.4	N/A
BA136	403.2	N/A

6.5.3 抗TIGITxCD96多特異性分子結合於表現人類及食蟹獼猴TIGIT之細胞

【0574】藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗TIGITxCD96多特異性分子結合於各種細胞類型之表面上的野生型人類TIGIT或野生型食蟹獼猴TIGIT之能力。

與表現人類TIGIT之CHO細胞的結合

【0575】評定抗TIGITxCD96多特異性分子結合於CHO細胞之表面上表現之野生型人類TIGIT的能力。簡言之，CHO細胞用編碼野生型全長人類TIGIT(人類TIGIT-CHO)之載體轉染，且選擇穩定表現TIGIT之純系。在含有4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 1× HT-Supplement及2.5 μg/mL嘌呤黴素之Power CHO-2培養基中培養穩定細胞株。

【0576】對於抗體結合分析，將人類TIGIT-CHO細胞之冷凍等分試樣在37℃下解凍且接著轉移至含有補充有0.5%牛血清白蛋白及0.05%疊氮化鈉之DPBS(FACS緩衝液)的試管中。將細胞以300 g離心五分鐘。丟棄上清液，且將再懸浮於FACS緩衝液中之細胞以2×10^5個細胞/孔之密度以50 μL接種於96孔U形底組織培養盤中。在單獨微量盤中，製備各抗體之2×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:4連續稀釋。製備總共11種範圍介於60 μg/mL至0.000057 μg/mL之工作稀釋液。接著將五十微升之各稀釋液轉移至含有人類TIGIT-CHO細胞之微量盤中。接著將細胞在4℃下培育45分鐘。對於抗體染色，將細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次且以1:800最終稀釋再懸浮於含有Fcγ片段特異性的R-藻紅素(PE)親和純化$F(ab')_2$片段山羊抗人類IgG(Jackson，目錄號#109-116-098)之FACS緩衝液中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由依序閘控FSC-A與SSC-A，及

SSC-H與SSC-A來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料。軟體用於藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合判定產生50%最大結合(有效濃度50，[EC50])之多特異性分子的濃度。

【0577】如圖8A至圖8I中所示，BA123、BA125、BA127、BA133及BA136以劑量依賴性方式結合於表現人類TIGIT之CHO細胞。計算各多特異性分子之平均EC50值且報導於表23中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表24中。

表23. 結合於人類TIGIT CHO細胞之多特異性分子之EC50值。*

多特異性分子	EC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA123	44.9
BA125	30.7
BA127	33.0
BA129	無結合
BA130	無結合
BA131	無結合
BA133	27.1
BA134	無結合
BA136	28.4

*根據2個實驗計算。

表24. 展示抗TIGITxCD96多特異性分子與人類TIGIT-CHO細胞結合之代表性實驗的AUC值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	143147	1866
BA125	133572	8920
BA127	122832	3169
BA128	1304	N/A
BA129	1197	75.4
BA130	1437	94.2
BA131	1297	148.5
BA133	160549	N/A
BA134	3073	N/A
BA136	156823	N/A

與表現食蟹獼猴TIGIT之CHO細胞的結合

【0578】在類似實驗中，測試抗TIGITxCD96多特異性分子結合於經工程改造以在其細胞表面上表現野生型食蟹獼猴TIGIT之CHO細胞(食蟹獼猴TIGIT-CHO細胞)的能力。簡言之，CHO細胞用編碼野生型全長食蟹獼猴TIGIT之載體轉染，且選擇穩定表現TIGIT之純系。在含有4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 1× HT-Supplement及2.5 μg/mL嘌呤黴素之Power CHO-2培養基中培養穩定細胞株。如上文關於人類TIGIT-CHO細胞所描述測定抗TIGITxCD96多特異性分子結合於食蟹獼猴TIGIT-CHO之能力。

【0579】如圖9A至圖9I中所示，BA123、BA125、BA127、BA133及BA136以劑量依賴性方式結合於表現食蟹獼猴TIGIT之CHO細胞。針對各抗體計算抗體與食蟹獼猴TIGIT-CHO細胞之結合的平均EC50值且報導於表25中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表26中。

表25. 結合於食蟹獼猴TIGIT-CHO細胞之抗TIGITxCD96多特異性分子的EC50值。*

多特異性分子	EC50(幾何平均值)，ng/mL
BA123	165.0
BA125	406.1
BA127	257.7
BA129	無結合
BA130	無結合
BA131	無結合
BA133	235.1
BA134	無結合
BA136	456.9

*根據2個實驗計算。

表 26. 展示抗 **TIGITxCD96** 多特異性分子與食蟹獼猴 **TIGIT-CHO** 細胞結合之代表性實驗的 **AUC** 值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	88592	1340
BA125	119819	1077
BA127	110887	1811
BA128	594	N/A
BA129	546	18
BA130	715	114
BA131	554	5
BA133	87757	N/A
BA134	584	N/A
BA136	96962	N/A

6.5.4 抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷配位體與TIGIT之結合

【0580】藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷野生型人類TIGIT或野生型食蟹獼猴TIGIT與其配位體人類CD155之間的結合之能力。

阻斷人類TIGIT-CHO細胞與可溶性人類CD155之結合

【0581】在此實例中，測試抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷野生型人類TIGIT與其配位體人類CD155(亦稱為PVR)之間的結合之能力。具體而言，藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗體阻斷CHO細胞上過度表現之人類TIGIT與可溶性人類CD155之間的結合之能力。

【0582】簡言之，在FACS緩衝液中製備含有2 μg/mL的與R-藻紅素結合之人類CD155-Fc(CD155-Fc-PE)之溶液。接著將五十微升之人類CD155-Fc-PE之此工作儲備液添加至96孔U形底微量盤之孔中。在微量盤中製備各多特

異性分子之4×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:3連續稀釋。製備總共11種範圍介於120 μg/mL至0.002 μg/mL之工作稀釋液。將二十五微升之各稀釋液添加至含有CD155-Fc-PE之微量盤中。最後，將如上文所描述製備之25 μL人類TIGIT-CHO細胞添加至各孔中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由對FSC-A與SSC-A及SSC-H與SSC-A進行依序閘控來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料並且如上文所描述進行分析。對於各抗體濃度，根據方程式2，使用在不存在多特異性分子之情況下與CD155-Fc-PE一起培育之人類TIGIT-CHO細胞所獲得的MFI值及人類TIGIT-CHO細胞自體螢光(背景)之MFI值來標準化實驗資料。

方程式2

最大信號%=

(MFI「多特異性分子」-MFI「背景」)/(MFI「總」-MFI「背景」)

其中

「多特異性分子」為BA123、BA125、BA127、BA129、BA130、BA131、BA133、BA134或BA136

「背景」為單獨的細胞(無抗體或CD155-Fc-PE)

「總」為在不存在抗體之情況下與CD155-Fc-PE一起培育之細胞

【0583】測定抑制CD155-Fc-PE與人類TIGIT-CHO細胞結合之50%(IC50)的多特異性分子之濃度。使用GraphPad Prism軟體藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合計算IC50值。

【0584】如圖10A至圖10I中所示，BA123、BA125、BA127、BA133及BA136阻斷人類TIGIT與CD155之結合。計算各抗體之平均IC50值且報導於表27中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表28中。

表27. 阻斷人類TIGIT-CHO與人類CD155結合之抗TIGITxCD96多特異性分子的IC50值。*

多特異性分子	IC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA123	142
BA125	135
BA127	164
BA129	無阻斷劑
BA130	無阻斷劑
BA131	無阻斷劑
BA133	200
BA134	無阻斷劑
BA136	144

*根據3個實驗計算。

表28. 展示抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷人類TIGIT-CHO與人類CD155結合之代表性實驗的AUC值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	221.4	2.53
BA125	210.7	0.93
BA127	228.9	1.32
BA128	449.3	N/A
BA129	462.1	2.14
BA130	456.7	2.01
BA131	460.4	2.83
BA133	244.5	N/A
BA134	453.5	N/A
BA136	216.8	N/A

阻斷食蟹獼猴TIGIT-CHO細胞與可溶性人類CD155之結合

【0585】在類似實驗中，測試抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷野生型食蟹獼猴TIGIT與其配位體人類CD155(亦稱為PVR)之間的結合之能力。簡言之，如上文關於人類TIGIT-CHO細胞所描述，藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗體阻斷CHO細胞上過度表現之野生型食蟹獼猴TIGIT與可溶性人類CD155之間的結合之能力。

【0586】測定抑制CD155-Fc-PE與人類TIGIT-CHO細胞結合之50%(IC50)的抗體之濃度。使用GraphPad Prism軟體藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合計算IC50值。

【0587】如圖11A至圖11I中所示，抗TIGITxCD96多特異性分子BA123、BA125、BA127、BA133及BA136阻斷食蟹獼猴CD96與CD155之間的相互作用。計算各抗體之平均IC50值且報導於表29中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表30中。

表 29. 阻斷食蟹獼猴 TIGIT-CHO 細胞與人類 CD155 結合之抗 TIGITxCD96 多特異性分子的 IC50 值。*

多特異性分子	IC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA123	2354
BA125	2763
BA127	2811
BA129	無阻斷劑
BA130	無阻斷劑
BA131	無阻斷劑
BA133	2641
BA134	無阻斷劑
BA136	2538

*根據2個實驗計算。

表 30. 展示抗 **TIGITxCD96** 多特異性分子阻斷食蟹獼猴 **TIGIT-CHO** 與人類 **CD155** 結合之代表性實驗的 **AUC** 值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	104427	784.1
BA125	114383	675.9
BA127	352.6	6.715
BA128	156744	N/A
BA129	128554	963.7
BA130	137195	1610
BA131	432.4	2.426
BA133	115364	N/A
BA134	155862	N/A
BA136	110003	N/A

6.5.5 抗TIGITxCD96多特異性分子結合於共表現人類TIGIT及人類CD96之細胞

【0588】藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗TIGITxCD96多特異性分子結合於各種細胞類型之表面上之人類TIGIT或人類CD96的能力。

與共表現人類TIGIT及人類CD96之CHO細胞的結合

【0589】評定抗TIGITxCD96多特異性分子結合於CHO細胞之表面上共表現之野生型人類TIGIT及野生型人類CD96的能力。簡言之，CHO細胞用編碼野生型人類TIGIT(人類TIGIT-CHO)之載體轉染，且選擇穩定表現TIGIT之純系。接著此等細胞用編碼野生型人類CD96(同功異型物2)之載體轉染以產生表現人類TIGIT及人類CD96兩者之細胞株(人類TIGIT-CD96-CHO)。在含有4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 1× HT-Supplement及2.5 μg/mL嘌呤黴素之Power CHO-2培養基中培養此等穩定細胞株。藉由流

式細胞測量術確認表現。細胞為高水準TIGIT表現純系，但具有一定範圍之CD96表現。

【0590】對於抗體結合分析，將人類TIGIT-CD96 CHO細胞之冷凍等分試樣在37℃下解凍且接著轉移至含有補充有0.5%牛血清白蛋白及0.05%疊氮化鈉之DPBS(FACS緩衝液)的試管中。將細胞以300 g離心五分鐘。丟棄上清液，且將再懸浮於FACS緩衝液中之細胞以2×10^5個細胞/孔之密度以50 μL接種於96孔U形底組織培養盤中。在單獨微量盤中，製備各抗體之2×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:3連續稀釋。製備總共11種範圍介於60 μg/mL至0.001 μg/mL之工作稀釋液。接著將五十微升之各稀釋液轉移至含有人類TIGIT-CD96-CHO細胞之微量盤中。接著將細胞在4℃下培育45分鐘。對於抗體染色，將細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次且以1:800最終稀釋再懸浮於含有Fcγ片段特異性的R-藻紅素(PE)親和純化$F(ab')_2$片段山羊抗人類IgG(Jackson，目錄號#109-116-098)之FACS緩衝液中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由依序閘控FSC-A與SSC-A，及SSC-H與SSC-A來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料。軟體用於藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合判定產生50%最大結合(有效濃度50，[EC50])之多特異性分子的濃度。

【0591】如圖12A至圖12I中所示，BA123、BA125、BA127、BA129、BA130、BA131、BA133、BA134及BA136以劑量依賴性方式結合於表現人類TIGIT-CD96之CHO細胞。計算各多特異性抗體之平均EC50值且報導於表31中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表32中。

表 31. 結合於人類 TIGIT-CD96-CHO 細胞之抗 TIGITxCD96 多特異性分子的 EC50 值。*

多特異性分子	EC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA123	2.36
BA125	2.58
BA127	11.91
BA129	不適合
BA130	不適合
BA131	不適合
BA133	24.37
BA134	不適合
BA136	4.40

*根據 2 個實驗計算。

表 32. 展示抗 TIGITxCD96 多特異性分子與人類 TIGIT-CD96 CHO 細胞結合之代表性實驗的 AUC 值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	145831	2716
BA125	172085	6165
BA127	156923	2020
BA128	1458	N/A
BA129	7233	128.9
BA130	8971	122.6
BA131	13367	374.9
BA133	131494	N/A
BA134	15662	N/A
BA136	177760	N/A

6.5.6 抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷配位體與共表現人類TIGIT及人類CD96之細胞的結合

【0592】藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗

TIGITxCD96多特異性分子阻斷各種細胞類型之表面上之人類TIGIT及人類CD96之間的結合之能力。

阻斷可溶性人類CD155與表現人類TIGIT及人類CD96之CHO細胞的結合

【0593】在此實例中，測試抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷野生型人類TIGIT及野生型人類CD96與其配位體人類CD155(亦稱為PVR)之間的結合之能力。具體而言，藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗體阻斷CHO細胞上過度表現之人類TIGIT及人類CD96與可溶性人類CD155之間的結合之能力。

【0594】簡言之，在FACS緩衝液中製備含有2 μg/mL的與R-藻紅素結合之人類CD155-Fc(CD155-Fc-PE)之溶液。接著將五十微升之人類CD155-Fc-PE之此工作儲備液添加至96孔U形底微量盤之孔中。在微量盤中製備各多特異性分子之4×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:3連續稀釋。製備總共11種範圍介於120 μg/mL至0.002 μg/mL之工作稀釋液。將二十五微升之各稀釋液添加至含有CD155-Fc-PE之微量盤中。最後，將如上文所描述製備之25 μL人類TIGIT-CHO細胞添加至各孔中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由對FSC-A與SSC-A及SSC-H與SSC-A進行依序閘控來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，

且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料並且如上文所描述進行分析。對於各多特異性分子濃度，根據方程式3，使用在不存在多特異性分子之情況下與CD155-Fc-PE一起培育之人類TIGIT-CHO細胞所獲得的MFI值及人類TIGIT-CHO細胞自體螢光(背景)之MFI值來標準化實驗資料。

方程式3

最大信號%=

(MFI「多特異性分子」-MFI「背景」)/(MFI「總」-MFI「背景」)

其中

「多特異性分子」為BA123、BA125、BA127、BA129、BA130、BA131、BA133、BA134或BA136

「背景」為單獨的細胞(無抗體或CD155-Fc-PE)

「總」為在不存在抗體之情況下與CD155-Fc-PE一起培育之細胞

【0595】測定抑制CD155-Fc-PE與人類TIGIT-CD96-CHO細胞結合之50%(IC50)的多特異性分子之濃度。使用GraphPad Prism軟體藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合計算IC50值。

【0596】如圖13A至圖13I中所示，BA123、BA125、BA127、BA133及BA136阻斷人類TIGIT-CD96與CD155之結合。BA129、BA130、BA131及BA134部分阻斷人類TIGIT-CD96與CD155之結合。計算各多特異性分子之平均IC50值且報導於表33中。計算代表性實驗之曲線下面積

(AUC)且報導於表34中。

表 33. 阻斷人類 TIGIT-CD96-CHO 與人類 CD155 結合之抗 TIGITxCD96 多特異性分子的 IC50 值。*

多特異性分子	IC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA123	111.6
BA125	143.2
BA127	141.2
BA129	不適合
BA130	不適合
BA131	不適合
BA133	266.6
BA134	不適合
BA136	113.7

*根據 2 個實驗計算。

表 34. 展示抗 TIGITxCD96 多特異性分子阻斷人類 TIGIT-CD96-CHO 與人類 CD155 結合之代表性實驗的 AUC 值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	209.2	2.406
BA125	213.0	3.209
BA127	217.1	2.936
BA128	448.9	N/A
BA129	399.1	4.603
BA130	432.1	7.002
BA131	447.6	3.035
BA133	254.2	N/A
BA134	428.1	N/A
BA136	204.6	N/A

6.6 實例6：抗TIGITxCD96多特異性分子結合於表現人類FcγRIIIa之細胞

【0597】藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗TIGITxCD96多特異性分子結合於各種細胞類型之表面上的人類FcγRIIIa之變異體V/V或變異體F/F的能力。

與表現人類FcγRIIIa之CHO細胞的結合

【0598】評定抗TIGITxCD96多特異性分子結合於

CHO細胞之表面上表現之人類FcγRIIIa之變異體V/V或變異體F/F的能力。簡言之，CHO細胞用編碼全長人類FcγRIIIa(人類FcγRIIIa-CHO)變異體V/V或F/F之載體轉染，且選擇穩定表現FcγRIIIa(變異體V/V或變異體F/F)之純系。在含有4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 100 U/mL 1× HT-Supplement及2.5 μg/mL嘌呤黴素之Power CHO-2培養基中培養穩定細胞株。

【0599】對於抗體結合分析，將人類FcγRIIIa-CHO(變異體V/V或變異體F/F)細胞之冷凍等分試樣在37℃下解凍且接著轉移至含有補充有0.5%牛血清白蛋白及0.05%疊氮化鈉之DPBS(FACS緩衝液)的試管中。將細胞以300 g離心五分鐘。丟棄上清液，且將再懸浮於FACS緩衝液中之細胞以2×10^5個細胞/孔之密度以50 μL接種於96孔U形底組織培養盤中。在單獨微量盤中，製備各多特異性分子之2×濃縮中間儲備液。將多特異性分子在FACS緩衝液中1:4連續稀釋。製備總共11種範圍介於60 μg/mL至0.000057 μg/mL之工作稀釋液。接著將五十微升之各稀釋液轉移至含有人類FcγRIIIa-CHO(變異體V/V或變異體F/F)細胞之微量盤中。接著將細胞在4℃下培育45分鐘。對於抗體染色，將細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次且以1:800最終稀釋再懸浮於含有Fcγ片段特異性的R-藻紅素(PE)親和純化$F(ab')_2$片段山羊抗人類IgG(Jackson，目錄號#109-116-098)之FACS緩衝液中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR

Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由依序閘控FSC-A與SSC-A，及SSC-H與SSC-A來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料。軟體用於藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合判定產生50%最大結合(有效濃度50，[EC50])之多特異性分子的濃度。

【0600】如圖14A至圖14F(變異體V/V)及圖15A至圖15F(變異體F/F)中所示，BA123、BA125、BA127、BA129、BA130及BA131以劑量依賴性方式結合於表現人類FcγRIIIa之CHO細胞。計算各多特異性分子之平均EC50值且對於變異體V/V報導於表35中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表36及37(分別針對變異體V/V及變異體F/F)中。

表35. 結合於人類FcγRIIIa-CHO (變異體V/V)細胞之抗TIGITxCD96多特異性分子的EC50值。*

多特異性分子	EC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA123	188.8
BA125	153.3
BA127	147.8
BA129	126.5
BA130	118.4
BA131	123.6

*根據2個實驗計算。

表 36. 展示抗 TIGITxCD96 多特異性分子與人類 FcγRIIIa-CHO (變異體 V/V)細胞結合之代表性實驗的 AUC 值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	36722	545.6
BA125	43351	167.6
BA127	35159	97.1
BA129	36957	317.6
BA130	44399	701.1
BA131	35486	267.1

表 37. 展示抗 TIGITxCD96 多特異性分子與人類 FcγRIIIa-CHO (變異體 F/F)細胞結合之實驗的 AUC 值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA123	27774	732
BA125	35798	426
BA127	28498	653
BA129	23351	695
BA130	29783	689
BA131	25318	434

6.7 實例7：抗CD96抗體之表徵

6.7.1 抗人類CD96抗體結合於表現人類及食蟹獼猴CD96(同功異型物2)之細胞

【0601】藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗CD96抗體結合於各種細胞類型之表面上的野生型人類CD96或野生型食蟹獼猴CD96之能力。

與表現人類CD96之CHO細胞的結合

【0602】評定抗CD96抗體結合於CHO細胞之表面上表現之野生型人類CD96的能力。簡言之，CHO細胞用編碼人類CD96(人類CD96-CHO)同功異型物2之載體轉染，且選擇穩定表現CD96同功異型物2之純系。在含有4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 1× HT-Supplement及2.5 μg/mL嘌呤

黴素之Power CHO-2培養基中培養穩定細胞株。

【0603】對於抗體結合分析，將人類CD96-CHO細胞(同功異型物2)之冷凍等分試樣在37℃下解凍且接著轉移至含有補充有0.5%牛血清白蛋白及0.05%疊氮化鈉之DPBS(FACS緩衝液)的試管中。將細胞以300 g離心五分鐘。丟棄上清液，且將再懸浮於FACS緩衝液中之細胞以2×10^5個細胞/孔之密度以50 μL接種於96孔U形底組織培養盤中。在單獨微量盤中，製備各抗體之2×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:4連續稀釋。製備總共11種範圍介於60 μg/mL至0.000057 μg/mL之工作稀釋液。接著將五十微升之各稀釋液轉移至含有人類CD96-CHO細胞之微量盤中。接著將細胞在4℃下培育45分鐘。對於抗體染色，將細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次且以1:800最終稀釋再懸浮於含有Fcγ片段特異性的R-藻紅素(PE)親和純化$F(ab')_2$片段山羊抗人類IgG(Jackson，目錄號#109-116-098)之FACS緩衝液中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由依序閘控FSC-A與SSC-A，及SSC-H與SSC-A來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料。軟體用於藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合判定產生50%最大結合(有效濃度50，[EC50])之抗體的濃度。

【0604】如圖16A至圖16C中所示，抗CD96抗體

BA143、BA144及BA145以劑量依賴性方式結合於表現人類CD96之CHO細胞(同功異型物2)。計算各抗體之平均EC50值且報導於表38中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表39中。

表38. 結合於人類CD96 (iso2) CHO細胞之抗CD96抗體的EC50值。*

多特異性分子	EC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA143	5.9
BA144	21.1
BA145	26.7

*根據2個實驗計算。

表39. 展示抗CD96抗體與人類CD96 (iso2) CHO細胞結合之代表性實驗的AUC值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA143	215277	2774
BA144	236887	4647
BA145	225036	1556
BA146	2057	N/A

與表現食蟹獼猴CD96之CHO細胞的結合

【0605】在類似實驗中，測試抗CD96抗體結合於經工程改造以在其細胞表面上表現野生型食蟹獼猴CD96(同功異型物2)之CHO細胞(食蟹獼猴CD96-CHO細胞)的能力。簡言之，CHO細胞用編碼野生型食蟹獼猴CD96同功異型物2之載體轉染，且選擇穩定表現食蟹獼猴CD96之純系。在含有4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 1× HT-Supplement及2.5 μg/mL嘌呤黴素之Power CHO-2培養基中培養穩定細胞株。如上文關於人類CD96-CHO細胞所描述測定抗CD96抗體結合於食蟹獼猴CD96-CHO之能力。

【0606】如圖17A至圖17C中所示，抗CD96抗體

BA143及BA145以劑量依賴性方式結合於表現食蟹獼猴CD96之CHO細胞。針對各抗體計算抗CD96抗體與食蟹獼猴CD96-CHO細胞之結合的平均EC50值且報導於表40中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表41中。

表40. 結合於食蟹獼猴CD96-CHO細胞之抗CD96抗體的EC50值。*

多特異性分子	EC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA143	不適合
BA144	無結合
BA145	1046

*根據2個實驗計算。

表41. 展示抗CD96抗體與食蟹獼猴CD96-CHO細胞結合之代表性實驗的AUC值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA143	3675	144.9
BA144	862.3	11.65
BA145	4115	62.17
BA146	781.4	N/A

6.7.2 抗人類CD96抗體阻斷配位體與人類CD96之結合

阻斷人類CD96-CHO細胞與可溶性人類CD155之結合

【0607】在此實例中，測試抗CD96抗體阻斷野生型人類CD96與其配位體人類CD155(亦稱為PVR)之間的結合之能力。具體而言，藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗體阻斷CHO細胞上過度表現之人類CD96(同功異型物2)與可溶性人類CD155之間的結合之能力。

【0608】簡言之，在FACS緩衝液中製備含有2 μg/mL的與R-藻紅素結合之人類CD155-Fc(CD155-Fc-PE)之溶液。接著將五十微升之人類CD155-Fc-PE之此工作儲備液添加至96孔U形底微量盤之孔中。在微量盤中製備各抗體

之4×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:4連續稀釋。製備總共11種範圍介於120 μg/mL至0.0001 μg/mL之工作稀釋液。將二十五微升之各稀釋液添加至含有CD155-Fc-PE之微量盤中。最後，將如上文所描述製備之25 μL人類CD96-CHO細胞(同功異型物2)添加至各孔中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由對FSC-A與SSC-A及SSC-H與SSC-A進行依序閘控來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料並且如上文所描述進行分析。

【0609】對於各抗體濃度，根據方程式4，使用在不存在抗體之情況下與CD155-Fc-PE一起培育之人類CD96-CHO細胞所獲得的MFI值及人類CD96-CHO細胞自體螢光(背景)之MFI值來標準化實驗資料。

方程式4

最大信號%=

(MFI「抗體」-MFI「背景」)/(MFI「總」-MFI「背景」)

其中

「抗體」為BA143、BA144或BA145

「背景」為單獨的細胞(無抗體或CD155-Fc-PE)

「總」為在不存在抗體之情況下與CD155-Fc-PE一起培育之細胞

【0610】測定抑制CD155-Fc-PE與人類CD96-CHO細胞結合之50%(IC50)的抗體之濃度。使用GraphPad Prism軟體藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合計算IC50值。

【0611】如圖18A至圖18C中所示，BA143、BA144及BA145阻斷人類CD96-CHO與CD155之結合。計算各抗體之平均IC50值且報導於表42中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表43中。

表42. 阻斷人類CD96-CHO (同功異型物2)與人類CD155結合之抗CD96抗體的IC50值。*

抗體	IC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA143	152.4
BA144	257.2
BA145	542.1

*根據3個實驗計算。

表43. 展示抗CD96抗體阻斷人類CD96-CHO (同功異型物2)與人類CD155結合之代表性實驗的AUC值。

抗體	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA143	357.2	3.61
BA144	370.2	3.53
BA145	401.7	2.58
BA146	573.5	N/A

阻斷食蟹獼猴CD96-CHO細胞與可溶性人類CD155之結合

【0612】在類似實驗中，測試抗CD96抗體阻斷野生型食蟹獼猴CD96與其配位體人類CD155(亦稱為PVR)之間的結合之能力。簡言之，如上文關於人類CD96-CHO細胞所描述，藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗體阻斷CHO細胞上過度表現之野生型食蟹獼猴CD96(同功異型物2)與可溶性人類CD155之間的結合之能力。

【0613】測定抑制CD155-Fc-PE與人類CD96-CHO細胞結合之50%(IC50)的抗體之濃度。使用GraphPad Prism軟體藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合計算IC50值。

【0614】如圖19A至圖19C中所示，抗CD96抗體BA145阻斷食蟹獼猴CD96與CD155之間的相互作用，且BA143部分阻斷該相互作用。計算BA145之平均IC50值且報導於表44中。由於部分阻斷而無法計算BA143之IC50值。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表45中。

表44. 阻斷食蟹獼猴CD96 (同功異型物2)與人類CD155結合之抗CD96抗體的IC50值。*

抗體	IC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA143	不適合
BA144	無阻斷
BA145	794.8

*根據3個實驗計算。

表45. 展示抗CD96抗體阻斷食蟹獼猴CD96 (同功異型物2)與人類CD155結合之代表性實驗的AUC值。

多特異性分子	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA143	543.9	4.19
BA144	569.5	4.70
BA145	417.0	4.70
BA146	567.0	N/A

6.8 實例8：抗TIGIT抗體之表徵

6.8.1 抗人類TIGIT抗體結合於表現人類及食蟹獼猴TIGIT之細胞

【0615】藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗TIGIT抗體結合於各種細胞類型之表面上的野生型人類TIGIT或野

生型食蟹獼猴TIGIT之能力。

與表現人類TIGIT之CHO細胞的結合

【0616】評定抗TIGIT抗體結合於CHO細胞之表面上表現之野生型人類TIGIT的能力。簡言之，CHO細胞用編碼野生型人類TIGIT(人類TIGIT-CHO)之載體轉染，且選擇穩定表現TIGIT之純系。在含有4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 1× HT-Supplement及2.5 μg/mL嘌呤黴素之Power CHO-2培養基中培養穩定細胞株。

【0617】對於抗體結合分析，將人類TIGIT-CHO細胞之冷凍等分試樣在37℃下解凍且接著轉移至含有補充有0.5%牛血清白蛋白及0.05%疊氮化鈉之DPBS(FACS緩衝液)的試管中。將細胞以300 g離心五分鐘。丟棄上清液，且將再懸浮於FACS緩衝液中之細胞以2×10^5個細胞/孔之密度以50 μL接種於96孔U形底組織培養盤中。在單獨微量盤中，製備各抗體之2×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:4連續稀釋。製備總共11種範圍介於60 μg/mL至0.000057 μg/mL之工作稀釋液。接著將五十微升之各稀釋液轉移至含有人類TIGIT-CHO細胞之微量盤中。接著將細胞在4℃下培育45分鐘。對於抗體染色，將細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次且以1:800最終稀釋再懸浮於含有Fcγ片段特異性的R-藻紅素(PE)親和純化$F(ab')_2$片段山羊抗人類IgG(Jackson，目錄號#109-116-098)之FACS緩衝液中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且

藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由依序閘控FSC-A與SSC-A，及SSC-H與SSC-A來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料。軟體用於藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合判定產生50%最大結合(有效濃度50，[EC50])之抗體的濃度。

【0618】如圖20中所示，BA148以劑量依賴性方式結合於表現人類TIGIT之CHO細胞。計算各抗體之平均EC50值且報導於表46中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表47中。

表46. 結合於人類TIGIT CHO細胞之抗TIGIT抗體的EC50值。*

抗體	EC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA148	8.2

*根據2個實驗計算。

表47. 展示抗TIGIT抗體與人類TIGIT CHO細胞結合之代表性實驗的AUC值。

抗體	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA148	297761	1286
BA149	653.3	49.26

與表現食蟹獼猴TIGIT之CHO細胞的結合

【0619】在類似實驗中，測試抗TIGIT抗體結合於經工程改造以在其細胞表面上表現野生型食蟹獼猴TIGIT之CHO細胞(食蟹獼猴TIGIT-CHO細胞)的能力。簡言之，CHO細胞用編碼野生型食蟹獼猴TIGIT之載體轉染，且選擇穩定表現食蟹獼猴TIGIT之純系。在含有4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 1× HT-Supplement及2.5 μg/mL嘌呤黴素之

Power CHO-2培養基中培養穩定細胞株。如上文關於人類TIGIT-CHO細胞所描述測定抗TIGIT抗體結合於食蟹獼猴TIGIT-CHO之能力。

【0620】如圖21中所示，BA148以劑量依賴性方式結合於表現食蟹獼猴TIGIT之CHO細胞。針對各抗體計算BA148與食蟹獼猴TIGIT-CHO細胞之結合的平均EC50值且報導於表48中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表49中。

表48. 結合於食蟹獼猴TIGIT-CHO細胞之抗TIGIT抗體的EC50值。*

抗體	EC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA148	53.42

*根據2個實驗計算。

表49. 展示抗TIGIT抗體與食蟹獼猴TIGIT-CHO細胞結合之代表性實驗的AUC值。

抗體	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA148	283737	1822
BA149	578.8	31.16

6.8.2 抗人類TIGIT抗體阻斷配位體與TIGIT之結合

阻斷人類TIGIT-CHO細胞與可溶性人類CD155之結合

【0621】在此實例中，測試抗TIGIT抗體阻斷野生型人類TIGIT與其配位體人類CD155(亦稱為PVR)之間的結合之能力。具體而言，藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗體阻斷CHO細胞上過度表現之野生型人類TIGIT與可溶性人類CD155之間的結合之能力。

【0622】簡言之，在FACS緩衝液中製備含有2 μg/mL的與R-藻紅素結合之人類CD155-Fc(CD155-Fc-PE)之溶

液。接著將五十微升之人類CD155-Fc-PE之此工作儲備液添加至96孔U形底微量盤之孔中。在微量盤中製備各抗體之4×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:4連續稀釋。製備總共11種範圍介於120 μg/mL至0.0001 μg/mL之工作稀釋液。將二十五微升之各稀釋液添加至含有CD155-Fc-PE之微量盤中。最後，將如上文所描述製備之25 μL人類TIGIT-CHO細胞添加至各孔中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由對FSC-A與SSC-A及SSC-H與SSC-A進行依序閘控來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料並且如上文所描述進行分析。

【0623】對於各抗體濃度，根據方程式5，使用在不存在抗體之情況下與CD155-Fc-PE一起培育之人類TIGIT-CHO細胞所獲得的MFI值及人類TIGIT-CHO細胞自體螢光(背景)之MFI值來標準化實驗資料。

方程式5

最大信號%=

(MFI「抗體」-MFI「背景」)/(MFI「總」-MFI「背景」)

其中

「抗體」為BA148

「背景」為單獨的細胞(無抗體或CD155-Fc-PE)

「總」為在不存在抗體之情況下與CD155-Fc-PE一起培育之細胞

【0624】測定抑制CD155-Fc-PE與野生型人類TIGIT-CHO細胞結合之50%(IC50)的抗體之濃度。使用GraphPad Prism軟體藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合計算IC50值。

【0625】如圖22中所示，BA148阻斷野生型人類TIGIT與CD155之結合。計算各抗體之平均IC50值且報導於表50中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表51中。

表50. 阻斷人類TIGIT-CHO與人類CD155結合之抗TIGIT抗體的IC50值。*

抗體	IC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA148	8.4

*根據3個實驗計算。

表51. 展示抗TIGIT抗體阻斷人類TIGIT-CHO與人類CD155結合之代表性實驗的AUC值。

抗體	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA148	250.9	3.24
BA149	563.7	3.60

阻斷食蟹獼猴TIGIT-CHO細胞與可溶性人類CD155之結合

【0626】在此實例中，測試抗TIGIT抗體阻斷野生型食蟹獼猴TIGIT與其配位體人類CD155(亦稱為PVR)之間的結合之能力。具體而言，藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗體阻斷CHO細胞上過度表現之野生型食蟹獼猴TIGIT與可溶性人類CD155之間的結合之能力。

【0627】簡言之，在FACS緩衝液中製備含有2 μg/mL

的與R-藻紅素結合之人類CD155-Fc(CD155-Fc-PE)之溶液。接著將五十微升之人類CD155-Fc-PE之此工作儲備液添加至96孔U形底微量盤之孔中。在微量盤中製備各多特異性分子之4×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:4連續稀釋。製備總共11種範圍介於120 μg/mL至0.0001 μg/mL之工作稀釋液。將二十五微升之各稀釋液添加至含有CD155-Fc-PE之微量盤中。最後，將如上文所描述製備之25 μL食蟹獼猴TIGIT-CHO細胞添加至各孔中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由對FSC-A與SSC-A及SSC-H與SSC-A進行依序閘控來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料並且如上文所描述進行分析。

【0628】如圖23中所示，BA148阻斷食蟹獼猴TIGIT-CHO與CD155之結合。計算各抗體之平均IC50值且報導於表52中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表53中。

表 52. 阻斷食蟹獼猴 TIGIT-CHO 與人類 CD155 結合之抗 TIGIT 抗體的 IC50 值。

抗體	IC50 (幾何平均值)，ng/mL
BA148	243.1

*根據 3 個實驗計算。

表 53. 展示抗 TIGIT 抗體阻斷食蟹獼猴 TIGIT-CHO 與人類 CD155 結合之代表性實驗的 AUC 值。

抗體	曲線下面積(AUC)	標準誤差
BA148	359.9	3.18
BA149	543.4	3.59

6.9 實例 9：抗人類 TIGIT 及抗人類 CD96 抗體結合於表現 FcγRIIIa 變異體 V/V 及 F/F 之細胞

【0629】藉由流式細胞測量術*活體外*測試抗 TIGIT 及抗 CD96 抗體結合於各種細胞類型之表面上之人類 FcγRIIIa (變異體 V/V 及變異體 F/F)的能力。

與表現人類 FcγRIIIa 之 CHO 細胞的結合

【0630】評定抗 TIGIT 及抗 CD96 抗體結合於 CHO 細胞之表面上表現之人類 FcγRIIIa 的能力。簡言之，CHO 細胞用編碼人類 FcγRIIIa(人類 FcγRIIIa-CHO)變異體 V/V 或變異體 F/F 之載體轉染，且選擇穩定表現 FcγRIIIa 變異體 V/V 或變異體 F/F 之純系。在含有 4 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL 1× HT-Supplement 及 2.5 μg/mL 嘌呤黴素之 Power CHO-2 培養基中培養穩定細胞株。

【0631】對於抗體結合分析，將人類 FcγRIIIa-CHO 細胞(變異體 V/V 或變異體 F/F)之冷凍等分試樣在 37℃ 下解凍且接著轉移至含有補充有 0.5% 牛血清白蛋白及 0.05% 疊氮化鈉之 DPBS(FACS 緩衝液)的試管中。將細胞以 300 g 離心五分鐘。丟棄上清液，且將再懸浮於 FACS 緩衝液中之細胞以 2×10^5 個細胞/孔之密度以 50 μL 接種於 96 孔 U 形底組織

培養盤中。在單獨微量盤中，製備各抗體之2×濃縮中間儲備液。將抗體在FACS緩衝液中1:4連續稀釋。製備總共11種範圍介於60 μg/mL至0.000057 μg/mL之工作稀釋液。接著將五十微升之各稀釋液轉移至含有人類FcγRIIIa-CHO(變異體V/V或變異體F/F)細胞之微量盤中。接著將細胞在4℃下培育45分鐘。對於抗體染色，將細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次且以1:800最終稀釋再懸浮於含有Fcγ片段特異性的R-藻紅素(PE)親和純化$F(ab')_2$片段山羊抗人類IgG(Jackson，目錄號#109-116-098)之FACS緩衝液中。在冰上培育30分鐘後，細胞用冷FACS緩衝液洗滌兩次，且藉由流式細胞測量術(BD LSR Fortessa流式細胞儀)分析細胞。使用FlowJo軟體，藉由依序閘控FSC-A與SSC-A，及SSC-H與SSC-A來分析資料。計算PE之平均螢光強度(MFI)值，且藉由GraphPad Prism軟體繪製資料。軟體用於藉由使用四參數邏輯方程式之曲線擬合判定產生50%最大結合(有效濃度50，[EC50])之抗體的濃度。

【0632】如圖24A至圖24D中所示，BA143、BA144、BA145及BA148以劑量依賴性方式結合於表現人類FcγRIIIa之CHO細胞的變異體V/V。計算各抗體之平均EC50值且報導於表54中。計算代表性實驗之曲線下面積(AUC)且報導於表55中。

【0633】如圖25A至圖25E中所示，BA143、BA144及BA148以劑量依賴性方式結合於表現人類FcγRIIIa之CHO細胞的變異體F/F。計算各抗體之EC50值且報導於表56

中。計算曲線下面積(AUC)且報導於表57中。

表 54. 結合於人類 FcγRIIIa (V/V) CHO 細胞之抗 TIGIT 及抗 CD96 抗體的 EC50 值。*

抗體	EC50, ng/mL
BA143	191.5
BA144	271.7
BA145	329.1
BA148	45.5

*根據 2 個實驗計算。

表 55. 展示抗 TIGIT 及抗 CD96 抗體與人類 FcγRIIIa (V/V) CHO 細胞結合之代表性實驗的 AUC 值。

抗體	曲線下面積(AUC)
BA143	28879
BA144	38938
BA145	29559
BA148	50127

表 56. 結合於人類 FcγRIIIa (F/F) CHO 細胞之抗 TIGIT 及抗 CD96 抗體的 EC50 值

抗體	EC50, ng/mL
BA143	不適合
BA144	不適合
BA145	不適合
BA148	2.62

*根據 1 個實驗計算。

表 57. 展示抗 TIGIT 及抗 CD96 抗體與人類 FcγRIIIa (F/F)CHO 細胞結合之實驗的 AUC 值

抗體	曲線下面積(AUC)
BA143	10043
BA144	14171
BA145	3333
BA148	66622

6.10 實例 10：抗 TIGITxCD96 多特異性分子與初級人類 T 細胞之結合

【0634】在此實例中，測試抗TIGITxCD96多特異性分子BA127，以及抗CD96單特異性對照抗體BA143、抗TIGIT單特異性抗體BA148或雙特異性同型對照抗體BA128結合於活化人類T細胞的能力。對於活化T細胞，將來自四個不同健康供體之人類PBMC的冷凍等分試樣自液氮擷取且立即在37℃水中解凍直至觀測到浮冰為止。接著將細胞轉移至10 mL預溫熱的R10培養基中。移出20 μL且將其添加至380 μL活力染料中以使用Muse裝置計數細胞且檢查活力。將樣品以1200 rpm離心五分鐘且接著用R10培養基懸浮至1×10^6個細胞/毫升的最終濃度。細胞用immunoCult CD3/CD28 T細胞活化劑以25微升/1×10^6個細胞刺激，且將100 μL之經刺激細胞移液至96孔圓底組織培養盤之各孔中並且在37℃/5% CO_2下培育四天。

【0635】將劑量範圍之多特異性分子或抗體置放於96孔圓底盤中。首先，在緩衝液中製備200 μL之50 μg/mL之各抗體。接著藉由將20 μL前述稀釋液移液至180 μL樣品緩衝液中來1:10連續稀釋多特異性分子及抗體。製備總共8種範圍介於50 μg/mL至0.000005 μg/mL之稀釋液。在四天之後，將樣品盤以2000 rpm離心兩分鐘，且丟棄上清液。樣品用製備於FACs緩衝液中之FcγR阻斷劑以5微升/100微升測試液阻斷10分鐘。樣品盤隨後以2000 rpm離心兩分鐘，且丟棄上清液。隨後將細胞再懸浮於圖26A至圖26F中所示之濃度下的100 μL抗TIGITxCD96多特異性分子或相關同型對照中。將樣品盤在4℃下培育30分鐘。細胞藉由添

加冷樣品緩衝液洗滌且以2000 rpm離心兩分鐘，且丟棄上清液。此洗滌重複一次。

【0636】隨後將細胞再懸浮於經螢光標記之抗體的混合液中。在FACs緩衝液中製備足以用於所有樣品之經螢光標記之抗體的混合液。隨後將每孔100 μL抗體添加至圓底96孔盤中。將樣品盤在冰上培育20分鐘。細胞藉由添加冷樣品緩衝液洗滌，以2000 rpm離心兩分鐘，且丟棄上清液。此洗滌重複一次。在11 mL FACs緩衝液中製備經PE標記之二級抗人類IgG抗體之最終混合液。每孔添加100 μL二級抗體至圓底96孔盤中。將樣品盤在冰上培育5分鐘。細胞藉由添加冷樣品緩衝液洗滌，以2000 rpm離心兩分鐘，且丟棄上清液。此洗滌重複一次。

【0637】使用BD LSR Fortessa流式細胞儀藉由流式細胞測量術量測抗體結合。未染色的對照細胞用於使用前向散射面積(FSC-A)對側向散射面積(SSC-A)之繪圖及FSC-A對FSC-高度(FSC-H)之另一繪圖對淋巴球群體進行閘控以選擇單細胞。經各個別抗體染色之細胞之試管用於計算實驗中所使用之各種顏色的補償。記錄各樣品之100,000個事件。藉由對以下群體進行依序閘控來分析樣品：FSC-A與SSC-A、FSC-H與FSC-A、SSC-A與LIVE/DEAD、CD4與CD8及SSC與CD25。計算平均螢光強度(MFI)。

【0638】如圖26A至圖26F中所示，TIGITxCD96多特異性分子BA127在三個獨立供體中表明與活化之初級人類CD4+ T細胞(圖26A、圖26B及圖26C)及活化之初級人類

CD8+ T細胞(圖26D、圖256及圖26F)的強效結合。值得注意地，與對應抗CD96單特異性對照抗體BA143及抗TIGIT單特異性抗體BA148相比，BA127表明與來自供體1及2之活化CD4+(圖26A及圖26B)及CD8+(圖26D及圖26E) T細胞的優異最大結合。BA127展示與BA143相比相當的與來自供體3之活化CD4+及CD8+ T細胞的結合(圖26C及圖26F)。

6.11 實例11：抗TIGITxCD96多特異性分子與初級人類T細胞之結合

【0639】在此實驗中，測試抗TIGITxCD96多特異性分子BA127結合於活化人類T細胞之能力。對於活化T細胞，將來自四個不同健康供體之人類PBMC的冷凍等分試樣自液氮擷取且立即在37℃水中解凍直至觀測到浮冰為止。接著將細胞轉移至10 mL預溫熱的R10培養基中。移出20 μL且將其添加至380 μL活力染料中以使用Muse裝置計數細胞且檢查活力。將樣品以1200 rpm離心五分鐘且接著用R10培養基懸浮至1×10^6個細胞/毫升的最終濃度。細胞用immunoCult CD3/CD28 T細胞活化劑以25微升/1×10^6個細胞刺激，且將100 μL之經刺激細胞移液至96孔圓底組織培養盤之各孔中並且在37℃/5% CO_2下培育四天。

【0640】將劑量範圍之多特異性分子或抗體(BA127或雙特異性同型對照抗體BA128)置放於96孔圓底培養盤中。首先，在緩衝液中製備200 μL之25 μg/mL之各抗體。接著藉由將50 μL前述稀釋液移液至150 μL樣品緩衝液中來1:4

連續稀釋多特異性分子及抗體。製備總共8種範圍介於50 μg/mL至0.000005 μg/mL之稀釋液。在四天之後，將樣品盤以2000 rpm離心兩分鐘，且丟棄上清液。樣品用製備於FACs緩衝液中之FcγR阻斷劑以5微升/100微升測試液阻斷10分鐘。樣品盤隨後以2000 rpm離心兩分鐘，且丟棄上清液。隨後將細胞再懸浮於圖27A至圖27F中所示之濃度下的100 μL抗TIGITxCD96多特異性分子(BA127)或相關同型對照(BA128)中。將樣品盤在4℃下培育30分鐘。細胞藉由添加冷樣品緩衝液洗滌且以2000 rpm離心兩分鐘，且丟棄上清液。此洗滌重複一次。

【0641】隨後將細胞再懸浮於經螢光標記之抗體的混合液中。在FACs緩衝液中製備足以用於所有樣品之經螢光標記之抗體的混合液。隨後將每孔100 μL抗體添加至圓底96孔盤中。將樣品盤在冰上培育20分鐘。細胞藉由添加冷樣品緩衝液洗滌，以2000 rpm離心兩分鐘，且丟棄上清液。此洗滌重複一次。在11 mL FACs緩衝液中製備經PE標記之二級抗人類IgG抗體之最終混合液。每孔添加100 μl二級抗體至圓底96孔盤中。將樣品盤在冰上培育5分鐘。細胞藉由添加冷樣品緩衝液洗滌，以2000 rpm離心兩分鐘，且丟棄上清液。此洗滌重複一次。

【0642】使用BD LSR Fortessa流式細胞儀藉由流式細胞測量術量測抗體結合。未染色的對照細胞用於使用前向散射面積(FSC-A)對側向散射面積(SSC-A)之繪圖及FSC-A對FSC-高度(FSC-H)之另一繪圖對淋巴球群體進行閘控以

選擇單細胞。經各個別抗體染色之細胞之試管用於計算實驗中所使用之各種顏色的補償。記錄各樣品之100,000個事件。藉由對以下群體進行依序閘控來分析樣品：FSC-A與SSC-A、FSC-H與FSC-A、SSC-A與LIVE/DEAD、CD4與CD8及SSC與CD25。計算平均螢光強度(MFI)。

【0643】如圖27A至圖27F中所示，TIGITxCD96多特異性分子BA127以劑量依賴性方式結合於來自三個獨立供體的活化之初級人類CD4+ T細胞(圖27A、圖27B及圖27C)及活化之初級人類CD8+ T細胞(圖27D、圖27E及圖27F)。

6.12 實例12：SEA刺激分析

【0644】在此實例中，測試抗TIGITxCD96多特異性分子相較於對照多特異性分子促進用SEA刺激之PBMC分泌細胞介素介白素-2(IL-2)的能力。

【0645】將劑量範圍的抗TIGITxCD96多特異性分子BA123、BA125及BA127、同型對照多特異性分子BA128及抗CD96×同型對照多特異性分子BA129、BA130及BA131中之每一者以5×濃縮中間儲備液製備於1.2 mL錐形試管中。首先，在R10培養基中製備250 μg/ml中間儲備液，且藉由連續稀釋1:10連續稀釋抗體得到總共8種稀釋液。每孔添加20 μL抗體至圓底96孔盤中，得到範圍介於50 μg/mL至0.000005 μg/mL之最終濃度。

【0646】自液氮擷取人類PBMC之冷凍等分試樣且立即在37℃水中解凍，直至觀察到浮冰為止。將細胞轉移至

10 mL預溫熱的R10培養基中且立即以1500 rpm離心五分鐘。丟棄上清液，且將細胞再懸浮於新鮮R10培養基中。為了計數細胞及檢查活力，移出20 μL樣品且將其添加至380 μL活力染料中，混合且使用Muse裝置讀取。

【0647】細胞再懸浮至中間濃度。SEA之中間儲備液濃度係藉由將10 μL之10 μg/mL SEA添加至90 μL R10中以使得中間濃度為1 μg/mL而得到。首先用SEA肽刺激細胞且將80 μL細胞及SEA混合物添加至對應孔中且在潮濕室內在37℃及5% CO_2下之組織培養培育箱中培育四天。使用總共100,000個細胞/孔及最終濃度1 ng/mL之SEA。

【0648】在培育四天之後，自培育箱移除盤。隨後將盤以2000 rpm離心兩分鐘。將5 μL上清液轉移至384孔AlphaLISA盤中以供細胞介素分析。AlphaLISA套組(Perkin Elmer)用於量測IL-2分泌。簡言之，藉由將2.5 mL之10× AlphaLISA免疫分析緩衝液移液至22.5 mL水中來製備分析緩衝液。使用人類IL-2分析物來製備標準稀釋液。在分析緩衝液中製備1.6× AlphaLISA抗IL-2受體珠粒及生物素化抗IL-2抗體之混合物。將8 μL添加至各孔中且在室溫下在黑暗中培育。AlphaLISA盤以2000 rpm短暫離心。在分析緩衝液中製備2.3×鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒中間儲備液。將10 μL添加至各孔中且在室溫下在黑暗中培育。AlphaLISA盤以2000 rpm短暫離心。在EnVision盤讀取器上使用AlphaScreen方案量測相對光單位(RLU)。在GraphPad Prism中繪製結果且使用非線性回歸擬合曲線。

【0649】如圖28A至圖28C中所示，相較於同型對照BA128，抗TIGITxCD96多特異性分子BA123、BA125及BA127(圖28A)以及BA125及BA127(圖28B)強力增強T細胞反應，如藉由介白素-2(IL-2)細胞介素分泌所判定。此外，BA127表明與僅結合CD96之多特異性分子BA129、BA130及BA131或同型對照抗體BA128相比優良的功能活性(圖28D)。

6.13 實例13：SEA刺激分析

【0650】將劑量範圍的抗TIGITxCD96多特異性分子BA127、同型對照多特異性分子BA128、抗CD96單特異性抗體對照BA143及抗TIGIT單特異性抗體對照BA148中之每一者以5×濃縮中間儲備液製備於1.2 mL錐形試管中。首先，在R10培養基中製備250 μg/ml中間儲備液，且藉由連續稀釋1:10連續稀釋抗體得到總共8種稀釋液。每孔添加20 μL抗體至圓底96孔盤中，得到範圍介於50 μg/mL至0.000005 μg/mL之最終濃度。

【0651】自液氮擷取人類PBMC之冷凍等分試樣且立即在37℃水中解凍，直至觀察到浮冰為止。將細胞轉移至10 mL預溫熱的R10培養基中且立即以1500 rpm離心五分鐘。丟棄上清液，且將細胞再懸浮於新鮮R10培養基中。為了計數細胞及檢查活力，移出20 μL樣品且將其添加至380 μL活力染料中，混合且使用Muse裝置讀取。

【0652】細胞再懸浮至中間濃度。SEA之中間儲備液

濃度係藉由將10 μL之10 μg/mL SEA添加至90 μL R10中以使得中間濃度為1 μg/mL而得到。首先用SEA肽刺激細胞且將80 μL細胞及SEA混合物添加至對應孔中且在潮濕室內在37℃及5% CO_2下之組織培養培育箱中培育四天。使用總共100,000個細胞/孔及最終濃度1 ng/mL之SEA。

【0653】在培育四天之後，自培育箱移除盤。隨後將盤以2000 rpm離心兩分鐘。將5 μL上清液轉移至384孔AlphaLISA盤中以供細胞介素分析。AlphaLISA套組(Perkin Elmer)用於量測IL-2分泌。簡言之，藉由將2.5 mL之10× AlphaLISA免疫分析緩衝液移液至22.5 mL水中來製備分析緩衝液。使用人類IL-2分析物來製備標準稀釋液。在分析緩衝液中製備1.6× AlphaLISA抗IL-2受體珠粒及生物素化抗IL-2抗體之混合物。將8 μL添加至各孔中且在室溫下在黑暗中培育。AlphaLISA盤以2000 rpm短暫離心。在分析緩衝液中製備2.3×鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒中間儲備液。將10 μL添加至各孔中且在室溫下在黑暗中培育。AlphaLISA盤以2000 rpm短暫離心。在EnVision盤讀取器上使用AlphaScreen方案量測相對光單位(RLU)。在GraphPad Prism中繪製結果且使用非線性回歸擬合曲線。

【0654】如圖29中所示，相較於同型對照BA128，TIGITxCD96多特異性分子BA127強力增強T細胞反應，如藉由介白素-2(IL-2)細胞介素分泌所判定。此外，BA127表明與單特異性抗TIGIT抗體BA148或單特異性抗CD96抗體BA143相比優良的功能活性。

6.14 實例14：SEA刺激分析

【0655】將劑量範圍的抗TIGITxCD96多特異性分子BA127及同型對照多特異性分子BA128中之每一者以5×濃縮中間儲備液製備於1.2 mL錐形試管中。對於供體1及2，在R10培養基中製備250 μg/ml中間儲備液，且藉由連續稀釋1:10連續稀釋抗體得到總共8種稀釋液。每孔添加20 μL抗體至圓底96孔盤中，得到範圍介於50 μg/mL至0.000005 μg/mL之最終濃度。

【0656】對於供體3、4、5及6，在R10培養基中製備10 μg/mL中間儲備液且藉由連續稀釋1:5連續稀釋抗體。在R10培養基中製備總共8種範圍介於10 μg/mL至0.000128 μg/mL之稀釋液。每孔添加20 μL抗體至圓底96孔盤中。

【0657】自液氮擷取人類PBMC之冷凍等分試樣且立即在37℃水中解凍，直至觀察到浮冰為止。將細胞轉移至10 mL預溫熱的R10培養基中且立即以1500 rpm離心五分鐘。丟棄上清液，且將細胞再懸浮於新鮮R10培養基中。為了計數細胞及檢查活力，移出20 μL樣品且將其添加至380 μL活力染料中，混合且使用Muse裝置讀取。

【0658】細胞再懸浮至中間濃度。SEA之中間儲備液濃度係藉由將10 μL之10 μg/mL SEA添加至90 μL R10中以使得中間濃度為1 μg/mL而得到。首先用SEA肽刺激細胞且將80 μL細胞及SEA混合物添加至對應孔中且在潮濕室內在37℃及5% CO_2下之組織培養培育箱中培育四天。使用總

共100,000個細胞/孔及最終濃度1 ng/mL之SEA。

【0659】在培育四天之後，自培育箱移除盤。隨後將盤以2000 rpm離心兩分鐘。將5 μL上清液轉移至384孔AlphaLISA盤中以供細胞介素分析。AlphaLISA套組(Perkin Elmer)用於量測IL-2分泌。簡言之，藉由將2.5 mL之10× AlphaLISA免疫分析緩衝液移液至22.5 mL水中來製備分析緩衝液。使用人類IL-2分析物來製備標準稀釋液。在分析緩衝液中製備1.6× AlphaLISA抗IL-2受體珠粒及生物素化抗IL-2抗體之混合物。將8 μL添加至各孔中且在室溫下在黑暗中培育。AlphaLISA盤以2000 rpm短暫離心。在分析緩衝液中製備2.3×鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒中間儲備液。將10 μL添加至各孔中且在室溫下在黑暗中培育。AlphaLISA盤以2000 rpm短暫離心。在EnVision盤讀取器上使用AlphaScreen方案量測相對光單位(RLU)。在GraphPad Prism中繪製結果且使用非線性回歸擬合曲線。

【0660】如圖30A至圖309F中所示，相較於同型對照BA128，TIGITxCD96多特異性分子BA127以劑量依賴性方式強力增強T細胞反應，如藉由來自六個單獨供體之經SEA刺激之PBMC中的介白素-2(IL-2)分泌所判定。表58中列出圖30中之各供體的EC10、EC50及EC90值。

表58：EC10、EC50及EC90值。

供體	EC10	EC50	EC90
1	0.002519	0.02267	0.204
2	0.002114	0.01908	0.1713
3	0.0183	0.09746	0.8771
4	0.0003820	0.003438	0.03094
5	0.001937	0.01743	0.1569
6	0.001954	0.01758	0.1583
平均值	**0.0045**	**0.0296**	**0.2664**

6.15 實例15：TIGIT阻斷報導子分析

【0661】此實例證實抗TIGITxCD96多特異性分子阻斷TIGIT/CD155抑制傳訊之能力。

【0662】根據製造商之方案(Promega)進行TIGIT阻斷報導子分析。首先，自液氮擷取經工程改造以表現具有由可對TCR活化及CD226共刺激兩者有反應之天然啟動子驅動的螢光素酶報導子之人類TIGIT的Jurkat效應T細胞且立即在37℃水中解凍直至觀測到浮冰為止。隨後將細胞轉移至含12 mL預溫熱(37℃)的分析緩衝液(90% RPMI 1640/10% FBS)的錐形管中。輕輕地混合細胞懸浮液且將其轉移至無菌儲集器中，且將80 μL細胞懸浮液轉移至96孔白色平底分析盤之內部60個孔中。將120 μl預溫熱(37℃)的分析緩衝液添加至分析盤之外部孔中之每一者中。隨後將細胞在37℃、5% CO_2培育箱中培育16至20小時。

【0663】將劑量範圍的抗TIGITxCD96多特異性分子BA125及BA127、同型對照多特異性分子BA128、抗

TIGIT×同型對照多特異性分子BA133、抗CD96單特異性抗體對照BA143、抗CD96×同型對照多特異性分子BA131、單特異性同型對照BA146、抗TIGIT參考抗體1、抗TIGIT參考抗體2及抗TIGIT參考抗體3以6×濃縮中間儲備液製備於1.2 mL錐形試管中。首先，在分析緩衝液中製備50 μg/mL中間儲備液，且藉由連續稀釋1:2.5連續稀釋抗體。在分析緩衝液中製備總共10種範圍介於50 μg/mL至0.0131 μg/mL(圖31A及圖31B)或40 μg/mL至0.0262 μg/mL(圖31C)之稀釋液。每孔添加20 μL抗體至預塗覆之TIGIT效應細胞中。

【0664】自液氮擷取經工程改造以表現具有經設計以抗原非依賴性方式活化TCR複合物的經工程改造之細胞表面蛋白質(CD155 aAPC/CHO-K1細胞)之人類CD155的CHO-K1細胞，且立即在37℃水中解凍直至觀測到浮冰為止。隨後將細胞轉移至含有3 mL分析緩衝液之15 mL錐形管中。輕輕地混合細胞懸浮液且將其轉移至無菌儲集器中，且將20 μL細胞懸浮液轉移至預塗覆之TIGIT效應細胞及抗體混合物。最終分析體積為120 μl。

【0665】隨後將細胞在37℃、5% CO2培育箱中培育6小時。在培育之後，自培育箱移除分析盤且使其平衡至環境溫度持續10分鐘。隨後將120 μl之Bio-Glo™試劑添加至預塗覆之細胞及多特異性分子或抗體混合物中且在室溫下培育5分鐘。使用發光EnVision盤讀取器量測相對光單位(RLU)。在GraphPad Prism中繪製結果且使用非線性回歸

擬合曲線。

【0666】如圖31A、圖31B及圖31C中所示，抗TIGITxCD96多特異性分子BA125及BA127由於TIGIT-CD155配位體阻斷而以劑量依賴型方式強力增強螢光素酶基因表現(T細胞受體(TCR)活化及CD226共刺激路徑活化之替代物)。如所預期，抗TIGIT×同型對照多特異性分子BA133而非抗CD96單特異性抗體對照BA143亦增強螢光素酶基因表現。相比於參考物，抗TIGIT×同型對照多特異性分子BA125及BA127表明增強報導子活性之類似能力。

6.16 實例16：抗TIGITxCD96多特異性分子在T細胞刺激分析中引發IL-2分泌

【0667】在此實例中，評定抗TIGITxCD96多特異性分子BA127引發用次佳濃度之SEA超抗原刺激的初級健康供體人類PBMC中之IL-2細胞介素分泌的能力。

【0668】將劑量範圍之BA127、參考抗TIGIT單株參考抗體1或同型對照多特異性分子BA128以5×濃縮中間儲備液製備於1.2 mL錐形試管中。首先，在R10培養基中製備50 μg/mL中間儲備液，且藉由連續稀釋1:5連續稀釋抗體得到總共8種稀釋液。每孔添加20 μL抗體至圓底96孔盤中，得到範圍介於10 μg/mL至0.000128 μg/mL之最終濃度。

【0669】自液氮擷取人類PBMC之冷凍等分試樣且立即在37℃水中解凍，直至觀察到浮冰為止。將細胞轉移至

10 mL預溫熱的R10培養基中且立即以1500 rpm離心五分鐘。丟棄上清液，且將細胞再懸浮於新鮮R10培養基中。為了計數細胞及檢查活力，移出20 μL樣品且將其添加至380 μL活力染料中，混合且使用Muse裝置讀取。

【0670】將細胞再懸浮至中間濃度。SEA之中間儲備液濃度係藉由將10 μL之10 μg/mL SEA添加至90 μL R10中以使得中間濃度為1 μg/mL而得到。首先用SEA肽刺激細胞且將80 μL細胞及SEA混合物添加至對應孔中且在潮濕室內在37℃及5% CO_2下之組織培養培育箱中培育四天。使用總共100,000個細胞/孔及最終濃度1 ng/mL之SEA。

【0671】在培育四天之後，自培育箱移除盤。隨後將盤以2000 rpm離心兩分鐘。將5 μL上清液轉移至384孔AlphaLISA盤中以供細胞介素分析。AlphaLISA套組(Perkin Elmer)用於量測IL-2分泌。簡言之，藉由將2.5 mL之10× AlphaLISA免疫分析緩衝液移液至22.5 mL水中來製備分析緩衝液。使用人類IL-2分析物來製備標準稀釋液。在分析緩衝液中製備1.6× AlphaLISA抗IL-2受體珠粒及生物素化抗IL-2抗體之混合物。將8 μL添加至各孔中且在室溫下在黑暗中培育。AlphaLISA盤以2000 rpm短暫離心。在分析緩衝液中製備2.3×鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒中間儲備液。將10 μL添加至各孔中且在室溫下在黑暗中培育。AlphaLISA盤以2000 rpm短暫離心。在EnVision盤讀取器上使用AlphaScreen方案量測相對光單位(RLU)。在GraphPad Prism中繪製結果且使用非線性回歸擬合曲線。

【0672】如圖32A及圖32B中所示，相較於參考抗TIGIT抗體及一系列濃度內之兩個供體中之同型對照抗體，抗TIGITxCD96多特異性分子BA127產生較高水準之IL-2細胞介素分泌。

6.17 實例17：抗TIGITxCD96多特異性分子在臨床前小鼠腫瘤模型中抑制腫瘤生長

【0673】此實例證實，使用抗TIGITxCD96多特異性分子之阻斷在小鼠模型中促進與對應單特異性抗體及單特異性抗體之組合相比優良的腫瘤控制。

【0674】在小鼠大腸直腸癌模型中測試小鼠替代抗TIGIT及抗CD96單特異性抗體及抗TIGITxCD96多特異性分子。具體而言，使6至8週齡之Balb/c小鼠(Jackson Labs #000651)首先適應兩週且刮毛並且標記。將CT26小鼠大腸直腸癌細胞(ATCC® CRL-2638™)在補充有10%熱滅活FBS及諾莫辛(normocin)之RPMI培養基的組織培養物中擴增1週。向小鼠皮下注射懸浮於100 PBS中之1×10^5個CT26細胞。使植入之腫瘤細胞建立9至10天以達至大約50 mm^3之大小。隨後使小鼠隨機化且經由腹膜內投與，一週兩次用200 μg抗TIGIT $mIgG_2a$替代抗體(純系：10A7)、抗CD96 $mIgG_2a$替代抗體(純系：6A6)、抗TIGIT及抗CD96替代mAb之組合、抗TIGITxCD96 $mIgG_2a$替代多特異性分子、抗TIGITxCD96 $mIgG_2a$.N297A替代多特異性分子、同型對照單特異性抗體($mIgG_2a$)或同型對照多特異性分子

(mIgG$_2$a)處理，持續2週。每兩週藉由卡尺量測腫瘤體積且以0.5x長度x寬度^{2}計算。

【0675】如圖33A至圖33E中所示，抗TIGITxCD96替代多特異性分子mIgG$_2$a在15隻小鼠中之13隻中引起完全反應。相反地，抗TIGITxCD96替代多特異性mIgG$_2$a-N297A對控制腫瘤生長無作用。抗TIGITxCD96 mIgG$_2$a多特異性分子顯示與具有抗TIGIT mAb或抗CD96 mAb或抗TIGIT及CD96 mAb之組合的單一藥劑療法相比優良的腫瘤控制。此結果證實抗TIGITxCD96多特異性分子依賴於FcγR共接合以增強免疫效應功能且功能上優於單特異性抗體或單特異性抗體之組合的*活體外*觀測結果。

6.18 實例17：FcγR共接合對於抗腫瘤免疫至關重要

【0676】此實例表明抗TIGITxCD96多特異性分子在臨床前小鼠腫瘤模型中抑制腫瘤生長之能力。

【0677】在小鼠大腸直腸癌模型中測試小鼠替代抗TIGIT及抗CD96單特異性抗體及抗TIGITxCD96多特異性分子。具體而言，使6至8週齡之Balb/c小鼠(Jackson Labs #000651)首先適應兩週且刮毛並且標記。將CT26小鼠大腸直腸癌細胞(ATCC® CRL-2638™)在補充有10%熱滅活FBS及諾莫辛之RPMI培養基的組織培養物中擴增1週。向小鼠皮下注射懸浮於100 PBS中之1x10^{5}個CT26細胞。使植入之腫瘤細胞建立9至10天以達至大約50 mm^{3}之大小。隨後使小鼠隨機化且經由腹膜內投與，一週兩次用200 μg抗

TIGIT $mIgG_2a$替代抗體(純系：10A7)、抗CD96 $mIgG_2a$替代抗體(純系：6A6)、抗TIGIT及抗CD96替代單特異性抗體之組合、抗TIGITxCD96 $mIgG_2a$替代抗體、抗TIGITxCD96雙特異性$mIgG_2a$.N297A替代多特異性分子、同型對照抗體($mIgG_2a$)或同型對照多特異性分子($mIgG_2a$)處理，持續2週。每兩週藉由卡尺量測腫瘤體積且以0.5×長度×寬度^{2}計算。

【0678】如圖34A至圖34E中所示，抗TIGITxCD96替代多特異性分子$mIgG_2a$在15隻小鼠中之13隻中引起完全反應。相反地，抗TIGITxCD96替代多特異性分子$mIgG_2a$-N297A對控制腫瘤生長無作用。抗TIGITxCD96 $mIgG_2a$多特異性分子顯示與具有抗TIGIT單特異性抗體或抗CD96單特異性抗體或抗TIGIT及CD96單特異性抗體之組合的單一藥劑療法相比優良的腫瘤控制。此結果證實抗TIGITxCD96多特異性分子依賴於FcγR共接合以增強免疫效應功能且功能上優於mAb或mAb之組合的*活體外*觀測結果。

*　　*　　*

【0679】本發明之範疇不受本文所描述之特定實施例限制。實際上，根據前述描述及附圖，除所描述之修改之外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將變得顯而易見。此類修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

【0680】本文所引用之所有參考文獻(*例如*公開案或專利或專利申請案)均以全文引用之方式且出於所有目的

併入本文中，其引用程度如同各個別參考文獻(*例如*公開案或專利或專利申請案)具體地且個別地指示為出於所有目的以全文引用之方式併入一般。

【0681】其他實施例在以下申請專利範圍內。

【序列表】

<110> 美商艾吉納斯公司(Agenus Inc.)

<120> 抗TIGIT抗體、抗CD96抗體及其使用方法

<130> 404298-AGBW-146P1 (180203)

<140> TW 111116719
<141> 2022/05/03

<150> US 63/201,537
<151> 2021/05/04

<160> 114

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
```

85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

<210> 2
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 2

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ala Tyr
            20                  25                  30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

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

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

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

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

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
```

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 3

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 4
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 4

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Phe
20 25 30

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

```
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Thr Tyr Ser Ile Pro Tyr
                85                  90                  95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 5
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 5

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
```

180 185 190

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 6
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 6

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 7
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 7

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

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

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

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

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly
450

<210> 8
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 8

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Pro Asp Val Gly Ser His
20 25 30

Ala Tyr Arg Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Tyr Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Pro Pro Ser
85 90 95

Ser Ala Thr Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

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

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 9
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 9

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Pro Asp Val Gly Ser His
20 25 30

Ala Tyr Arg Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Tyr Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Pro Pro Ser
85 90 95

Ser Ala Thr Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

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

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys
210 215

<210> 10
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 10

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 11

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 12

Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 13

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ala Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 14

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 15

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ser
1 5

<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 16

Asn Tyr Ala Val His
1 5

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

<220>
<223> 合成肽

<400> 17

Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 18

Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 19

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 20

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 21

Leu Gln Thr Tyr Ser Ile Pro Tyr Thr
1 5

<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 22

Thr Tyr Ala Leu His
1 5

<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 23

Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 24

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 24

Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 26

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 27

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Lys Ile Thr
1 5 10

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 28

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 29
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 29

Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 30
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 30

Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 31
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 31

Thr Gly Thr Ser Pro Asp Val Gly Ser His Ala Tyr Arg Ser
1 5 10

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 32

Glu Val Ser Tyr Arg Pro Ser
1 5

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 33

Ser Ser Tyr Pro Pro Ser Ser Ala Thr Val
1 5 10

<210> 34
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 34

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 35

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 36
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 36

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 37

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Phe
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Thr Tyr Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 38
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 38

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 39
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 39

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 40
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 40

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 41

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Pro Asp Val Gly Ser His
20 25 30

Ala Tyr Arg Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Tyr Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Pro Pro Ser
85 90 95

Ser Ala Thr Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 42
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 42

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

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

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

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

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

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

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

<210> 43
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 43

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

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

<210> 44
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 44

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys
100 105

<210> 45
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 45

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 46
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 46

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
```

145 150 155 160

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 47
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 47

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

```
Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
```

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 48
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 48

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
```

340 345 350

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 49
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 49

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 50
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 51
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 51

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 52
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 52

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 53
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 53

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

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

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

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

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

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

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

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

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

130 135 140

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 54
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 54

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 55
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 55

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 56
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 56

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 57
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 57

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

225 230 235 240

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 58
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 58

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

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

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

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

50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 59
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 59

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 60
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 60

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

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

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

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

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

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

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

100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 61
<211> 498
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala
35 40 45

Val Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe Tyr Cys Ala Tyr Gly Arg Pro Cys
50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Glu Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
65 70 75 80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Cys Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
85 90 95

Cys Met Leu Val Leu Tyr Pro Glu Gly Ile Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val Thr Ala Asp Glu Trp Asn Ser Asn His
115 120 125

Thr Ile Glu Ile Glu Ile Asn Gln Thr Leu Glu Ile Pro Cys Phe Gln
130 135 140

```
Asn Ser Ser Ser Lys Ile Ser Ser Glu Phe Thr Tyr Ala Trp Ser Val
145                 150                 155                 160

Glu Asn Ser Ser Thr Asp Ser Trp Val Leu Leu Ser Lys Gly Ile Lys
                165                 170                 175

Glu Asp Asn Gly Thr Gln Glu Thr Leu Ile Ser Gln Asn His Leu Ile
            180                 185                 190

Ser Asn Ser Thr Leu Leu Lys Asp Arg Val Lys Leu Gly Thr Asp Tyr
        195                 200                 205

Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys Phe
    210                 215                 220

Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asn Lys Ile Leu Arg Ser Ser Thr
225                 230                 235                 240

Thr Val Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Val Ile Val Glu Asn
                245                 250                 255

Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Arg Phe Thr Cys Leu Leu Lys
            260                 265                 270

Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Thr Trp Phe Ile Asp Gly Ser Phe
        275                 280                 285

Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg Lys
    290                 295                 300

Gly Lys Asp Gly Phe Leu Glu Leu Lys Ser Val Leu Thr Arg Val His
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Pro Ala Gln Ser Asp Asn Leu Thr Ile Trp Cys Met Ala
                325                 330                 335
```

Leu Ser Pro Val Pro Gly Asn Lys Val Trp Asn Ile Ser Ser Glu Lys
340 345 350

Ile Thr Phe Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ser Ser Thr Asp Pro Pro Leu
355 360 365

Ser Val Thr Glu Ser Thr Leu Asp Thr Gln Pro Ser Pro Ala Ser Ser
370 375 380

Val Ser Pro Ala Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Val Asp
385 390 395 400

Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Pro Ser Asn Ser Ser
405 410 415

Met Thr Thr Arg Gly Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr Asp
420 425 430

Thr Lys Lys Ser Val Ser Arg Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser Ser
435 440 445

Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser Thr
450 455 460

Ala Arg Ala Phe Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr Lys
465 470 475 480

Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Asn Lys Pro Lys Asp
485 490 495

Gly Met

<210> 62
<211> 482
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala
35 40 45

Val Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe Tyr Cys Ala Tyr Gly Arg Pro Cys
50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Glu Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
65 70 75 80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Cys Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
85 90 95

Cys Met Leu Val Leu Tyr Pro Glu Gly Ile Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val Thr Ala Asp Glu Trp Asn Ser Asn His
115 120 125

Thr Ile Glu Ile Glu Ile Asn Gln Thr Leu Glu Ile Pro Cys Phe Gln
130 135 140

Asn Ser Ser Ser Lys Ile Ser Ser Glu Phe Thr Tyr Ala Trp Ser Val
145 150 155 160

Glu Asp Asn Gly Thr Gln Glu Thr Leu Ile Ser Gln Asn His Leu Ile
165 170 175

Ser Asn Ser Thr Leu Leu Lys Asp Arg Val Lys Leu Gly Thr Asp Tyr
180 185 190

Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys Phe

195 200 205

Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asn Lys Ile Leu Arg Ser Ser Thr
210 215 220

Thr Val Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Val Ile Val Glu Asn
225 230 235 240

Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Arg Phe Thr Cys Leu Leu Lys
245 250 255

Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Thr Trp Phe Ile Asp Gly Ser Phe
260 265 270

Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg Lys
275 280 285

Gly Lys Asp Gly Phe Leu Glu Leu Lys Ser Val Leu Thr Arg Val His
290 295 300

Ser Asn Lys Pro Ala Gln Ser Asp Asn Leu Thr Ile Trp Cys Met Ala
305 310 315 320

Leu Ser Pro Val Pro Gly Asn Lys Val Trp Asn Ile Ser Ser Glu Lys
325 330 335

Ile Thr Phe Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ser Ser Thr Asp Pro Pro Leu
340 345 350

Ser Val Thr Glu Ser Thr Leu Asp Thr Gln Pro Ser Pro Ala Ser Ser
355 360 365

Val Ser Pro Ala Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Val Asp
370 375 380

Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Pro Ser Asn Ser Ser
385 390 395 400

Met Thr Thr Arg Gly Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr Asp
405 410 415

Thr Lys Lys Ser Val Ser Arg Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser Ser
420 425 430

Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser Thr
435 440 445

Ala Arg Ala Phe Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr Lys
450 455 460

Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Asn Lys Pro Lys Asp
465 470 475 480

Gly Met

<210> 63
<211> 514
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala
35 40 45

Val Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe Tyr Cys Ala Tyr Gly Arg Pro Cys
50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Glu Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
65 70 75 80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Ser Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
85 90 95

Cys Met Leu Val Leu Tyr Pro Glu Gly Ile Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val Thr Ala Asp Glu Trp Asn Ser Asn His
115 120 125

Thr Ile Glu Ile Glu Ile Asn Gln Thr Leu Glu Ile Pro Cys Phe Gln
130 135 140

Asn Ser Ser Ser Lys Ile Ser Ser Glu Phe Thr Tyr Ala Trp Ser Val
145 150 155 160

Glu Asp Asn Gly Thr Gln Glu Thr Leu Ile Ser Gln Asn His Leu Ile
165 170 175

Ser Asn Ser Thr Leu Leu Lys Asp Arg Val Lys Leu Gly Thr Asp Tyr
180 185 190

Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys Phe
195 200 205

Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asn Lys Ile Leu Arg Ser Ser Thr
210 215 220

Thr Val Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Val Ile Val Glu Asn
225 230 235 240

Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Arg Phe Thr Cys Leu Leu Lys
245 250 255

Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Thr Trp Phe Ile Asp Gly Ser Phe
260 265 270

Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg Lys
275 280 285

Gly Lys Asp Gly Phe Leu Glu Leu Lys Ser Val Leu Thr Arg Val His
290 295 300

Ser Asn Lys Pro Ala Gln Ser Asp Asn Leu Thr Ile Trp Cys Met Ala
305 310 315 320

Leu Ser Pro Val Pro Gly Asn Lys Val Trp Asn Ile Ser Ser Glu Lys
325 330 335

Ile Thr Phe Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ser Ser Thr Asp Pro Pro Leu
340 345 350

Ser Val Thr Glu Ser Thr Leu Asp Thr Gln Pro Ser Pro Ala Ser Ser
355 360 365

Val Ser Pro Ala Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Val Asp
370 375 380

Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Pro Ser Asn Ser Ser
385 390 395 400

Met Thr Thr Arg Gly Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr Asp
405 410 415

Thr Lys Lys Ser Val Ser Arg Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser Ser
420 425 430

Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser Thr
435 440 445

Ala Arg Ala Phe Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr Lys
450 455 460

Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Asn Lys Pro Lys Asp
465 470 475 480

Gly Met Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Leu Glu His His His His His
485 490 495

His His His His His Gly Gly Ser Gly Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly
500 505 510

Asp Arg

<210> 64
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala
35 40 45

Val Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe Tyr Cys Ala Tyr Gly Arg Pro Cys
50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Glu Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
65 70 75 80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Cys Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
85 90 95

Cys Met Leu Val Leu Tyr Pro Glu Gly Ile Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val

115

<210> 65
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
1 5 10 15

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

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala
35 40 45

Val Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe Tyr Cys Ala Tyr Gly Arg Pro Cys
50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Glu Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
65 70 75 80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Ser Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
85 90 95

Cys Met Leu Val Leu Tyr Pro Glu Gly Ile Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val
115

<210> 66
<211> 499
<212> PRT
<213> 長尾獼猴

<400> 66

Val Trp Gly Lys Pro Phe Asn Thr Glu Glu Asn Ile Tyr Ala Thr Leu

1 5 10 15

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

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asp Lys Ala Asp Leu Ile Ala
35 40 45

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

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

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Ser Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
85 90 95

Cys Met Leu Thr Leu Tyr Pro Glu Gly Met Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val Thr Pro Asp Glu Trp Lys Ser Asn His
115 120 125

Thr Ile Glu Ile Glu Ile Asn Gln Thr Leu Glu Ile Pro Cys Phe Gln
130 135 140

Asn Ser Ser Ser Glu Ile Ser Ser Glu Phe Thr Tyr Ala Trp Leu Val
145 150 155 160

Val Lys Asn Ser Ser Thr Asp Ser Trp Val Leu Leu Ser Lys Gly Lys
165 170 175

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

Ile Ser Ser Ser Thr Leu Leu Lys Asp Arg Val Lys Val Gly Ile Asp
195 200 205

Tyr Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys
210 215 220

Phe Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asp Lys Ile Leu Arg Ser Ser
225 230 235 240

Thr Thr Ile Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Met Ile Val Glu
245 250 255

Asn Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Thr Phe Thr Cys Leu Leu
260 265 270

Lys Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Ile Trp Phe Ile Asp Gly Ser
275 280 285

Phe Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg
290 295 300

Lys Gly Lys Asp Gly Phe Leu Glu Leu Lys Ser Val Leu Thr Arg Val
305 310 315 320

His Ser Asp Lys Pro Ala Gln Ser Asp Asn Leu Thr Ile Trp Cys Met
325 330 335

Ala Leu Ser Pro Val Pro Gly Asn Lys Val Trp Asn Ile Ser Ser Glu
340 345 350

Lys Ile Thr Phe Leu Leu Gly Ser Glu Met Ser Thr Thr Asp Leu Pro
355 360 365

Pro Ser Val Thr Glu Ser Thr Leu Asp Thr Gln Pro Ser Pro Ala Ser
370 375 380

Ser Val Ser Pro Thr Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Ala
385 390 395 400

Asp Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Ser Ser Ser Ser

405 410 415

Ser Val Thr Thr Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr
420 425 430

Asp Ala Lys Lys Ser Phe Ser Gln Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser
435 440 445

Ser Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser
450 455 460

Thr Thr Arg Ala Leu Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr
465 470 475 480

Lys Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Ser Lys Pro Lys
485 490 495

Asp Gly Met

<210> 67
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 67

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 68

<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 68

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
```

165 170 175

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 69
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 69

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 70
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 70

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 71
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 71

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly

100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

```
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

<210> 72
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 72

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
```

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 73
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 73

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys

325 330 335

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 74
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 74

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 75
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 75

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 76
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 76

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
```

260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 77
<211> 448
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 77

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ala Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Ala Gly Val Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
```

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 78
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 78

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 79
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 79

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
```

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 80
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 80

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 81
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 81

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 82
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 82

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 83
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 83

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

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

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

```
Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
```

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 84
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 84

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp

355 360 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 85
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 85

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

<210> 86
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 86

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
```

180 185 190

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 87
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 87

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
```

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 88
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 88

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

1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Ala Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 89
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 89

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 90
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 90

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 91
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 91

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

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

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
```

340 345 350

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 92
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 92

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 93

<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 93

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
```

165 170 175

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 94
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 94

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 95
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 95

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 96
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 96

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

```
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

<210> 97
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 97

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 98
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 98

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 99
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 99

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 100
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 100

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 101
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 101

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 102
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 102

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

```
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
```

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 103
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 103

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 104
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 104

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 105
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 105

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

225 230 235 240

Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 106
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 106

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro

325 330 335

Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 107
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 107

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

```
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
```

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 108
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 108

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 109
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 109

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 110
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 110

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Asn Arg Val Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Gly Gly Val Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro
325 330 335

Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 111
<211> 514
<212> PRT
<213> 長尾獼猴

<400> 111

Val Trp Gly Lys Pro Phe Asn Thr Glu Glu Asn Ile Tyr Ala Thr Leu
1 5 10 15

```
Gly Ser Asp Val Asn Leu Thr Cys Gln Thr Gln Ala Lys Gly Phe Leu
            20                  25                  30

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asp Lys Ala Asp Leu Ile Ala
        35                  40                  45

Leu Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe His Cys Ala Tyr Gly Ser Pro Cys
    50                  55                  60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Gln Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
65                  70                  75                  80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Ser Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
                85                  90                  95

Cys Met Leu Thr Leu Tyr Pro Glu Gly Met Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
            100                 105                 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val Thr Pro Asp Glu Trp Lys Ser Asn His
        115                 120                 125

Thr Ile Glu Ile Glu Ile Asn Gln Thr Leu Glu Ile Pro Cys Phe Gln
    130                 135                 140

Asn Ser Ser Ser Glu Ile Ser Ser Glu Phe Thr Tyr Ala Trp Leu Val
145                 150                 155                 160

Glu Asp Asn Gly Thr Gln Gln Thr Leu Ile Ser Gln Asp His Leu Ile
                165                 170                 175

Ser Ser Ser Thr Leu Leu Lys Asp Arg Val Lys Val Gly Ile Asp Tyr
            180                 185                 190

Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys Phe
        195                 200                 205

Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asp Lys Ile Leu Arg Ser Ser Thr
    210                 215                 220
```

Thr Ile Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Met Ile Val Glu Asn
225 230 235 240

Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Thr Phe Thr Cys Leu Leu Lys
245 250 255

Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Ile Trp Phe Ile Asp Gly Ser Phe
260 265 270

Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg Lys
275 280 285

Gly Lys Asp Gly Phe Leu Glu Leu Lys Ser Val Leu Thr Arg Val His
290 295 300

Ser Asp Lys Pro Ala Gln Ser Asp Asn Leu Thr Ile Trp Cys Met Ala
305 310 315 320

Leu Ser Pro Val Pro Gly Asn Lys Val Trp Asn Ile Ser Ser Glu Lys
325 330 335

Ile Thr Phe Leu Leu Gly Ser Glu Met Ser Thr Thr Asp Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Val Thr Glu Ser Thr Leu Asp Thr Gln Pro Ser Pro Ala Ser Ser
355 360 365

Val Ser Pro Thr Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Ala Asp
370 375 380

Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Ser Ser Ser Ser Ser
385 390 395 400

Val Thr Thr Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr Asp
405 410 415

Ala Lys Lys Ser Phe Ser Gln Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser Ser
420 425 430

Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser Thr
435 440 445

Thr Arg Ala Leu Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr Lys
450 455 460

Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Ser Lys Pro Lys Asp
465 470 475 480

Gly Met Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Leu Glu His His His His His
485 490 495

His His His His His Gly Gly Ser Gly Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly
500 505 510

Asp Arg

<210> 112
<211> 119
<212> PRT
<213> 長尾獼猴

<400> 112

Val Trp Gly Lys Pro Phe Asn Thr Glu Glu Asn Ile Tyr Ala Thr Leu
1 5 10 15

Gly Ser Asp Val Asn Leu Thr Cys Gln Thr Gln Ala Lys Gly Phe Leu
20 25 30

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asp Lys Ala Asp Leu Ile Ala
35 40 45

Leu Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe His Cys Ala Tyr Gly Ser Pro Cys
50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Gln Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
65 70 75 80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Ser Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
85 90 95

Cys Met Leu Thr Leu Tyr Pro Glu Gly Met Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val
115

<210> 113
<211> 150
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln
20 25 30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys
35 40 45

Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val
50 55 60

Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Val Asn
65 70 75 80

Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr
85 90 95

Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu
100 105 110

His Gly Ala Arg Phe Gln Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Leu Glu His
115 120 125

His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly Gly Leu Pro
130 135 140

Glu Thr Gly Gly Asp Arg
145 150

<210> 114
<211> 151
<212> PRT
<213> 長尾獼猴

<400> 114

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Lys Lys
1 5 10 15

Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Met Ala Gln
20 25 30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln His Asp His Ser Leu Leu Ala Ile
35 40 45

Arg Asn Ala Glu Leu Gly Trp His Ile Tyr Pro Ala Phe Lys Asp Arg
50 55 60

Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Met
65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly
85 90 95

Thr Tyr Arg Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala
100 105 110

Glu His Ser Ala Arg Phe Gln Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Leu Glu

115 120 125

His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly Gly Leu
130 135 140

Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
145 150

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區，該第一抗原結合區包含：包含CDR CDRH1、CDRH2及CDRH3之第一VH，及包含CDR CDRL1、CDRL2及CDRL3之第一VL，其中

(i)該第一VH包含SEQ ID NO: 34之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列；且該第一VL包含SEQ ID NO: 35之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列，

(ii)該第一VH包含SEQ ID NO: 36之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列；且該第一VL包含SEQ ID NO: 37之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列，

(iii)該第一VH包含SEQ ID NO: 38之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列；且該第一VL包含SEQ ID NO: 39之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列；及

(b)特異性結合於除人類CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含：包含CDR CDRH1、CDRH2及CDRH3之第二VH，及包含CDR CDRL1、CDRL2及CDRL3之第二VL。

【請求項2】如請求項1之多特異性分子，其中該第一抗原結合區之該CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、

CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO:10、11、12、13、14及15；16、17、18、19、20及21；或22、23、24、25、26及27之胺基酸序列。

【請求項3】如請求項1或2之多特異性分子，其中該第二抗原結合區特異性結合於人類TIGIT。

【請求項4】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該第二VH包含SEQ ID NO: 40之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列；且該第二VL包含SEQ ID NO: 41之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

【請求項5】如請求項4之多特異性分子，其中該第二抗原結合區之該CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33之胺基酸序列。

【請求項6】一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於除人類TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區，該第一抗原結合區包含：包含CDR CDRH1、CDRH2及CDRH3之第一VH，及包含CDR CDRL1、CDRL2及CDRL3之第一VL；及

(b)特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含：包含SEQ ID NO: 40之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列的第二VH；及包含SEQ ID NO: 41之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列的第二VL。

【請求項7】如請求項6之多特異性分子，其中該第二抗原結合區之該CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33之胺基酸序列。

【請求項8】如請求項6或7之多特異性分子，其中該第一抗原結合區特異性結合於人類CD96。

【請求項9】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該第一VH包含與SEQ ID NO: 34、36或38之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%一致之胺基酸序列。

【請求項10】如請求項9之多特異性分子，其中該第一VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 34、36或38之胺基酸序列組成。

【請求項11】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該第一VL包含與SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%一致之胺基酸序列。

【請求項12】如請求項11之多特異性分子，其中該第一VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列組成。

【請求項13】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該第二VH包含與SEQ ID NO: 40之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%一致之胺基酸序列。

【請求項14】如請求項13之多特異性分子，其中該第二VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 40之胺基酸序列組成。

【請求項15】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該第二VL包含與SEQ ID NO: 41之胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%一致之胺基酸序列。

【請求項16】如請求項15之多特異性分子，其中該第二VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 41之胺基酸序列組成。

【請求項17】一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區，該抗原結合區包含第一VH及第一VL，其中該第一VH包含SEQ ID NO: 34、36或38之胺基酸序列；及/或該第一VL包含SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列；及

(b)特異性結合於除人類CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含第二VH及第二VL。

【請求項18】如請求項17之經分離之多特異性分子，其中該第二抗原結合區特異性結合於人類TIGIT。

【請求項19】一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於除人類TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區，該第一抗原結合區包含第一VH及第一VL；及

(b)特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，該抗原結合區包含第二VH及第二VL，其中該第二VH包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列；及/或該第二VL包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列。

【請求項20】如請求項19之經分離之多特異性分子，其中該第一抗原結合區特異性結合於人類CD96。

【請求項21】如請求項17至20中任一項之多特異性分子，其中該第一VH包含SEQ ID NO: 34、36或38之胺基酸序列且該第一VL包含SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列。

【請求項22】如請求項21之多特異性分子，其中該第一VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 34、36或38組成，且該第一VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 35、37或39之胺基酸序列組成。

【請求項23】如請求項17至22中任一項之多特異性分子，其中該第一VH及該第一VL分別包含SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39之胺基酸序列。

【請求項24】如請求項23之多特異性分子，其中該第一VH及該第一VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39之胺基酸序列組成。

【請求項25】如請求項17至24中任一項之多特異性分子，其中該第二VH包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列且該第二VL包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列。

【請求項26】如請求項25之多特異性分子，其中該第二VH及該第二VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 40及41之胺基酸序列組成。

【請求項27】如請求項17至26中任一項之多特異性分子，其中該第一VH及該第一VL分別包含SEQ ID NO: 34及

35；36及37；或38及39之胺基酸序列；且該第二VH及該第二VL分別包含SEQ ID NO: 40及41之胺基酸序列。

【請求項28】如請求項27之多特異性分子，其中該第一VH及該第一VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 34及35；36及37；或38及39之胺基酸序列組成；且該第二VH及該第二VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 40及41之胺基酸序列組成。

【請求項29】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該第一及/或第二抗原結合區包含選自由以下組成之群之重鏈恆定區：人類IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及IgA_2。

【請求項30】如請求項29之多特異性分子，其中該重鏈恆定區為IgG_1重鏈恆定區。

【請求項31】如請求項30之多特異性分子，其中該重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 49至60之胺基酸序列。

【請求項32】如請求項30之多特異性分子，其中該IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含根據EU編號系統編號之N297A突變。

【請求項33】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該第一及/或第二抗原結合區包含作為野生型重鏈恆定區之變異體的重鏈恆定區，其中該變異型重鏈恆定區與FcγR結合之親和力比該野生型重鏈恆定區與該FcγR結合之親和力更高。

【請求項34】如請求項33之多特異性分子，其中該

FcγR為FcγRIIB或FcγRIIIA。

【請求項35】如請求項30之多特異性分子，其中該IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含根據EU編號系統編號之S267E及L328F突變。

【請求項36】如請求項30之多特異性分子，其中該IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含至少一個選自由以下組成之群的突變：S239D、A330L及I332E，其根據EU編號系統編號。

【請求項37】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中：

(a)該第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其包含在胺基酸位置239處之天冬胺酸；分別在胺基酸位置239及332處之天冬胺酸及麩胺酸；或分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其不包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項38】如請求項37之多特異性分子，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 58及57；59及57；或60及57。

【請求項39】如請求項1至36中任一項之多特異性分子，其中：

(a)該第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其包含分

別在胺基酸位置239及332處之天冬胺酸及麩胺酸；或分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其包含在胺基酸位置239處之天冬胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項40】如請求項39之多特異性分子，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 59及58；或60及58。

【請求項41】如請求項39之多特異性分子，其中：

(a)該第一重鏈恆定區包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；及

(b)該第二重鏈恆定區進一步包含在胺基酸位置332處之麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項42】如請求項41之多特異性分子，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 60及59。

【請求項43】如請求項1至36中任一項之多特異性分子，其中：

(a)該第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其不包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其包含

在胺基酸位置239處之天冬胺酸；分別在胺基酸位置239及332處之天冬胺酸及麩胺酸；或分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項44】如請求項43之多特異性分子，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 57及60；57及59；或57及58。

【請求項45】如請求項1至36中任一項之多特異性分子，其中：

(a)該第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其包含在胺基酸位置239處之天冬胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其包含分別在胺基酸位置239及332處之天冬胺酸及麩胺酸；或分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項46】如請求項45之多特異性分子，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 58及60；或58及59。

【請求項47】如請求項45之多特異性分子，其中：

(a)該第一重鏈恆定區進一步包含在胺基酸位置332處之麩胺酸；及

(b)該第二重鏈恆定區包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項48】如請求項47之多特異性分子，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區分別包含SEQ ID NO: 59及60。

【請求項49】如請求項1至48中任一項之多特異性分子，其中：

(a)該第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其包含在胺基酸位置366處之色胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項50】如請求項49之多特異性分子，其中該第一重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 53、54、55或56；且該第二重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 49、50、51或52。

【請求項51】如請求項1至48中任一項之多特異性分子，其中：

(a)該第一抗原結合區包含第一重鏈恆定區，其包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含第二重鏈恆定區，其包含在胺基酸位置366處之色胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項52】如請求項51之多特異性分子，其中該第

一重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 49、50、51或52；且該第二重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 53、54、55或56。

【請求項53】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 1、3、5或67至99之胺基酸序列的第一重鏈。

【請求項54】如請求項53之多特異性分子，其中該第一重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 1、3、5或67至99之胺基酸序列組成。

【請求項55】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 7或100至110之胺基酸序列的第二重鏈。

【請求項56】如請求項55之多特異性分子，其中該第二重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 7或100至110之胺基酸序列組成。

【請求項57】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該多特異性分子包含含有SEQ ID NO: 42、43或44之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【請求項58】如前述請求項中任一項之多特異性分子，其中該第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列的第一輕鏈。

【請求項59】如請求項58之多特異性分子，其中該第一輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列組成。

【請求項60】如前述請求項中任一項之多特異性分

子，其中該第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列的第二輕鏈。

【請求項61】如請求項60之多特異性分子，其中該第二輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列組成。

【請求項62】一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區，該第一抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 1、3、5或67至99之胺基酸序列的第一重鏈；及/或含有SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列的第一輕鏈；及

(b)特異性結合於除人類CD96以外之抗原的第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含第二重鏈及第二輕鏈。

【請求項63】如請求項58之多特異性分子，其中該第二抗原結合區特異性結合於人類TIGIT。

【請求項64】一種多特異性分子，其包含：

(a)特異性結合於除人類TIGIT以外之抗原的第一抗原結合區，該第一抗原結合區包含第一重鏈及第一輕鏈；及

(b)特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，該第二抗原結合區包含含有SEQ ID NO: 7或100至110之胺基酸序列的第二重鏈；及/或含有SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列的第二輕鏈。

【請求項65】如請求項64之多特異性分子，其中該第一抗原結合區特異性結合於人類CD96。

【請求項66】如請求項62至65中任一項之多特異性分

子，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 1、3、5或67至99之胺基酸序列；及/或該第一輕鏈包含SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列。

【請求項67】如請求項62至66中任一項之多特異性分子，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 1、3、5或67至99之胺基酸序列；且該第一輕鏈包含SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列。

【請求項68】如請求項67之多特異性分子，其中該第一重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 1、3、5或67至99組成；且該第一輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 2、4或6之胺基酸序列組成。

【請求項69】如請求項62至68中任一項之多特異性分子，其中該第二重鏈包含SEQ ID NO: 7或100至110之胺基酸序列；及/或該第二輕鏈包含SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列。

【請求項70】如請求項62至69中任一項之多特異性分子，其中該第二重鏈包含SEQ ID NO: 7或100至110之胺基酸序列；且該第二輕鏈包含SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列。

【請求項71】如請求項70之多特異性分子，其中該第二重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 7組成；且該第二輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列組成。

【請求項72】如請求項62至71中任一項之多特異性分子，其中該第一重鏈及該第一輕鏈分別包含SEQ ID NO: 1

及2；3及4；或5及6之胺基酸序列；及/或該第二重鏈及該第二輕鏈分別包含SEQ ID NO: 7及8；或7及9之胺基酸序列。

【請求項73】如請求項62至72中任一項之多特異性分子，其中該第一重鏈及該第一輕鏈分別包含SEQ ID NO: 1及2；3及4；或5及6之胺基酸序列；且該第二重鏈及該第二輕鏈分別包含SEQ ID NO: 7及8；或7及9之胺基酸序列。

【請求項74】如請求項73之多特異性分子，其中該第一重鏈及該第一輕鏈之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 1及2；3及4；或5及6組成；且該第二重鏈及該第二輕鏈之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 7及8；或7及9之胺基酸序列組成。

【請求項75】一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、330、332及366處之天冬胺酸、白胺酸、麩胺酸及色胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，但不包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項76】如請求項75之多特異性分子，其中該第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 73、84、95或56；且該第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 103或49。

【請求項77】一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、330、332及366處之天冬胺酸、白胺酸、麩胺酸及色胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、366、368及407處之天冬胺酸、絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項78】如請求項77之多特異性分子，其中該第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 73、84、95或56；且該第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 104或50。

【請求項79】一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，但不包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、

330、332及366處之天冬胺酸、白胺酸、麩胺酸及色胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項80】如請求項79之多特異性分子，其中該第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 67、78、89或49；且該第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 7或56。

【請求項81】一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、366、368及407處之天冬胺酸、絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、330、332及366處之天冬胺酸、白胺酸、麩胺酸及色胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項82】如請求項81之多特異性分子，其中該第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 1、3、5或50；且該第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 7或56。

【請求項83】一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、332及366處之天冬胺酸、麩胺酸及色胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，但不包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項84】如請求項83之多特異性分子，其中該第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 72、83、94或55；且該第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 103或49。

【請求項85】一種多特異性分子，其包含特異性結合於人類CD96之第一抗原結合區；及特異性結合於人類TIGIT之第二抗原結合區，其中：

(a)該第一抗原結合區包含分別在胺基酸位置366、368及407處之絲胺酸、丙胺酸及纈胺酸，但不包含分別在胺基酸位置239、330及332處之天冬胺酸、白胺酸及麩胺酸；及

(b)該第二抗原結合區包含分別在胺基酸位置239、332及366處之天冬胺酸、麩胺酸及色胺酸，

其中該等胺基酸位置係根據EU編號系統編號。

【請求項86】如請求項85之多特異性分子，其中該第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 67、78、89或49；且該第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 102或55。

【請求項87】一種特異性結合於人類TIGIT之經分離之抗體，該抗體包含：VH，其包含SEQ ID NO: 40之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列；及

VL，其包含SEQ ID NO: 41之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

【請求項88】如請求項87之經分離之抗體，其中該抗體分別包含SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

【請求項89】如請求項87或88之經分離之抗體，其中該抗體包含SEQ ID NO: 40之VH胺基酸序列。

【請求項90】如請求項89之經分離之抗體，其中該VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 40之胺基酸序列組成。

【請求項91】如請求項87至90中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含SEQ ID NO: 41之VL胺基酸序列。

【請求項92】如請求項91之經分離之抗體，其中該VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 41之胺基酸序列組成。

【請求項93】一種特異性結合於人類TIGIT之經分離之抗體，該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 40及41之胺基酸序列的VH及VL。

【請求項94】如請求項86之經分離之抗體，其中該VH及該VL之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 40及41之胺基酸序列組成。

【請求項95】如請求項87至94中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含選自由以下組成之群的重鏈恆定區：人類IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及IgA_2。

【請求項96】如請求項95之經分離之抗體，其中該抗

體包含IgG_1重鏈恆定區。

【請求項97】如請求項96之經分離之抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 57、58、59或60之胺基酸序列的重鏈恆定區。

【請求項98】如請求項96之經分離之抗體，其中該IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含根據EU編號系統編號之N297A突變。

【請求項99】如請求項87至98中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含作為野生型重鏈恆定區之變異體的重鏈恆定區，其中該變異型重鏈恆定區與FcγR結合之親和力比該野生型重鏈恆定區與該FcγR結合之親和力更高。

【請求項100】如請求項99之經分離之抗體，其中該FcγR為FcγRIIB或FcγRIIIA。

【請求項101】如請求項96之經分離之抗體，其中該IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含根據EU編號系統編號之S267E及L328F突變。

【請求項102】如請求項96之經分離之抗體，其中該IgG_1重鏈恆定區之胺基酸序列包含至少一個選自由以下組成之群的突變：S239D、A330L及I332E突變，其根據EU編號系統編號。

【請求項103】如請求項87至102中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 107、108、109或110之胺基酸序列的重鏈。

【請求項104】如請求項103之經分離之抗體，其中該

重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 107、108、109或110之胺基酸序列組成。

【請求項105】如請求項87至104中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 43或44之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【請求項106】如請求項87至104中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項107】如請求項106之經分離之抗體，其中該輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列組成。

【請求項108】一種特異性結合於人類TIGIT之經分離之抗體，該抗體包含含有SEQ ID NO: 107、108、109或110之胺基酸序列的重鏈；及含有SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項109】如請求項108之經分離之抗體，其中該重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 107、108、109或110之胺基酸序列組成；且該輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 8或9之胺基酸序列組成。

【請求項110】如請求項108或109之經分離之抗體，其中該重鏈及輕鏈分別包含SEQ ID NO: 107及8；107及9；108及8；108及9；109及8；109及9；110及8；或110及9之胺基酸序列。

【請求項111】如請求項110之經分離之抗體，其中該

重鏈及該輕鏈之胺基酸序列分別由SEQ ID NO: 107及8；107及9；108及8；108及9；109及8；109及9；110及8；或110及9之胺基酸序列組成。

【請求項112】如請求項87至111中任一項之經分離之抗體，其中該抗體為多特異性的。

【請求項113】如前述請求項中任一項之多特異性分子或經分離之抗體，其中該多特異性分子或該經分離之抗體與細胞毒性劑、細胞生長抑制劑、毒素、放射性核種或可偵測標記結合。

【請求項114】如前述請求項中任一項之多特異性分子或經分離之抗體，其中該多特異性分子或該經分離之抗體與抗體結合。

【請求項115】一種經分離之聚核苷酸，其編碼：

(a)如請求項1至86、113或114中任一項之多特異性分子的VH、VL、重鏈及/或輕鏈；

(b)如請求項1至86、113或114中任一項之多特異性分子的第一VH及第一VL；

(c)如請求項1至86、113或114中任一項之多特異性分子的第二VH及第二VL；

(d)如請求項1至86、113或114中任一項之多特異性分子的第一重鏈及第一輕鏈；

(e)如請求項1至86、113或114中任一項之多特異性分子的第二重鏈及第二輕鏈。

【請求項116】一種經分離之聚核苷酸，其編碼如請

求項87至114中任一項之經分離之抗體的VH及/或VL或重鏈及/或輕鏈。

【請求項117】一種載體，其包含如請求項115之聚核苷酸。

【請求項118】一種載體，其包含如請求項116之聚核苷酸。

【請求項119】一種重組宿主細胞，其包含：

(a)如請求項115之聚核苷酸；

(b)如請求項117之載體；

(c)編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VH及VL的第一聚核苷酸，及編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VH及VL的第二聚核苷酸；

(d)包含編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VH及VL之第一聚核苷酸的第一載體，及包含編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VH及VL之第二聚核苷酸的第二載體；

(e)編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VH的第一聚核苷酸、編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VL的第二聚核苷酸、編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VH的第三聚核苷酸，及編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸；

(f)包含編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VH之第一聚核苷酸的第一載體、包含編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VL之第二聚核苷酸的第二載體、包含編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VH之第三聚核苷酸的第三載體，及包含編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VL之第四聚核苷酸的第四載體；

(g)編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第一抗原結合區之重鏈及輕鏈的第一聚核苷酸，及編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第二抗原結合區之重鏈及輕鏈的第二聚核苷酸；

(h)包含編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第一抗原結合區之重鏈及輕鏈之第一聚核苷酸的第一載體，及包含編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第二抗原結合區之重鏈及輕鏈之第二聚核苷酸的第二載體；

(i)編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第一抗原結合區之重鏈的第一聚核苷酸、編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第一抗原結合區之輕鏈的第二聚核苷酸、編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第二抗原結合區之重鏈的第三聚核苷酸，及編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸；或

(j)包含編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第一抗原結合區之重鏈之第一聚核苷酸的第一載體、包含編碼

如請求項53至56或58至74中任一項之第一抗原結合區之輕鏈之第二聚核苷酸的第二載體、包含編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第二抗原結合區之重鏈之第三聚核苷酸的第三載體，及包含編碼如請求項53至56或58至74中任一項之第二抗原結合區之輕鏈之第四聚核苷酸的第四載體。

【請求項120】一種重組宿主細胞，其包含：

(a)如請求項116之聚核苷酸；

(b)如請求項118之載體；

(c)編碼如請求項87至114中任一項之經分離之抗體之VH及VL的聚核苷酸；

(d)包含編碼如請求項87至114中任一項之經分離之抗體之VH及VL之聚核苷酸的第一載體；

(e)編碼如請求項87至114中任一項之經分離之抗體之VH的第一聚核苷酸，及編碼如請求項87至114中任一項之經分離之抗體之VL的第二聚核苷酸；或

(f)包含編碼如請求項87至114中任一項之經分離之抗體之VH之第一聚核苷酸的第一載體，及包含編碼如請求項87至114中任一項之經分離之抗體之VL之第二聚核苷酸的第二載體。

【請求項121】一種醫藥組合物，其包含如請求項1至86、113或114中任一項之多特異性分子、如請求項87至114中任一項之經分離之抗體、如請求項115或116之聚核苷酸、如請求項117或118之載體或如請求項119或120之宿

主細胞；及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項122】一種產生多特異性分子或經分離之抗體的方法，該方法包含在使得表現聚核苷酸且產生該多特異性分子或該經分離之抗體的適合條件下培養如請求項119或120之宿主細胞。

【請求項123】一種產生多特異性分子之方法，該方法包含在使得表現聚核苷酸且產生該多特異性分子之適合條件下在細胞中表現：

(a)編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VH及VL的第一聚核苷酸；及編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VH及VL的第二聚核苷酸；或

(b)編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之重鏈及輕鏈的第一聚核苷酸；及編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之重鏈及輕鏈的第二聚核苷酸。

【請求項124】一種產生多特異性分子之方法，該方法包含在使得表現聚核苷酸且產生該多特異性分子之適合條件下在細胞中表現：

(a)編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VH的第一聚核苷酸、編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VL的第二聚核苷酸、編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VH的第三聚核苷酸，及編碼如請求項1至86、

113或114中任一項之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸；或

(b)編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之重鏈的第一聚核苷酸、編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之輕鏈的第二聚核苷酸、編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之重鏈的第三聚核苷酸，及編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之輕鏈的第四聚核苷酸。

【請求項125】一種產生多特異性分子之方法，該方法包含：

(a)在藉此產生第一抗原結合區之條件下，在第一細胞中表現編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VH及VL的第一聚核苷酸；

(b)在藉此產生第二抗原結合區之條件下，在第二細胞中表現編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VH及VL的第二聚核苷酸；及

(c)在使得產生該多特異性分子之適合條件下，使步驟(a)及(b)中產生之該第一抗原結合區及該第二抗原結合區接觸。

【請求項126】一種產生多特異性分子之方法，該方法包含：

(a)在藉此產生第一抗原結合區之條件下，在第一細胞中表現編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗

原結合區之VH的第一聚核苷酸及編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區之VL的第二聚核苷酸；

(b)在藉此產生第二抗原結合區之條件下，在第二細胞中表現編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VH的第三聚核苷酸及編碼如請求項1至86、113或114中任一項之第二抗原結合區之VL的第四聚核苷酸；及

(c)在使得產生該多特異性分子之條件下，使步驟(a)及(b)中產生之該第一抗原結合區及該第二抗原結合區接觸。

【請求項127】一種產生多特異性分子之方法，該方法包含在使得產生該多特異性分子之條件下使如請求項1至86、113或114中任一項之第一抗原結合區及第二抗原結合區接觸。

【請求項128】一種產生經分離之抗體的方法，該方法包含在使得表現聚核苷酸且產生該抗體之適合條件下在細胞中表現：

(a)編碼如請求項87至114中任一項之抗體之VH及VL的聚核苷酸；或

(b)編碼如請求項87至114中任一項之抗體之重鏈及輕鏈的聚核苷酸。

【請求項129】一種產生經分離之抗體的方法，該方法包含在使得表現聚核苷酸且產生該抗體之適合條件下在

細胞中表現：

(a)編碼如請求項87至114中任一項之抗體之VH的第一聚核苷酸；及編碼如請求項87至114中任一項之抗體之VL的第二聚核苷酸；或

(b)編碼如請求項87至114中任一項之抗體之重鏈的第一聚核苷酸；及編碼如請求項87至114中任一項之抗體之輕鏈的第二聚核苷酸。

【請求項130】一種增強個體之免疫反應的方法，該方法包含向該個體投與有效量的如請求項1至86、113或114中任一項之多特異性分子、如請求項87至114中任一項之經分離之抗體、如請求項115或116之聚核苷酸、如請求項117或118之載體、如請求項119或120之宿主細胞，或如請求項121之醫藥組合物。

【請求項131】一種治療個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與有效量的如請求項1至86、113或114中任一項之多特異性分子、如請求項87至114中任一項之經分離之抗體、如請求項115或116之聚核苷酸、如請求項117或118之載體、如請求項119或120之宿主細胞，或如請求項121之醫藥組合物。

【請求項132】如請求項130或131之方法，其中該多特異性分子、該經分離之抗體、該聚核苷酸、該載體、該宿主細胞或該醫藥組合物係全身性、靜脈內、皮下、瘤內投與，或遞送至腫瘤引流淋巴結。

【請求項133】如請求項130至132中任一項之方法，

其進一步包含向該個體投與額外治療劑。

【請求項134】如請求項133之方法，其中該額外治療劑為化學治療劑。

【請求項135】如請求項134之方法，其中該額外治療劑為檢查點靶向劑。

【請求項136】如請求項135之方法，其中該檢查點靶向劑係選自由以下組成之群：拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗VISTA抗體、拮抗性抗TIGIT抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、拮抗性抗CD96抗體、促效性抗GITR抗體及促效性抗OX40抗體。

【請求項137】如請求項136之方法，其中該額外治療劑為抗PD-1抗體，視情況其中該抗PD-1抗體為帕博利珠單抗(pembrolizumab)或納武單抗(nivolumab)。

【請求項138】如請求項133之方法，其中該額外治療劑為吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)之抑制劑。

【請求項139】如請求項138之方法，其中該抑制劑係選自由以下組成之群：艾卡哚司他(epacadostat)、F001287、吲哚莫德(indoximod)及NLG919。

【請求項140】如請求項133之方法，其中該額外治療劑為疫苗。

【請求項141】如請求項140之方法，其中該疫苗包含熱休克蛋白肽複合物(heat shock protein peptide complex；

HSPPC)，其包含與抗原肽複合之熱休克蛋白。

【請求項142】如請求項141之方法，其中該熱休克蛋白為hsc70且與腫瘤相關抗原肽複合。

【請求項143】如請求項141之方法，其中該熱休克蛋白為gp96蛋白且與腫瘤相關抗原肽複合，其中該HSPPC來源於自個體獲得之腫瘤。

【請求項144】一種治療個體之感染性疾病的方法，該方法包含向該個體投與有效量的如請求項1至86、113或114中任一項之多特異性分子、如請求項87至114中任一項之經分離之抗體、如請求項115或116之聚核苷酸、如請求項117或118之載體、如請求項119或120之宿主細胞，或如請求項121之醫藥組合物。

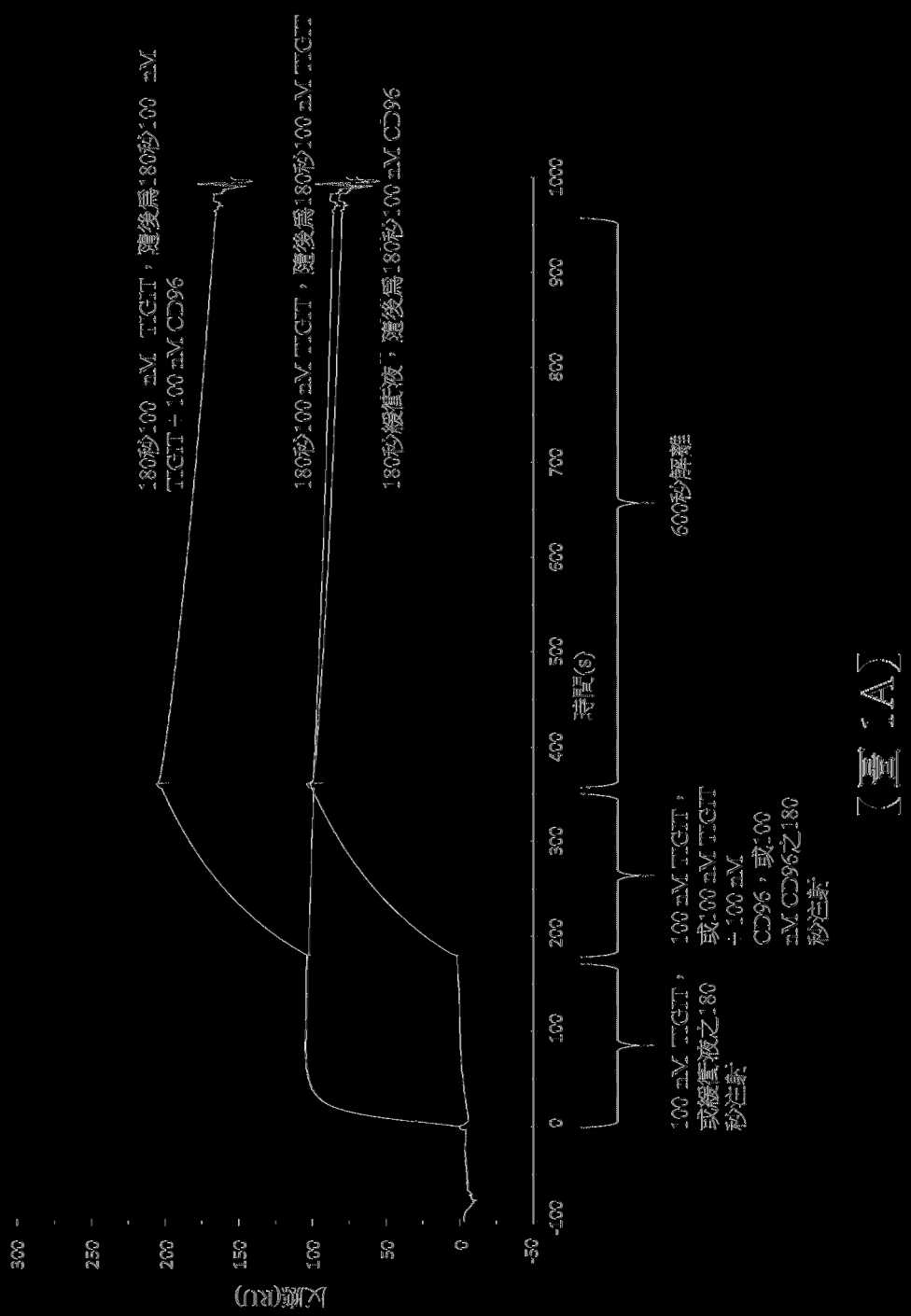
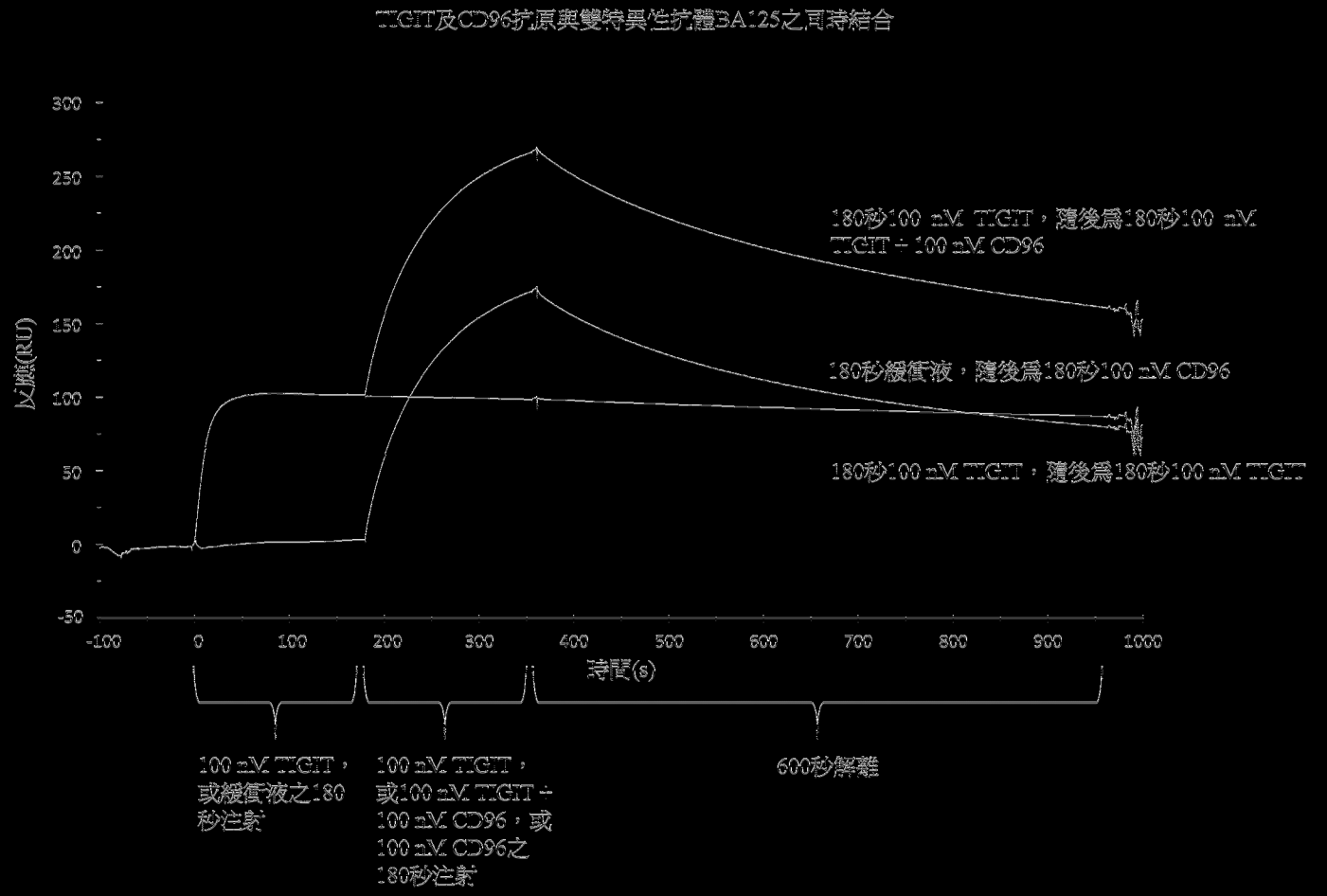

TGT及CD96抗原雙特異性抗體BA123之同基結合
180秒100 nM TGT，隨後是180秒100 nM TGT + 100 nM CD96
180秒100 nM TGT，隨後是180秒100 nM TGT
180秒緩衝液，隨後是180秒100 nM CD96
反應(RU)
時間(s)
600秒解離
100 nM TGT，隨後是180秒緩衝液
100 nM TGT，隨後是100 nM TGT + 100 nM CD96，隨後是180秒緩衝液

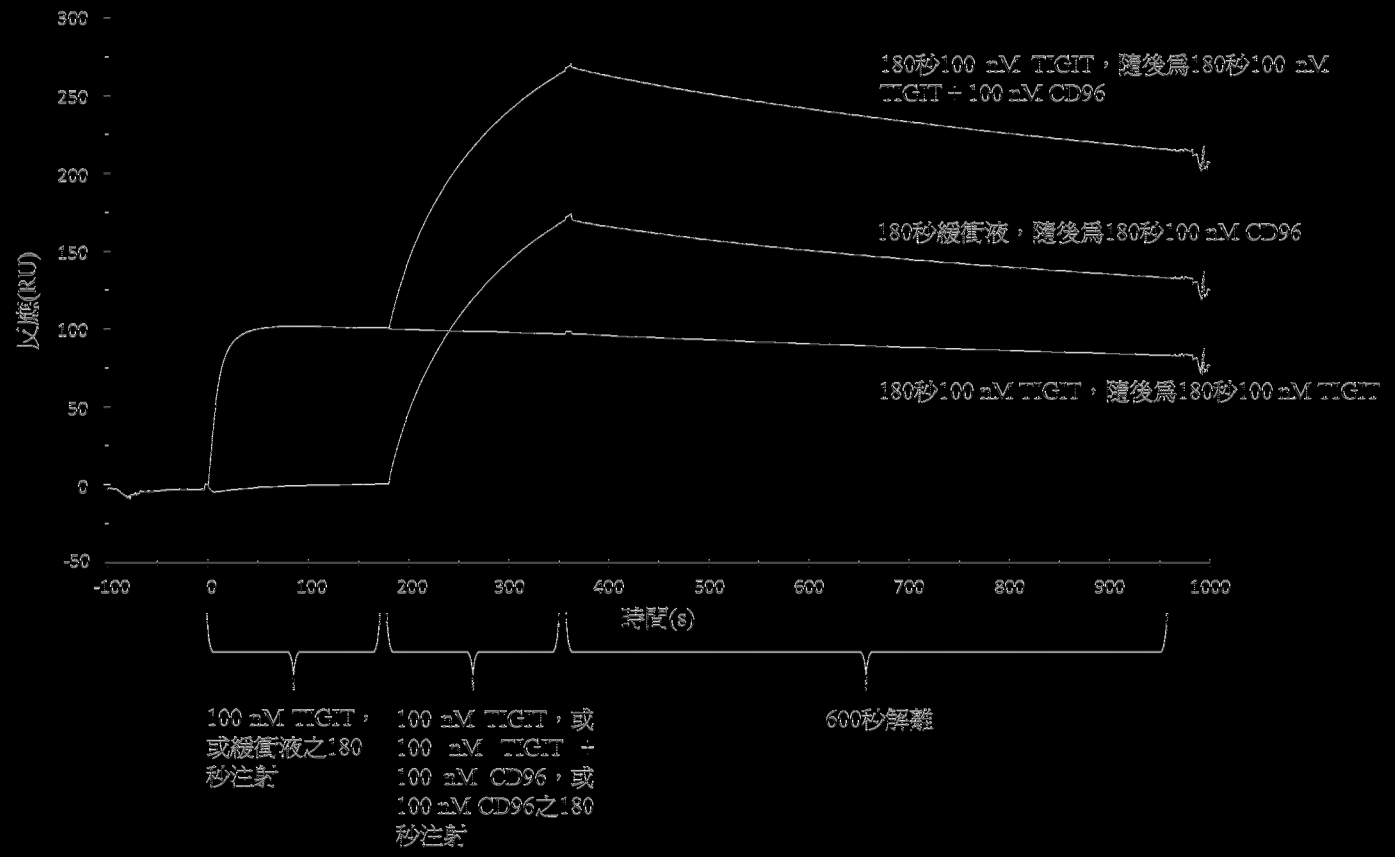
圖 7A

111116719
申請專利範圍 A0202
第 21 頁，共 37 頁(發明專利)
111320/918-0



【圖 13】

TIGIT及CD96抗原與雙特異性抗體BA127之互時結合



[圖 1C]

EA'27
EA'28
EA'33
EA'31
1,500
1,000
500
M
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2

圖 2A

EA'27
EA'28
EA'33
EA'31
1,500
1,000
500
M
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2

圖 23

圖3A
圖3B
圖3C
圖3D
圖3E
圖3F
圖3G
圖3H
圖3I
圖3J
圖3K
圖3L
3A'27
3A'28
3A'33
3A'28
相對強度(a.u.)
2θ(deg.)

圖7(4A)
圖7(4B)
圖7(4C)
圖7(4D)
圖7(4E)
圖7(4F)
圖7(4G)
圖7(4H)
圖7(4I)
圖7(4J)
圖7(4K)
圖7(4L)
圖7(4M)
圖7(4N)
圖7(4O)
圖7(4P)
圖7(4Q)
圖7(4R)
圖7(4S)
圖7(4T)
圖7(4U)
圖7(4V)
圖7(4W)
圖7(4X)
圖7(4Y)
圖7(4Z)
圖7(4AA)
圖7(4AB)
圖7(4AC)
圖7(4AD)
圖7(4AE)
圖7(4AF)
圖7(4AG)
圖7(4AH)
圖7(4AI)
圖7(4AJ)
圖7(4AK)
圖7(4AL)
圖7(4AM)
圖7(4AN)
圖7(4AO)
圖7(4AP)
圖7(4AQ)
圖7(4AR)
圖7(4AS)
圖7(4AT)
圖7(4AU)
圖7(4AV)
圖7(4AW)
圖7(4AX)
圖7(4AY)
圖7(4AZ)
圖7(4BA)
圖7(4BB)
圖7(4BC)
圖7(4BD)
圖7(4BE)
圖7(4BF)
圖7(4BG)
圖7(4BH)
圖7(4BI)
圖7(4BJ)
圖7(4BK)
圖7(4BL)
圖7(4BM)
圖7(4BN)
圖7(4BO)
圖7(4BP)
圖7(4BQ)
圖7(4BR)
圖7(4BS)
圖7(4BT)
圖7(4BU)
圖7(4BV)
圖7(4BW)
圖7(4BX)
圖7(4BY)
圖7(4BZ)
圖7(4CA)
圖7(4CB)
圖7(4CC)
圖7(4CD)
圖7(4CE)
圖7(4CF)
圖7(4CG)
圖7(4CH)
圖7(4CI)
圖7(4CJ)
圖7(4CK)
圖7(4CL)
圖7(4CM)
圖7(4CN)
圖7(4CO)
圖7(4CP)
圖7(4CQ)
圖7(4CR)
圖7(4CS)
圖7(4CT)
圖7(4CU)
圖7(4CV)
圖7(4CW)
圖7(4CX)
圖7(4CY)
圖7(4CZ)
圖7(4DA)
圖7(4DB)
圖7(4DC)
圖7(4DD)
圖7(4DE)
圖7(4DF)
圖7(4DG)
圖7(4DH)
圖7(4DI)
圖7(4DJ)
圖7(4DK)
圖7(4DL)
圖7(4DM)
圖7(4DN)
圖7(4DO)
圖7(4DP)
圖7(4DQ)
圖7(4DR)
圖7(4DS)
圖7(4DT)
圖7(4DU)
圖7(4DV)
圖7(4DW)
圖7(4DX)
圖7(4DY)
圖7(4DZ)
圖7(4EA)
圖7(4EB)
圖7(4EC)
圖7(4ED)
圖7(4EE)
圖7(4EF)
圖7(4EG)
圖7(4EH)
圖7(4EI)
圖7(4EJ)
圖7(4EK)
圖7(4EL)
圖7(4EM)
圖7(4EN)
圖7(4EO)
圖7(4EP)
圖7(4EQ)
圖7(4ER)
圖7(4ES)
圖7(4ET)
圖7(4EU)
圖7(4EV)
圖7(4EW)
圖7(4EX)
圖7(4EY)
圖7(4EZ)
圖7(4FA)
圖7(4FB)
圖7(4FC)
圖7(4FD)
圖7(4FE)
圖7(4FF)
圖7(4FG)
圖7(4FH)
圖7(4FI)
圖7(4FJ)
圖7(4FK)
圖7(4FL)
圖7(4FM)
圖7(4FN)
圖7(4FO)
圖7(4FP)
圖7(4FQ)
圖7(4FR)
圖7(4FS)
圖7(4FT)
圖7(4FU)
圖7(4FV)
圖7(4FW)
圖7(4FX)
圖7(4FY)
圖7(4FZ)
圖7(4GA)
圖7(4GB)
圖7(4GC)
圖7(4GD)
圖7(4GE)
圖7(4GF)
圖7(4GG)
圖7(4GH)
圖7(4GI)
圖7(4GJ)
圖7(4GK)
圖7(4GL)
圖7(4GM)
圖7(4GN)
圖7(4GO)
圖7(4GP)
圖7(4GQ)
圖7(4GR)
圖7(4GS)
圖7(4GT)
圖7(4GU)
圖7(4GV)
圖7(4GW)
圖7(4GX)
圖7(4GY)
圖7(4GZ)
圖7(4HA)
圖7(4HB)
圖7(4HC)
圖7(4HD)
圖7(4HE)
圖7(4HF)
圖7(4HG)
圖7(4HH)
圖7(4HI)
圖7(4HJ)
圖7(4HK)
圖7(4HL)
圖7(4HM)
圖7(4HN)
圖7(4HO)
圖7(4HP)
圖7(4HQ)
圖7(4HR)
圖7(4HS)
圖7(4HT)
圖7(4HU)
圖7(4HV)
圖7(4HW)
圖7(4HX)
圖7(4HY)
圖7(4HZ)
圖7(4IA)
圖7(4IB)
圖7(4IC)
圖7(4ID)
圖7(4IE)
圖7(4IF)
圖7(4IG)
圖7(4IH)
圖7(4II)
圖7(4IJ)
圖7(4IK)
圖7(4IL)
圖7(4IM)
圖7(4IN)
圖7(4IO)
圖7(4IP)
圖7(4IQ)
圖7(4IR)
圖7(4IS)
圖7(4IT)
圖7(4IU)
圖7(4IV)
圖7(4IW)
圖7(4IX)
圖7(4IY)
圖7(4IZ)
圖7(4JA)
圖7(4JB)
圖7(4JC)
圖7(4JD)
圖7(4JE)
圖7(4JF)
圖7(4JG)
圖7(4JH)
圖7(4JI)
圖7(4JJ)
圖7(4JK)
圖7(4JL)
圖7(4JM)
圖7(4JN)
圖7(4JO)
圖7(4JP)
圖7(4JQ)
圖7(4JR)
圖7(4JS)
圖7(4JT)
圖7(4JU)
圖7(4JV)
圖7(4JW)
圖7(4JX)
圖7(4JY)
圖7(4JZ)
圖7(4KA)
圖7(4KB)
圖7(4KC)
圖7(4KD)
圖7(4KE)
圖7(4KF)
圖7(4KG)
圖7(4KH)
圖7(4KI)
圖7(4KJ)
圖7(4KK)
圖7(4KL)
圖7(4KM)
圖7(4KN)
圖7(4KO)
圖7(4KP)
圖7(4KQ)
圖7(4KR)
圖7(4KS)
圖7(4KT)
圖7(4KU)
圖7(4KV)
圖7(4KW)
圖7(4KX)
圖7(4KY)
圖7(4KZ)
圖7(4LA)
圖7(4LB)
圖7(4LC)
圖7(4LD)
圖7(4LE)
圖7(4LF)
圖7(4LG)
圖7(4LH)
圖7(4LI)
圖7(4LJ)
圖7(4LK)
圖7(4LL)
圖7(4LM)
圖7(4LN)
圖7(4LO)
圖7(4LP)
圖7(4LQ)
圖7(4LR)
圖7(4LS)
圖7(4LT)
圖7(4LU)
圖7(4LV)
圖7(4LW)
圖7(4LX)
圖7(4LY)
圖7(4LZ)
圖7(4MA)
圖7(4MB)
圖7(4MC)
圖7(4MD)
圖7(4ME)
圖7(4MF)
圖7(4MG)
圖7(4MH)
圖7(4MI)
圖7(4MJ)
圖7(4MK)
圖7(4ML)
圖7(4MM)
圖7(4MN)
圖7(4MO)
圖7(4MP)
圖7(4MQ)
圖7(4MR)
圖7(4MS)
圖7(4MT)
圖7(4MU)
圖7(4MV)
圖7(4MW)
圖7(4MX)
圖7(4MY)
圖7(4MZ)
圖7(4NA)
圖7(4NB)
圖7(4NC)
圖7(4ND)
圖7(4NE)
圖7(4NF)
圖7(4NG)
圖7(4NH)
圖7(4NI)
圖7(4NJ)
圖7(4NK)
圖7(4NL)
圖7(4NM)
圖7(4NN)
圖7(4NO)
圖7(4NP)
圖7(4NQ)
圖7(4NR)
圖7(4NS)
圖7(4NT)
圖7(4NU)
圖7(4NV)
圖7(4NW)
圖7(4NX)
圖7(4NY)
圖7(4NZ)
圖7(4OA)
圖7(4OB)
圖7(4OC)
圖7(4OD)
圖7(4OE)
圖7(4OF)
圖7(4OG)
圖7(4OH)
圖7(4OI)
圖7(4OJ)
圖7(4OK)
圖7(4OL)
圖7(4OM)
圖7(4ON)
圖7(4OO)
圖7(4OP)
圖7(4OQ)
圖7(4OR)
圖7(4OS)
圖7(4OT)
圖7(4OU)
圖7(4OV)
圖7(4OW)
圖7(4OX)
圖7(4OY)
圖7(4OZ)
圖7(4PA)
圖7(4PB)
圖7(4PC)
圖7(4PD)
圖7(4PE)
圖7(4PF)
圖7(4PG)
圖7(4PH)
圖7(4PI)
圖7(4PJ)
圖7(4PK)
圖7(4PL)
圖7(4PM)
圖7(4PN)
圖7(4PO)
圖7(4PP)
圖7(4PQ)
圖7(4PR)
圖7(4PS)
圖7(4PT)
圖7(4PU)
圖7(4PV)
圖7(4PW)
圖7(4PX)
圖7(4PY)
圖7(4PZ)
圖7(4QA)
圖7(4QB)
圖7(4QC)
圖7(4QD)
圖7(4QE)
圖7(4QF)
圖7(4QG)
圖7(4QH)
圖7(4QI)
圖7(4QJ)
圖7(4QK)
圖7(4QL)
圖7(4QM)
圖7(4QN)
圖7(4QO)
圖7(4QP)
圖7(4QQ)
圖7(4QR)
圖7(4QS)
圖7(4QT)
圖7(4QU)
圖7(4QV)
圖7(4QW)
圖7(4QX)
圖7(4QY)
圖7(4QZ)
圖7(4RA)
圖7(4RB)
圖7(4RC)
圖7(4RD)
圖7(4RE)
圖7(4RF)
圖7(4RG)
圖7(4RH)
圖7(4RI)
圖7(4RJ)
圖7(4RK)
圖7(4RL)
圖7(4RM)
圖7(4RN)
圖7(4RO)
圖7(4RP)
圖7(4RQ)
圖7(4RR)
圖7(4RS)
圖7(4RT)
圖7(4RU)
圖7(4RV)
圖7(4RW)
圖7(4RX)
圖7(4RY)
圖7(4RZ)
圖7(4SA)
圖7(4SB)
圖7(4SC)
圖7(4SD)
圖7(4SE)
圖7(4SF)
圖7(4SG)
圖7(4SH)
圖7(4SI)
圖7(4SJ)
圖7(4SK)
圖7(4SL)
圖7(4SM)
圖7(4SN)
圖7(4SO)
圖7(4SP)
圖7(4SQ)
圖7(4SR)
圖7(4SS)
圖7(4ST)
圖7(4SU)
圖7(4SV)
圖7(4SW)
圖7(4SX)
圖7(4SY)
圖7(4SZ)
圖7(4TA)
圖7(4TB)
圖7(4TC)
圖7(4TD)
圖7(4TE)
圖7(4TF)
圖7(4TG)
圖7(4TH)
圖7(4TI)
圖7(4TJ)
圖7(4TK)
圖7(4TL)
圖7(4TM)
圖7(4TN)
圖7(4TO)
圖7(4TP)
圖7(4TQ)
圖7(4TR)
圖7(4TS)
圖7(4TT)
圖7(4TU)
圖7(4TV)
圖7(4TW)
圖7(4TX)
圖7(4TY)
圖7(4TZ)
圖7(4UA)
圖7(4UB)
圖7(4UC)
圖7(4UD)
圖7(4UE)
圖7(4UF)
圖7(4UG)
圖7(4UH)
圖7(4UI)
圖7(4UJ)
圖7(4UK)
圖7(4UL)
圖7(4UM)
圖7(4UN)
圖7(4UO)
圖7(4UP)
圖7(4UQ)
圖7(4UR)
圖7(4US)
圖7(4UT)
圖7(4UU)
圖7(4UV)
圖7(4UW)
圖7(4UX)
圖7(4UY)
圖7(4UZ)
圖7(4VA)
圖7(4VB)
圖7(4VC)
圖7(4VD)
圖7(4VE)
圖7(4VF)
圖7(4VG)
圖7(4VH)
圖7(4VI)
圖7(4VJ)
圖7(4VK)
圖7(4VL)
圖7(4VM)
圖7(4VN)
圖7(4VO)
圖7(4VP)
圖7(4VQ)
圖7(4VR)
圖7(4VS)
圖7(4VT)
圖7(4VU)
圖7(4VV)
圖7(4VW)
圖7(4VX)
圖7(4VY)
圖7(4VZ)
圖7(4WA)
圖7(4WB)
圖7(4WC)
圖7(4WD)
圖7(4WE)
圖7(4WF)
圖7(4WG)
圖7(4WH)
圖7(4WI)
圖7(4WJ)
圖7(4WK)
圖7(4WL)
圖7(4WM)
圖7(4WN)
圖7(4WO)
圖7(4WP)
圖7(4WQ)
圖7(4WR)
圖7(4WS)
圖7(4WT)
圖7(4WU)
圖7(4WV)
圖7(4WW)
圖7(4WX)
圖7(4WY)
圖7(4WZ)
圖7(4XA)
圖7(4XB)
圖7(4XC)
圖7(4XD)
圖7(4XE)
圖7(4XF)
圖7(4XG)
圖7(4XH)
圖7(4XI)
圖7(4XJ)
圖7(4XK)
圖7(4XL)
圖7(4XM)
圖7(4XN)
圖7(4XO)
圖7(4XP)
圖7(4XQ)
圖7(4XR)
圖7(4XS)
圖7(4XT)
圖7(4XU)
圖7(4XV)
圖7(4XW)
圖7(4XX)
圖7(4XY)
圖7(4XZ)
圖7(4YA)
圖7(4YB)
圖7(4YC)
圖7(4YD)
圖7(4YE)
圖7(4YF)
圖7(4YG)
圖7(4YH)
圖7(4YI)
圖7(4YJ)
圖7(4YK)
圖7(4YL)
圖7(4YM)
圖7(4YN)
圖7(4YO)
圖7(4YP)
圖7(4YQ)
圖7(4YR)
圖7(4YS)
圖7(4YT)
圖7(4YU)
圖7(4YV)
圖7(4YW)
圖7(4YX)
圖7(4YY)
圖7(4YZ)
圖7(4ZA)
圖7(4ZB)
圖7(4ZC)
圖7(4ZD)
圖7(4ZE)
圖7(4ZF)
圖7(4ZG)
圖7(4ZH)
圖7(4ZI)
圖7(4ZJ)
圖7(4ZK)
圖7(4ZL)
圖7(4ZM)
圖7(4ZN)
圖7(4ZO)
圖7(4ZP)
圖7(4ZQ)
圖7(4ZR)
圖7(4ZS)
圖7(4ZT)
圖7(4ZU)
圖7(4ZV)
圖7(4ZW)
圖7(4ZX)
圖7(4ZY)
圖7(4ZZ)
圖7(4AA)
圖7(4AB)
圖7(4AC)
圖7(4AD)
圖7(4AE)
圖7(4AF)
圖7(4AG)
圖7(4AH)
圖7(4AI)
圖7(4AJ)
圖7(4AK)
圖7(4AL)
圖7(4AM)
圖7(4AN)
圖7(4AO)
圖7(4AP)
圖7(4AQ)
圖7(4AR)
圖7(4AS)
圖7(4AT)
圖7(4AU)
圖7(4AV)
圖7(4AW)
圖7(4AX)
圖7(4AY)
圖7(4AZ)
圖7(4BA)
圖7(4BB)
圖7(4BC)
圖7(4BD)
圖7(4BE)
圖7(4BF)
圖7(4BG)
圖7(4BH)
圖7(4BI)
圖7(4BJ)
圖7(4BK)
圖7(4BL)
圖7(4BM)
圖7(4BN)
圖7(4BO)
圖7(4BP)
圖7(4BQ)
圖7(4BR)
圖7(4BS)
圖7(4BT)
圖7(4BU)
圖7(4BV)
圖7(4BW)
圖7(4BX)
圖7(4BY)
圖7(4BZ)
圖7(4CA)
圖7(4CB)
圖7(4CC)
圖7(4CD)
圖7(4CE)
圖7(4CF)
圖7(4CG)
圖7(4CH)
圖7(4CI)
圖7(4CJ)
圖7(4CK)
圖7(4CL)
圖7(4CM)
圖7(4CN)
圖7(4CO)
圖7(4CP)
圖7(4CQ)
圖7(4CR)
圖7(4CS)
圖7(4CT)
圖7(4CU)
圖7(4CV)
圖7(4CW)
圖7(4CX)
圖7(4CY)
圖7(4CZ)
圖7(4DA)
圖7(4DB)
圖7(4DC)
圖7(4DD)
圖7(4DE)
圖7(4DF)
圖7(4DG)
圖7(4DH)
圖7(4DI)
圖7(4DJ)
圖7(4DK)
圖7(4DL)
圖7(4DM)
圖7(4DN)
圖7(4DO)
圖7(4DP)
圖7(4DQ)
圖7(4DR)
圖7(4DS)
圖7(4DT)
圖7(4DU)
圖7(4DV)
圖7(4DW)
圖7(4DX)
圖7(4DY)
圖7(4DZ)
圖7(4EA)
圖7(4EB)
圖7(4EC)
圖7(4ED)
圖7(4EE)
圖7(4EF)
圖7(4EG)
圖7(4EH)
圖7(4EI)
圖7(4EJ)
圖7(4EK)
圖7(4EL)
圖7(4EM)
圖7(4EN)
圖7(4EO)
圖7(4EP)
圖7(4EQ)
圖7(4ER)
圖7(4ES)
圖7(4ET)
圖7(4EU)
圖7(4EV)
圖7(4EW)
圖7(4EX)
圖7(4EY)
圖7(4EZ)
圖7(4FA)
圖7(4FB)
圖7(4FC)
圖7(4FD)
圖7(4FE)
圖7(4FF)
圖7(4FG)
圖7(4FH)
圖7(4FI)
圖7(4FJ)
圖7(4FK)
圖7(4FL)
圖7(4FM)
圖7(4FN)
圖7(4FO)
圖7(4FP)
圖7(4FQ)
圖7(4FR)
圖7(4FS)
圖7(4FT)
圖7(4FU)
圖7(4FV)
圖7(4FW)
圖7(4FX)
圖7(4FY)
圖7(4FZ)
圖7(4GA)
圖7(4GB)
圖7(4GC)
圖7(4GD)
圖7(4GE)
圖7(4GF)
圖7(4GG)
圖7(4GH)
圖7(4GI)
圖7(4GJ)
圖7(4GK)
圖7(4GL)
圖7(4GM)
圖7(4GN)
圖7(4GO)
圖7(4GP)
圖7(4GQ)
圖7(4GR)
圖7(4GS)
圖7(4GT)
圖7(4GU)
圖7(4GV)
圖7(4GW)
圖7(4GX)
圖7(4GY)
圖7(4GZ)
圖7(4HA)
圖7(4HB)
圖7(4HC)
圖7(4HD)
圖7(4HE)
圖7(4HF)
圖7(4HG)
圖7(4HH)
圖7(4HI)
圖7(4HJ)
圖7(4HK)
圖7(4HL)
圖7(4HM)
圖7(4HN)
圖7(4HO)
圖7(4HP)
圖7(4HQ)
圖7(4HR)
圖7(4HS)
圖7(4HT)
圖7(4HU)
圖7(4HV)
圖7(4HW)
圖7(4HX)
圖7(4HY)
圖7(4HZ)
圖7(4IA)
圖7(4IB)
圖7(4IC)
圖7(4ID)
圖7(4IE)
圖7(4IF)
圖7(4IG)
圖7(4IH)
圖7(4II)
圖7(4IJ)
圖7(4IK)
圖7(4IL)
圖7(4IM)
圖7(4IN)
圖7(4IO)
圖7(4IP)
圖7(4IQ)
圖7(4IR)
圖7(4IS)
圖7(4IT)
圖7(4IU)
圖7(4IV)
圖7(4IW)
圖7(4IX)
圖7(4IY)
圖7(4IZ)
圖7(4JA)
圖7(4JB)
圖7(4JC)
圖7(4JD)
圖7(4JE)
圖7(4JF)
圖7(4JG)
圖7(4JH)
圖7(4JI)
圖7(4JJ)
圖7(4JK)
圖7(4JL)
圖7(4JM)
圖7(4JN)
圖7(4JO)
圖7(4JP)
圖7(4JQ)
圖7(4JR)
圖7(4JS)
圖7(4JT)
圖7(4JU)
圖7(4JV)
圖7(4JW)
圖7(4JX)
圖7(4JY)
圖7(4JZ)
圖7(4KA)
圖7(4KB)
圖7(4KC)
圖7(4KD)
圖7(4KE)
圖7(4KF)
圖7(4KG)
圖7(4KH)
圖7(4KI)
圖7(4KJ)
圖7(4KK)
圖7(4KL)
圖7(4KM)
圖7(4KN)
圖7(4KO)
圖7(4KP)
圖7(4KQ)
圖7(4KR)
圖7(4KS)
圖7(4KT)
圖7(4KU)
圖7(4KV)
圖7(4KW)
圖7(4KX)
圖7(4KY)
圖7(4KZ)
圖7(4LA)
圖7(4LB)
圖7(4LC)
圖7(4LD)
圖7(4LE)
圖7(4LF)
圖7(4LG)
圖7(4LH)
圖7(4LI)
圖7(4LJ)
圖7(4LK)
圖7(4LL)
圖7(4LM)
圖7(4LN)
圖7(4LO)
圖7(4LP)
圖7(4LQ)
圖7(4LR)
圖7(4LS)
圖7(4LT)
圖7(4LU)
圖7(4LV)
圖7(4LW)
圖7(4LX)
圖7(4LY)
圖7(4LZ)
圖7(4MA)
圖7(4MB)
圖7(4MC)
圖7(4MD)
圖7(4ME)
圖7(4MF)
圖7(4MG)
圖7(4MH)
圖7(4MI)
圖7(4MJ)
圖7(4MK)
圖7(4ML)
圖7(4MM)
圖7(4MN)
圖7(4MO)
圖7(4MP)
圖7(4MQ)
圖7(4MR)
圖7(4MS)
圖7(4MT)
圖7(4MU)
圖7(4MV)
圖7(4MW)
圖7(4MX)
圖7(4MY)
圖7(4MZ)
圖7(4NA)
圖7(4NB)
圖7(4NC)
圖7(4ND)
圖7(4NE)
圖7(4NF)
圖7(4NG)
圖7(4NH)
圖7(4NI)
圖7(4NJ)
圖7(4NK)
圖7(4NL)
圖7(4NM)
圖7(4NN)
圖7(4NO)
圖7(4NP)
圖7(4NQ)
圖7(4NR)
圖7(4NS)
圖7(4NT)
圖7(4NU)
圖7(4NV)
圖7(4NW)
圖7(4NX)
圖7(4NY)
圖7(4NZ)
圖7(4OA)
圖7(4OB)
圖7(4OC)
圖7(4OD)
圖7(4OE)
圖7(4OF)
圖7(4OG)
圖7(4OH)
圖7(4OI)
圖7(4OJ)
圖7(4OK)
圖7(4OL)
圖7(4OM)
圖7(4ON)
圖7(4OO)
圖7(4OP)
圖7(4OQ)
圖7(4OR)
圖7(4OS)
圖7(4OT)
圖7(4OU)
圖7(4OV)
圖7(4OW)
圖7(4OX)
圖7(4OY)
圖7(4OZ)
圖7(4PA)
圖7(4PB)
圖7(4PC)
圖7(4PD)
圖7(4PE)
圖7(4PF)
圖7(4PG)
圖7(4PH)
圖7(4PI)
圖7(4PJ)
圖7(4PK)
圖7(4PL)
圖7(4PM)
圖7(4PN)
圖7(4PO)
圖7(4PP)
圖7(4PQ)
圖7(4PR)
圖7(4PS)
圖7(4PT)
圖7(4PU)
圖7(4PV)
圖7(4PW)
圖7(4PX)
圖7(4PY)
圖7(4PZ)
圖7(4QA)
圖7(4QB)
圖7(4QC)
圖7(4QD)
圖7(4QE)
圖7(4QF)
圖7(4QG)
圖7(4QH)
圖7(4QI)
圖7(4QJ)
圖7(4QK)
圖7(4QL)
圖7(4QM)
圖7(4QN)
圖7(4QO)
圖7(4QP)
圖7(4QQ)
圖7(4QR)
圖7(4QS)
圖7(4QT)
圖7(4QU)
圖7(4QV)
圖7(4QW)
圖7(4QX)
圖7(4QY)
圖7(4QZ)
圖7(4RA)
圖7(4RB)
圖7(4RC)
圖7(4RD)
圖7(4RE)
圖7(4RF)
圖7(4RG)
圖7(4RH)
圖7(4RI)
圖7(4RJ)
圖7(4RK)
圖7(4RL)
圖7(4RM)
圖7(4RN)
圖7(4RO)
圖7(4RP)
圖7(4RQ)
圖7(4RR)
圖7(4RS)
圖7(4RT)
圖7(4RU)
圖7(4RV)
圖7(4RW)
圖7(4RX)
圖7(4RY)
圖7(4RZ)
圖7(4SA)
圖7(4SB)
圖7(4SC)
圖7(4SD)
圖7(4SE)
圖7(4SF)
圖7(4SG)
圖7(4SH)
圖7(4SI)
圖7(4SJ)
圖7(4SK)
圖7(4SL)
圖7(4SM)
圖7(4SN)
圖7(4SO)
圖7(4SP)
圖7(4SQ)
圖7(4SR)
圖7(4SS)
圖7(4ST)
圖7(4SU)
圖7(4SV)
圖7(4SW)
圖7(4SX)
圖7(4SY)
圖7(4SZ)
圖7(4TA)
圖7(4TB)
圖7(4TC)
圖7(4TD)
圖7(4TE)
圖7(4TF)
圖7(4TG)
圖7(4TH)
圖7(4TI)
圖7(4TJ)
圖7(4TK)
圖7(4TL)
圖7(4TM)
圖7(4TN)
圖7(4TO)
圖7(4TP)
圖7(4TQ)
圖7(4TR)
圖7(4TS)
圖7(4TT)
圖7(4TU)
圖7(4TV)
圖7(4TW)
圖7(4TX)
圖7(4TY)
圖7(4TZ)
圖7(4UA)
圖7(4UB)
圖7(4UC)
圖7(4UD)
圖7(4UE)
圖7(4UF)
圖7(4UG)
圖7(4UH)
圖7(4UI)
圖7(4UJ)
圖7(4UK)
圖7(4UL)
圖7(4UM)
圖7(4UN)
圖7(4UO)
圖7(4UP)
圖7(4UQ)
圖7(4UR)
圖7(4US)
圖7(4UT)
圖7(4UU)
圖7(4UV)
圖7(4UW)
圖7(4UX)
圖7(4UY)
圖7(4UZ)
圖7(4VA)
圖7(4VB)
圖7(4VC)
圖7(4VD)
圖7(4VE)
圖7(4VF)
圖7(4VG)
圖7(4VH)
圖7(4VI)
圖7(4VJ)
圖7(4VK)
圖7(4VL)
圖7(4VM)
圖7(4VN)
圖7(4VO)
圖7(4VP)
圖7(4VQ)
圖7(4VR)
圖7(4VS)
圖7(4VT)
圖7(4VU)
圖7(4VV)
圖7(4VW)
圖7(4VX)
圖7(4VY)
圖7(4VZ)
圖7(4WA)
圖7(4WB)
圖7(4WC)
圖7(4WD)
圖7(4WE)
圖7(4WF)
圖7(4WG)
圖7(4WH)
圖7(4WI)
圖7(4WJ)
圖7(4WK)
圖7(4WL)
圖7(4WM)
圖7(4WN)
圖7(4WO)
圖7(4WP)
圖7(4WQ)
圖7(4WR)
圖7(4WS)
圖7(4WT)
圖7(4WU)
圖7(4WV)
圖7(4WW)
圖7(4WX)
圖7(4WY)
圖7(4WZ)
圖7(4XA)
圖7(4XB)
圖7(4XC)
圖7(4XD)
圖7(4XE)
圖7(4XF)
圖7(4XG)
圖7(4XH)
圖7(4XI)
圖7(4XJ)
圖7(4XK)
圖7(4XL)
圖7(4XM)
圖7(4XN)
圖7(4XO)
圖7(4XP)
圖7(4XQ)
圖7(4XR)
圖7(4XS)
圖7(4XT)
圖7(4XU)
圖7(4XV)
圖7(4XW)
圖7(4XX)
圖7(4XY)
圖7(4XZ)
圖7(4YA)
圖7(4YB)
圖7(4YC)
圖7(4YD)
圖7(4YE)
圖7(4YF)
圖7(4YG)
圖7(4YH)
圖7(4YI)
圖7(4YJ)
圖7(4YK)
圖7(4YL)
圖7(4YM)
圖7(4YN)
圖7(4YO)
圖7(4YP)
圖7(4YQ)
圖7(4YR)
圖7(4YS)
圖7(4YT)
圖7(4YU)
圖7(4YV)
圖7(4YW)
圖7(4YX)
圖7(4YY)
圖7(4YZ)
圖7(4ZA)
圖7(4ZB)
圖7(4ZC)
圖7(4ZD)
圖7(4ZE)
圖7(4ZF)
圖7(4ZG)
圖7(4ZH)
圖7(4ZI)
圖7(4ZJ)
圖7(4ZK)
圖7(4ZL)
圖7(4ZM)
圖7(4ZN)
圖7(4ZO)
圖7(4ZP)
圖7(4ZQ)
圖7(4ZR)
圖7(4ZS)
圖7(4ZT)
圖7(4ZU)
圖7(4ZV)
圖7(4ZW)
圖7(4ZX)
圖7(4ZY)
圖7(4ZZ)
圖7(4AA)
圖7(4AB)
圖7(4AC)
圖7(4AD)
圖7(4AE)
圖7(4AF)
圖7(4AG)
圖7(4AH)
圖7(4AI)
圖7(4AJ)
圖7(4AK)
圖7(4AL)
圖7(4AM)
圖7(4AN)
圖7(4AO)
圖7(4AP)
圖7(4AQ)
圖7(4AR)
圖7(4AS)
圖7(4AT)
圖7(4AU)
圖7(4AV)
圖7(4AW)
圖7(4AX)
圖7(4AY)
圖7(4AZ)
圖7(4BA)
圖7(4BB)
圖7(4BC)
圖7(4BD)
圖7(4BE)
圖7(4BF)
圖7(4BG)
圖7(4BH)
圖7(4BI)
圖7(4BJ)
圖7(4BK)
圖7(4BL)
圖7(4BM)
圖7(4BN)
圖7(4BO)
圖7(4BP)
圖7(4BQ)
圖7(4BR)
圖7(4BS)
圖7(4BT)
圖7(4BU)
圖7(4BV)
圖7(4BW)
圖7(4BX)
圖7(4BY)
圖7(4BZ)
圖7(4CA)
圖7(4CB)
圖7(4CC)
圖7(4CD)
圖7(4CE)
圖7(4CF)
圖7(4CG)
圖7(4CH)
圖7(4CI)
圖7(4CJ)
圖7(4CK)
圖7(4CL)
圖7(4CM)
圖7(4CN)
圖7(4CO)
圖7(4CP)
圖7(4CQ)
圖7(4CR)
圖7(4CS)
圖7(4CT)
圖7(4CU)
圖7(4CV)
圖7(4CW)
圖7(4CX)
圖7(4CY)
圖7(4CZ)
圖7(4DA)
圖7(4DB)
圖7(4DC)
圖7(4DD)
圖7(4DE)
圖7(4DF)
圖7(4DG)
圖7(4DH)
圖7(4DI)
圖7(4DJ)
圖7(4DK)
圖7(4DL)
圖7(4DM)
圖7(4DN)
圖7(4DO)
圖7(4DP)
圖7(4DQ)
圖7(4DR)
圖7(4DS)
圖7(4DT)
圖7(4DU)
圖7(4DV)
圖7(4DW)
圖7(4DX)
圖7(4DY)
圖7(4DZ)
圖7(4EA)
圖7(4EB)
圖7(4EC)
圖7(4ED)
圖7(4EE)
圖7(4EF)
圖7(4EG)
圖7(4EH)
圖7(4EI)
圖7(4EJ)
圖7(4EK)
圖7(4EL)
圖7(4EM)
圖7(4EN)
圖7(4EO)
圖7(4EP)
圖7(4EQ)
圖7(4ER)
圖7(4ES)
圖7(4ET)
圖7(4EU)
圖7(4EV)
圖7(4EW)
圖7(4EX)
圖7(4EY)
圖7(4EZ)
圖7(4FA)
圖7(4FB)
圖7(4FC)
圖7(4FD)
圖7(4FE)
圖7(4FF)
圖7(4FG)
圖7(4FH)
圖7(4FI)
圖7(4FJ)
圖7(4FK)
圖7(4FL)
圖7(4FM)
圖7(4FN)
圖7(4FO)
圖7(4FP)
圖7(4FQ)
圖7(4FR)
圖7(4FS)
圖7(4FT)
圖7(4FU)
圖7(4FV)
圖7(4FW)
圖7(4FX)
圖7(4FY)
圖7(4FZ)
圖7(4GA)
圖7(4GB)
圖7(4GC)
圖7(4GD)
圖7(4GE)
圖7(4GF)
圖7(4GG)
圖7(4GH)
圖7(4GI)
圖7(4GJ)
圖7(4GK)
圖7(4GL)
圖7(4GM)
圖7(4GN)
圖7(4GO)
圖7(4GP)
圖7(4GQ)
圖7(4GR)
圖7(4GS)
圖7(4GT)
圖7(4GU)
圖7(4GV)
圖7(4GW)
圖7(4GX)
圖7(4GY)
圖7(4GZ)
圖7(4HA)
圖7(4HB)
圖7(4HC)
圖7(4HD)
圖7(4HE)
圖7(4HF)
圖7(4HG)
圖7(4HH)
圖7(4HI)
圖7(4HJ)
圖7(4HK)
圖7(4HL)
圖7(4HM)
圖7(4HN)
圖7(4HO)
圖7(4HP)
圖7(4HQ)
圖7(4HR)
圖7(4HS)
圖7(4HT)
圖7(4HU)
圖7(4HV)
圖7(4HW)
圖7(4HX)
圖7(4HY)
圖7(4HZ)
圖7(4IA)
圖7(4IB)
圖7(4IC)
圖7(4ID)
圖7(4IE)
圖7(4IF)
圖7(4IG)
圖7(4IH)
圖7(4II)
圖7(4IJ)
圖7(4IK)
圖7(4IL)
圖7(4IM)
圖7(4IN)
圖7(4IO)
圖7(4IP)
圖7(4IQ)
圖7(4IR)
圖7(4IS)
圖7(4IT)
圖7(4IU)
圖7(4IV)
圖7(4IW)
圖7(4IX)
圖7(4IY)
圖7(4IZ)
圖7(4JA)
圖7(4JB)
圖7(4JC)
圖7(4JD)
圖7(4JE)
圖7(4JF)
圖7(4JG)
圖7(4JH)
圖7(4JI)
圖7(4JJ)
圖7(4JK)
圖7(4JL)
圖7(4JM)
圖7(4JN)
圖7(4JO)
圖7(4JP)
圖7(4JQ)
圖7(4JR)
圖7(4JS)
圖7(4JT)
圖7(4JU)
圖7(4JV)
圖7(4JW)
圖7(4JX)
圖7(4JY)
圖7(4JZ)
圖7(4KA)
圖7(4KB)
圖7(4KC)
圖7(4KD)
圖7(4KE)
圖7(4KF)
圖7(4KG)
圖7(4KH)
圖7(4KI)
圖7(4KJ)
圖7(4KK)
圖7(4KL)
圖7(4KM)
圖7(4KN)
圖7(4KO)
圖7(4KP)
圖7(4KQ)
圖7(4KR)
圖7(4KS)
圖7(4KT)
圖7(4KU)
圖7(4KV)
圖7(4KW)
圖7(4KX)
圖7(4KY)
圖7(4KZ)
圖7(4LA)
圖7(4LB)
圖7(4LC)
圖7(4LD)
圖7(4LE)
圖7(4LF)
圖7(4LG)
圖7(4LH)
圖7(4LI)
圖7(4LJ)
圖7(4LK)
圖7(4LL)
圖7(4LM)
圖7(4LN)
圖7(4LO)
圖7(4LP)
圖7(4LQ)
圖7(4LR)
圖7(4LS)
圖7(4LT)
圖7(4LU)
圖7(4LV)
圖7(4LW)
圖7(4LX)
圖7(4LY)
圖7(4LZ)
圖7(4MA)
圖7(4MB)
圖7(4MC)
圖7(4MD)
圖7(4ME)
圖7(4MF)
圖7(4MG)
圖7(4MH)
圖7(4MI)
圖7(4MJ)
圖7(4MK)
圖7(4ML)
圖7(4MM)
圖7(4MN)
圖7(4MO)
圖7(4MP)
圖7(4MQ)
圖7(4MR)
圖7(4MS)
圖7(4MT)
圖7(4MU)
圖7(4MV)
圖7(4MW)
圖7(4MX)
圖7(4MY)
圖7(4MZ)
圖7(4NA)
圖7(4NB)
圖7(4NC)
圖7(4ND)
圖7(4NE)
圖7(4NF)
圖7(4NG)
圖7(4NH)
圖7(4NI)
圖7(4NJ)
圖7(4NK)
圖7(4NL)
圖7(4NM)
圖7(4NN)
圖7(4NO)
圖7(4NP)
圖7(4NQ)
圖7(4NR)
圖7(4NS)
圖7(4NT)
圖7(4NU)
圖7(4NV)
圖7(4NW)
圖7(4NX)
圖7(4NY)
圖7(4NZ)
圖7(4OA)
圖7(4OB)
圖7(4OC)
圖7(4OD)
圖7(4OE)
圖7

第C₂₂O-cC₃₆(iso2)之合成
圖7(5A)
圖7(5B)
圖7(5C)
圖7(5D)
圖7(5E)
圖7(5F)
圖7(5G)
圖7(5H)
圖7(5I)
圖7(5J)
圖7(5K)
圖7(5L)
圖7(5M)
圖7(5N)
圖7(5O)
圖7(5P)
圖7(5Q)
圖7(5R)
圖7(5S)
圖7(5T)
圖7(5U)
圖7(5V)
圖7(5W)
圖7(5X)
圖7(5Y)
圖7(5Z)
圖7(5AA)
圖7(5AB)
圖7(5AC)
圖7(5AD)
圖7(5AE)
圖7(5AF)
圖7(5AG)
圖7(5AH)
圖7(5AI)
圖7(5AJ)
圖7(5AK)
圖7(5AL)
圖7(5AM)
圖7(5AN)
圖7(5AO)
圖7(5AP)
圖7(5AQ)
圖7(5AR)
圖7(5AS)
圖7(5AT)
圖7(5AU)
圖7(5AV)
圖7(5AW)
圖7(5AX)
圖7(5AY)
圖7(5AZ)
圖7(5BA)
圖7(5BB)
圖7(5BC)
圖7(5BD)
圖7(5BE)
圖7(5BF)
圖7(5BG)
圖7(5BH)
圖7(5BI)
圖7(5BJ)
圖7(5BK)
圖7(5BL)
圖7(5BM)
圖7(5BN)
圖7(5BO)
圖7(5BP)
圖7(5BQ)
圖7(5BR)
圖7(5BS)
圖7(5BT)
圖7(5BU)
圖7(5BV)
圖7(5BW)
圖7(5BX)
圖7(5BY)
圖7(5BZ)
圖7(5CA)
圖7(5CB)
圖7(5CC)
圖7(5CD)
圖7(5CE)
圖7(5CF)
圖7(5CG)
圖7(5CH)
圖7(5CI)
圖7(5CJ)
圖7(5CK)
圖7(5CL)
圖7(5CM)
圖7(5CN)
圖7(5CO)
圖7(5CP)
圖7(5CQ)
圖7(5CR)
圖7(5CS)
圖7(5CT)
圖7(5CU)
圖7(5CV)
圖7(5CW)
圖7(5CX)
圖7(5CY)
圖7(5CZ)
圖7(5DA)
圖7(5DB)
圖7(5DC)
圖7(5DD)
圖7(5DE)
圖7(5DF)
圖7(5DG)
圖7(5DH)
圖7(5DI)
圖7(5DJ)
圖7(5DK)
圖7(5DL)
圖7(5DM)
圖7(5DN)
圖7(5DO)
圖7(5DP)
圖7(5DQ)
圖7(5DR)
圖7(5DS)
圖7(5DT)
圖7(5DU)
圖7(5DV)
圖7(5DW)
圖7(5DX)
圖7(5DY)
圖7(5DZ)
圖7(5EA)
圖7(5EB)
圖7(5EC)
圖7(5ED)
圖7(5EE)
圖7(5EF)
圖7(5EG)
圖7(5EH)
圖7(5EI)
圖7(5EJ)
圖7(5EK)
圖7(5EL)
圖7(5EM)
圖7(5EN)
圖7(5EO)
圖7(5EP)
圖7(5EQ)
圖7(5ER)
圖7(5ES)
圖7(5ET)
圖7(5EU)
圖7(5EV)
圖7(5EW)
圖7(5EX)
圖7(5EY)
圖7(5EZ)
圖7(5FA)
圖7(5FB)
圖7(5FC)
圖7(5FD)
圖7(5FE)
圖7(5FF)
圖7(5FG)
圖7(5FH)
圖7(5FI)
圖7(5FJ)
圖7(5FK)
圖7(5FL)
圖7(5FM)
圖7(5FN)
圖7(5FO)
圖7(5FP)
圖7(5FQ)
圖7(5FR)
圖7(5FS)
圖7(5FT)
圖7(5FU)
圖7(5FV)
圖7(5FW)
圖7(5FX)
圖7(5FY)
圖7(5FZ)
圖7(5GA)
圖7(5GB)
圖7(5GC)
圖7(5GD)
圖7(5GE)
圖7(5GF)
圖7(5GG)
圖7(5GH)
圖7(5GI)
圖7(5GJ)
圖7(5GK)
圖7(5GL)
圖7(5GM)
圖7(5GN)
圖7(5GO)
圖7(5GP)
圖7(5GQ)
圖7(5GR)
圖7(5GS)
圖7(5GT)
圖7(5GU)
圖7(5GV)
圖7(5GW)
圖7(5GX)
圖7(5GY)
圖7(5GZ)
圖7(5HA)
圖7(5HB)
圖7(5HC)
圖7(5HD)
圖7(5HE)
圖7(5HF)
圖7(5HG)
圖7(5HH)
圖7(5HI)
圖7(5HJ)
圖7(5HK)
圖7(5HL)
圖7(5HM)
圖7(5HN)
圖7(5HO)
圖7(5HP)
圖7(5HQ)
圖7(5HR)
圖7(5HS)
圖7(5HT)
圖7(5HU)
圖7(5HV)
圖7(5HW)
圖7(5HX)
圖7(5HY)
圖7(5HZ)
圖7(5IA)
圖7(5IB)
圖7(5IC)
圖7(5ID)
圖7(5IE)
圖7(5IF)
圖7(5IG)
圖7(5IH)
圖7(5II)
圖7(5IJ)
圖7(5IK)
圖7(5IL)
圖7(5IM)
圖7(5IN)
圖7(5IO)
圖7(5IP)
圖7(5IQ)
圖7(5IR)
圖7(5IS)
圖7(5IT)
圖7(5IU)
圖7(5IV)
圖7(5IW)
圖7(5IX)
圖7(5IY)
圖7(5IZ)
圖7(5JA)
圖7(5JB)
圖7(5JC)
圖7(5JD)
圖7(5JE)
圖7(5JF)
圖7(5JG)
圖7(5JH)
圖7(5JI)
圖7(5JJ)
圖7(5JK)
圖7(5JL)
圖7(5JM)
圖7(5JN)
圖7(5JO)
圖7(5JP)
圖7(5JQ)
圖7(5JR)
圖7(5JS)
圖7(5JT)
圖7(5JU)
圖7(5JV)
圖7(5JW)
圖7(5JX)
圖7(5JY)
圖7(5JZ)
圖7(5KA)
圖7(5KB)
圖7(5KC)
圖7(5KD)
圖7(5KE)
圖7(5KF)
圖7(5KG)
圖7(5KH)
圖7(5KI)
圖7(5KJ)
圖7(5KK)
圖7(5KL)
圖7(5KM)
圖7(5KN)
圖7(5KO)
圖7(5KP)
圖7(5KQ)
圖7(5KR)
圖7(5KS)
圖7(5KT)
圖7(5KU)
圖7(5KV)
圖7(5KW)
圖7(5KX)
圖7(5KY)
圖7(5KZ)
圖7(5LA)
圖7(5LB)
圖7(5LC)
圖7(5LD)
圖7(5LE)
圖7(5LF)
圖7(5LG)
圖7(5LH)
圖7(5LI)
圖7(5LJ)
圖7(5LK)
圖7(5LL)
圖7(5LM)
圖7(5LN)
圖7(5LO)
圖7(5LP)
圖7(5LQ)
圖7(5LR)
圖7(5LS)
圖7(5LT)
圖7(5LU)
圖7(5LV)
圖7(5LW)
圖7(5LX)
圖7(5LY)
圖7(5LZ)
圖7(5MA)
圖7(5MB)
圖7(5MC)
圖7(5MD)
圖7(5ME)
圖7(5MF)
圖7(5MG)
圖7(5MH)
圖7(5MI)
圖7(5MJ)
圖7(5MK)
圖7(5ML)
圖7(5MM)
圖7(5MN)
圖7(5MO)
圖7(5MP)
圖7(5MQ)
圖7(5MR)
圖7(5MS)
圖7(5MT)
圖7(5MU)
圖7(5MV)
圖7(5MW)
圖7(5MX)
圖7(5MY)
圖7(5MZ)
圖7(5NA)
圖7(5NB)
圖7(5NC)
圖7(5ND)
圖7(5NE)
圖7(5NF)
圖7(5NG)
圖7(5NH)
圖7(5NI)
圖7(5NJ)
圖7(5NK)
圖7(5NL)
圖7(5NM)
圖7(5NN)
圖7(5NO)
圖7(5NP)
圖7(5NQ)
圖7(5NR)
圖7(5NS)
圖7(5NT)
圖7(5NU)
圖7(5NV)
圖7(5NW)
圖7(5NX)
圖7(5NY)
圖7(5NZ)
圖7(5OA)
圖7(5OB)
圖7(5OC)
圖7(5OD)
圖7(5OE)
圖7(5OF)
圖7(5OG)
圖7(5OH)
圖7(5OI)
圖7(5OJ)
圖7(5OK)
圖7(5OL)
圖7(5OM)
圖7(5ON)
圖7(5OO)
圖7(5OP)
圖7(5OQ)
圖7(5OR)
圖7(5OS)
圖7(5OT)
圖7(5OU)
圖7(5OV)
圖7(5OW)
圖7(5OX)
圖7(5OY)
圖7(5OZ)
圖7(5PA)
圖7(5PB)
圖7(5PC)
圖7(5PD)
圖7(5PE)
圖7(5PF)
圖7(5PG)
圖7(5PH)
圖7(5PI)
圖7(5PJ)
圖7(5PK)
圖7(5PL)
圖7(5PM)
圖7(5PN)
圖7(5PO)
圖7(5PP)
圖7(5PQ)
圖7(5PR)
圖7(5PS)
圖7(5PT)
圖7(5PU)
圖7(5PV)
圖7(5PW)
圖7(5PX)
圖7(5PY)
圖7(5PZ)
圖7(5QA)
圖7(5QB)
圖7(5QC)
圖7(5QD)
圖7(5QE)
圖7(5QF)
圖7(5QG)
圖7(5QH)
圖7(5QI)
圖7(5QJ)
圖7(5QK)
圖7(5QL)
圖7(5QM)
圖7(5QN)
圖7(5QO)
圖7(5QP)
圖7(5QQ)
圖7(5QR)
圖7(5QS)
圖7(5QT)
圖7(5QU)
圖7(5QV)
圖7(5QW)
圖7(5QX)
圖7(5QY)
圖7(5QZ)
圖7(5RA)
圖7(5RB)
圖7(5RC)
圖7(5RD)
圖7(5RE)
圖7(5RF)
圖7(5RG)
圖7(5RH)
圖7(5RI)
圖7(5RJ)
圖7(5RK)
圖7(5RL)
圖7(5RM)
圖7(5RN)
圖7(5RO)
圖7(5RP)
圖7(5RQ)
圖7(5RR)
圖7(5RS)
圖7(5RT)
圖7(5RU)
圖7(5RV)
圖7(5RW)
圖7(5RX)
圖7(5RY)
圖7(5RZ)
圖7(5SA)
圖7(5SB)
圖7(5SC)
圖7(5SD)
圖7(5SE)
圖7(5SF)
圖7(5SG)
圖7(5SH)
圖7(5SI)
圖7(5SJ)
圖7(5SK)
圖7(5SL)
圖7(5SM)
圖7(5SN)
圖7(5SO)
圖7(5SP)
圖7(5SQ)
圖7(5SR)
圖7(5SS)
圖7(5ST)
圖7(5SU)
圖7(5SV)
圖7(5SW)
圖7(5SX)
圖7(5SY)
圖7(5SZ)
圖7(5TA)
圖7(5TB)
圖7(5TC)
圖7(5TD)
圖7(5TE)
圖7(5TF)
圖7(5TG)
圖7(5TH)
圖7(5TI)
圖7(5TJ)
圖7(5TK)
圖7(5TL)
圖7(5TM)
圖7(5TN)
圖7(5TO)
圖7(5TP)
圖7(5TQ)
圖7(5TR)
圖7(5TS)
圖7(5TT)
圖7(5TU)
圖7(5TV)
圖7(5TW)
圖7(5TX)
圖7(5TY)
圖7(5TZ)
圖7(5UA)
圖7(5UB)
圖7(5UC)
圖7(5UD)
圖7(5UE)
圖7(5UF)
圖7(5UG)
圖7(5UH)
圖7(5UI)
圖7(5UJ)
圖7(5UK)
圖7(5UL)
圖7(5UM)
圖7(5UN)
圖7(5UO)
圖7(5UP)
圖7(5UQ)
圖7(5UR)
圖7(5US)
圖7(5UT)
圖7(5UU)
圖7(5UV)
圖7(5UW)
圖7(5UX)
圖7(5UY)
圖7(5UZ)
圖7(5VA)
圖7(5VB)
圖7(5VC)
圖7(5VD)
圖7(5VE)
圖7(5VF)
圖7(5VG)
圖7(5VH)
圖7(5VI)
圖7(5VJ)
圖7(5VK)
圖7(5VL)
圖7(5VM)
圖7(5VN)
圖7(5VO)
圖7(5VP)
圖7(5VQ)
圖7(5VR)
圖7(5VS)
圖7(5VT)
圖7(5VU)
圖7(5VV)
圖7(5VW)
圖7(5VX)
圖7(5VY)
圖7(5VZ)
圖7(5WA)
圖7(5WB)
圖7(5WC)
圖7(5WD)
圖7(5WE)
圖7(5WF)
圖7(5WG)
圖7(5WH)
圖7(5WI)
圖7(5WJ)
圖7(5WK)
圖7(5WL)
圖7(5WM)
圖7(5WN)
圖7(5WO)
圖7(5WP)
圖7(5WQ)
圖7(5WR)
圖7(5WS)
圖7(5WT)
圖7(5WU)
圖7(5WV)
圖7(5WW)
圖7(5WX)
圖7(5WY)
圖7(5WZ)
圖7(5XA)
圖7(5XB)
圖7(5XC)
圖7(5XD)
圖7(5XE)
圖7(5XF)
圖7(5XG)
圖7(5XH)
圖7(5XI)
圖7(5XJ)
圖7(5XK)
圖7(5XL)
圖7(5XM)
圖7(5XN)
圖7(5XO)
圖7(5XP)
圖7(5XQ)
圖7(5XR)
圖7(5XS)
圖7(5XT)
圖7(5XU)
圖7(5XV)
圖7(5XW)
圖7(5XX)
圖7(5XY)
圖7(5XZ)
圖7(5YA)
圖7(5YB)
圖7(5YC)
圖7(5YD)
圖7(5YE)
圖7(5YF)
圖7(5YG)
圖7(5YH)
圖7(5YI)
圖7(5YJ)
圖7(5YK)
圖7(5YL)
圖7(5YM)
圖7(5YN)
圖7(5YO)
圖7(5YP)
圖7(5YQ)
圖7(5YR)
圖7(5YS)
圖7(5YT)
圖7(5YU)
圖7(5YV)
圖7(5YW)
圖7(5YX)
圖7(5YY)
圖7(5YZ)
圖7(5ZA)
圖7(5ZB)
圖7(5ZC)
圖7(5ZD)
圖7(5ZE)
圖7(5ZF)
圖7(5ZG)
圖7(5ZH)
圖7(5ZI)
圖7(5ZJ)
圖7(5ZK)
圖7(5ZL)
圖7(5ZM)
圖7(5ZN)
圖7(5ZO)
圖7(5ZP)
圖7(5ZQ)
圖7(5ZR)
圖7(5ZS)
圖7(5ZT)
圖7(5ZU)
圖7(5ZV)
圖7(5ZW)
圖7(5ZX)
圖7(5ZY)
圖7(5ZZ)

圖 6A
圖 6B
圖 6C
圖 6D
圖 6E
圖 6F
圖 6G
圖 6H
圖 6I
圖 6J
圖 6K
圖 6L
圖 6M
圖 6N
圖 6O
圖 6P
圖 6Q
圖 6R
圖 6S
圖 6T
圖 6U
圖 6V
圖 6W
圖 6X
圖 6Y
圖 6Z
圖 6AA
圖 6AB
圖 6AC
圖 6AD
圖 6AE
圖 6AF
圖 6AG
圖 6AH
圖 6AI
圖 6AJ
圖 6AK
圖 6AL
圖 6AM
圖 6AN
圖 6AO
圖 6AP
圖 6AQ
圖 6AR
圖 6AS
圖 6AT
圖 6AU
圖 6AV
圖 6AW
圖 6AX
圖 6AY
圖 6AZ
圖 6BA
圖 6BB
圖 6BC
圖 6BD
圖 6BE
圖 6BF
圖 6BG
圖 6BH
圖 6BI
圖 6BJ
圖 6BK
圖 6BL
圖 6BM
圖 6BN
圖 6BO
圖 6BP
圖 6BQ
圖 6BR
圖 6BS
圖 6BT
圖 6BU
圖 6BV
圖 6BW
圖 6BX
圖 6BY
圖 6BZ
圖 6CA
圖 6CB
圖 6CC
圖 6CD
圖 6CE
圖 6CF
圖 6CG
圖 6CH
圖 6CI
圖 6CJ
圖 6CK
圖 6CL
圖 6CM
圖 6CN
圖 6CO
圖 6CP
圖 6CQ
圖 6CR
圖 6CS
圖 6CT
圖 6CU
圖 6CV
圖 6CW
圖 6CX
圖 6CY
圖 6CZ
圖 6DA
圖 6DB
圖 6DC
圖 6DD
圖 6DE
圖 6DF
圖 6DG
圖 6DH
圖 6DI
圖 6DJ
圖 6DK
圖 6DL
圖 6DM
圖 6DN
圖 6DO
圖 6DP
圖 6DQ
圖 6DR
圖 6DS
圖 6DT
圖 6DU
圖 6DV
圖 6DW
圖 6DX
圖 6DY
圖 6DZ
圖 6EA
圖 6EB
圖 6EC
圖 6ED
圖 6EE
圖 6EF
圖 6EG
圖 6EH
圖 6EI
圖 6EJ
圖 6EK
圖 6EL
圖 6EM
圖 6EN
圖 6EO
圖 6EP
圖 6EQ
圖 6ER
圖 6ES
圖 6ET
圖 6EU
圖 6EV
圖 6EW
圖 6EX
圖 6EY
圖 6EZ
圖 6FA
圖 6FB
圖 6FC
圖 6FD
圖 6FE
圖 6FF
圖 6FG
圖 6FH
圖 6FI
圖 6FJ
圖 6FK
圖 6FL
圖 6FM
圖 6FN
圖 6FO
圖 6FP
圖 6FQ
圖 6FR
圖 6FS
圖 6FT
圖 6FU
圖 6FV
圖 6FW
圖 6FX
圖 6FY
圖 6FZ
圖 6GA
圖 6GB
圖 6GC
圖 6GD
圖 6GE
圖 6GF
圖 6GG
圖 6GH
圖 6GI
圖 6GJ
圖 6GK
圖 6GL
圖 6GM
圖 6GN
圖 6GO
圖 6GP
圖 6GQ
圖 6GR
圖 6GS
圖 6GT
圖 6GU
圖 6GV
圖 6GW
圖 6GX
圖 6GY
圖 6GZ
圖 6HA
圖 6HB
圖 6HC
圖 6HD
圖 6HE
圖 6HF
圖 6HG
圖 6HH
圖 6HI
圖 6HJ
圖 6HK
圖 6HL
圖 6HM
圖 6HN
圖 6HO
圖 6HP
圖 6HQ
圖 6HR
圖 6HS
圖 6HT
圖 6HU
圖 6HV
圖 6HW
圖 6HX
圖 6HY
圖 6HZ
圖 6IA
圖 6IB
圖 6IC
圖 6ID
圖 6IE
圖 6IF
圖 6IG
圖 6IH
圖 6II
圖 6IJ
圖 6IK
圖 6IL
圖 6IM
圖 6IN
圖 6IO
圖 6IP
圖 6IQ
圖 6IR
圖 6IS
圖 6IT
圖 6IU
圖 6IV
圖 6IW
圖 6IX
圖 6IY
圖 6IZ
圖 6JA
圖 6JB
圖 6JC
圖 6JD
圖 6JE
圖 6JF
圖 6JG
圖 6JH
圖 6JI
圖 6JJ
圖 6JK
圖 6JL
圖 6JM
圖 6JN
圖 6JO
圖 6JP
圖 6JQ
圖 6JR
圖 6JS
圖 6JT
圖 6JU
圖 6JV
圖 6JW
圖 6JX
圖 6JY
圖 6JZ
圖 6KA
圖 6KB
圖 6KC
圖 6KD
圖 6KE
圖 6KF
圖 6KG
圖 6KH
圖 6KI
圖 6KJ
圖 6KK
圖 6KL
圖 6KM
圖 6KN
圖 6KO
圖 6KP
圖 6KQ
圖 6KR
圖 6KS
圖 6KT
圖 6KU
圖 6KV
圖 6KW
圖 6KX
圖 6KY
圖 6KZ
圖 6LA
圖 6LB
圖 6LC
圖 6LD
圖 6LE
圖 6LF
圖 6LG
圖 6LH
圖 6LI
圖 6LJ
圖 6LK
圖 6LL
圖 6LM
圖 6LN
圖 6LO
圖 6LP
圖 6LQ
圖 6LR
圖 6LS
圖 6LT
圖 6LU
圖 6LV
圖 6LW
圖 6LX
圖 6LY
圖 6LZ
圖 6MA
圖 6MB
圖 6MC
圖 6MD
圖 6ME
圖 6MF
圖 6MG
圖 6MH
圖 6MI
圖 6MJ
圖 6MK
圖 6ML
圖 6MM
圖 6MN
圖 6MO
圖 6MP
圖 6MQ
圖 6MR
圖 6MS
圖 6MT
圖 6MU
圖 6MV
圖 6MW
圖 6MX
圖 6MY
圖 6MZ
圖 6NA
圖 6NB
圖 6NC
圖 6ND
圖 6NE
圖 6NF
圖 6NG
圖 6NH
圖 6NI
圖 6NJ
圖 6NK
圖 6NL
圖 6NM
圖 6NN
圖 6NO
圖 6NP
圖 6NQ
圖 6NR
圖 6NS
圖 6NT
圖 6NU
圖 6NV
圖 6NW
圖 6NX
圖 6NY
圖 6NZ
圖 6OA
圖 6OB
圖 6OC
圖 6OD
圖 6OE
圖 6OF
圖 6OG
圖 6OH
圖 6OI
圖 6OJ
圖 6OK
圖 6OL
圖 6OM
圖 6ON
圖 6OO
圖 6OP
圖 6OQ
圖 6OR
圖 6OS
圖 6OT
圖 6OU
圖 6OV
圖 6OW
圖 6OX
圖 6OY
圖 6OZ
圖 6PA
圖 6PB
圖 6PC
圖 6PD
圖 6PE
圖 6PF
圖 6PG
圖 6PH
圖 6PI
圖 6PJ
圖 6PK
圖 6PL
圖 6PM
圖 6PN
圖 6PO
圖 6PP
圖 6PQ
圖 6PR
圖 6PS
圖 6PT
圖 6PU
圖 6PV
圖 6PW
圖 6PX
圖 6PY
圖 6PZ
圖 6QA
圖 6QB
圖 6QC
圖 6QD
圖 6QE
圖 6QF
圖 6QG
圖 6QH
圖 6QI
圖 6QJ
圖 6QK
圖 6QL
圖 6QM
圖 6QN
圖 6QO
圖 6QP
圖 6QQ
圖 6QR
圖 6QS
圖 6QT
圖 6QU
圖 6QV
圖 6QW
圖 6QX
圖 6QY
圖 6QZ
圖 6RA
圖 6RB
圖 6RC
圖 6RD
圖 6RE
圖 6RF
圖 6RG
圖 6RH
圖 6RI
圖 6RJ
圖 6RK
圖 6RL
圖 6RM
圖 6RN
圖 6RO
圖 6RP
圖 6RQ
圖 6RR
圖 6RS
圖 6RT
圖 6RU
圖 6RV
圖 6RW
圖 6RX
圖 6RY
圖 6RZ
圖 6SA
圖 6SB
圖 6SC
圖 6SD
圖 6SE
圖 6SF
圖 6SG
圖 6SH
圖 6SI
圖 6SJ
圖 6SK
圖 6SL
圖 6SM
圖 6SN
圖 6SO
圖 6SP
圖 6SQ
圖 6SR
圖 6SS
圖 6ST
圖 6SU
圖 6SV
圖 6SW
圖 6SX
圖 6SY
圖 6SZ
圖 6TA
圖 6TB
圖 6TC
圖 6TD
圖 6TE
圖 6TF
圖 6TG
圖 6TH
圖 6TI
圖 6TJ
圖 6TK
圖 6TL
圖 6TM
圖 6TN
圖 6TO
圖 6TP
圖 6TQ
圖 6TR
圖 6TS
圖 6TT
圖 6TU
圖 6TV
圖 6TW
圖 6TX
圖 6TY
圖 6TZ
圖 6UA
圖 6UB
圖 6UC
圖 6UD
圖 6UE
圖 6UF
圖 6UG
圖 6UH
圖 6UI
圖 6UJ
圖 6UK
圖 6UL
圖 6UM
圖 6UN
圖 6UO
圖 6UP
圖 6UQ
圖 6UR
圖 6US
圖 6UT
圖 6UU
圖 6UV
圖 6UW
圖 6UX
圖 6UY
圖 6UZ
圖 6VA
圖 6VB
圖 6VC
圖 6VD
圖 6VE
圖 6VF
圖 6VG
圖 6VH
圖 6VI
圖 6VJ
圖 6VK
圖 6VL
圖 6VM
圖 6VN
圖 6VO
圖 6VP
圖 6VQ
圖 6VR
圖 6VS
圖 6VT
圖 6VU
圖 6VV
圖 6VW
圖 6VX
圖 6VY
圖 6VZ
圖 6WA
圖 6WB
圖 6WC
圖 6WD
圖 6WE
圖 6WF
圖 6WG
圖 6WH
圖 6WI
圖 6WJ
圖 6WK
圖 6WL
圖 6WM
圖 6WN
圖 6WO
圖 6WP
圖 6WQ
圖 6WR
圖 6WS
圖 6WT
圖 6WU
圖 6WV
圖 6WW
圖 6WX
圖 6WY
圖 6WZ
圖 6XA
圖 6XB
圖 6XC
圖 6XD
圖 6XE
圖 6XF
圖 6XG
圖 6XH
圖 6XI
圖 6XJ
圖 6XK
圖 6XL
圖 6XM
圖 6XN
圖 6XO
圖 6XP
圖 6XQ
圖 6XR
圖 6XS
圖 6XT
圖 6XU
圖 6XV
圖 6XW
圖 6XX
圖 6XY
圖 6XZ
圖 6YA
圖 6YB
圖 6YC
圖 6YD
圖 6YE
圖 6YF
圖 6YG
圖 6YH
圖 6YI
圖 6YJ
圖 6YK
圖 6YL
圖 6YM
圖 6YN
圖 6YO
圖 6YP
圖 6YQ
圖 6YR
圖 6YS
圖 6YT
圖 6YU
圖 6YV
圖 6YW
圖 6YX
圖 6YY
圖 6YZ
圖 6ZA
圖 6ZB
圖 6ZC
圖 6ZD
圖 6ZE
圖 6ZF
圖 6ZG
圖 6ZH
圖 6ZI
圖 6ZJ
圖 6ZK
圖 6ZL
圖 6ZM
圖 6ZN
圖 6ZO
圖 6ZP
圖 6ZQ
圖 6ZR
圖 6ZS
圖 6ZT
圖 6ZU
圖 6ZV
圖 6ZW
圖 6ZX
圖 6ZY
圖 6ZZ

圖7
(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
(G)
(H)
(I)
(J)
(K)
(L)
(M)
(N)
(O)
(P)
(Q)
(R)
(S)
(T)
(U)
(V)
(W)
(X)
(Y)
(Z)
(AA)
(AB)
(AC)
(AD)
(AE)
(AF)
(AG)
(AH)
(AI)
(AJ)
(AK)
(AL)
(AM)
(AN)
(AO)
(AP)
(AQ)
(AR)
(AS)
(AT)
(AU)
(AV)
(AW)
(AX)
(AY)
(AZ)
(BA)
(BB)
(BC)
(BD)
(BE)
(BF)
(BG)
(BH)
(BI)
(BJ)
(BK)
(BL)
(BM)
(BN)
(BO)
(BP)
(BQ)
(BR)
(BS)
(BT)
(BU)
(BV)
(BW)
(BX)
(BY)
(BZ)
(CA)
(CB)
(CC)
(CD)
(CE)
(CF)
(CG)
(CH)
(CI)
(CJ)
(CK)
(CL)
(CM)
(CN)
(CO)
(CP)
(CQ)
(CR)
(CS)
(CT)
(CU)
(CV)
(CW)
(CX)
(CY)
(CZ)
(DA)
(DB)
(DC)
(DD)
(DE)
(DF)
(DG)
(DH)
(DI)
(DJ)
(DK)
(DL)
(DM)
(DN)
(DO)
(DP)
(DQ)
(DR)
(DS)
(DT)
(DU)
(DV)
(DW)
(DX)
(DY)
(DZ)
(EA)
(EB)
(EC)
(ED)
(EE)
(EF)
(EG)
(EH)
(EI)
(EJ)
(EK)
(EL)
(EM)
(EN)
(EO)
(EP)
(EQ)
(ER)
(ES)
(ET)
(EU)
(EV)
(EW)
(EX)
(EY)
(EZ)
(FA)
(FB)
(FC)
(FD)
(FE)
(FF)
(FG)
(FH)
(FI)
(FJ)
(FK)
(FL)
(FM)
(FN)
(FO)
(FP)
(FQ)
(FR)
(FS)
(FT)
(FU)
(FV)
(FW)
(FX)
(FY)
(FZ)
(GA)
(GB)
(GC)
(GD)
(GE)
(GF)
(GG)
(GH)
(GI)
(GJ)
(GK)
(GL)
(GM)
(GN)
(GO)
(GP)
(GQ)
(GR)
(GS)
(GT)
(GU)
(GV)
(GW)
(GX)
(GY)
(GZ)
(HA)
(HB)
(HC)
(HD)
(HE)
(HF)
(HG)
(HH)
(HI)
(HJ)
(HK)
(HL)
(HM)
(HN)
(HO)
(HP)
(HQ)
(HR)
(HS)
(HT)
(HU)
(HV)
(HW)
(HX)
(HY)
(HZ)
(IA)
(IB)
(IC)
(ID)
(IE)
(IF)
(IG)
(IH)
(II)
(IJ)
(IK)
(IL)
(IM)
(IN)
(IO)
(IP)
(IQ)
(IR)
(IS)
(IT)
(IU)
(IV)
(IW)
(IX)
(IY)
(IZ)
(JA)
(JB)
(JC)
(JD)
(JE)
(JF)
(JG)
(JH)
(JI)
(JJ)
(JK)
(JL)
(JM)
(JN)
(JO)
(JP)
(JQ)
(JR)
(JS)
(JT)
(JU)
(JV)
(JW)
(JX)
(JY)
(JZ)
(KA)
(KB)
(KC)
(KD)
(KE)
(KF)
(KG)
(KH)
(KI)
(KJ)
(KK)
(KL)
(KM)
(KN)
(KO)
(KP)
(KQ)
(KR)
(KS)
(KT)
(KU)
(KV)
(KW)
(KX)
(KY)
(KZ)
(LA)
(LB)
(LC)
(LD)
(LE)
(LF)
(LG)
(LH)
(LI)
(LJ)
(LK)
(LL)
(LM)
(LN)
(LO)
(LP)
(LQ)
(LR)
(LS)
(LT)
(LU)
(LV)
(LW)
(LX)
(LY)
(LZ)
(MA)
(MB)
(MC)
(MD)
(ME)
(MF)
(MG)
(MH)
(MI)
(MJ)
(MK)
(ML)
(MM)
(MN)
(MO)
(MP)
(MQ)
(MR)
(MS)
(MT)
(MU)
(MV)
(MW)
(MX)
(MY)
(MZ)
(NA)
(NB)
(NC)
(ND)
(NE)
(NF)
(NG)
(NH)
(NI)
(NJ)
(NK)
(NL)
(NM)
(NN)
(NO)
(NP)
(NQ)
(NR)
(NS)
(NT)
(NU)
(NV)
(NW)
(NX)
(NY)
(NZ)
(OA)
(OB)
(OC)
(OD)
(OE)
(OF)
(OG)
(OH)
(OI)
(OJ)
(OK)
(OL)
(OM)
(ON)
(OO)
(OP)
(OQ)
(OR)
(OS)
(OT)
(OU)
(OV)
(OW)
(OX)
(OY)
(OZ)
(PA)
(PB)
(PC)
(PD)
(PE)
(PF)
(PG)
(PH)
(PI)
(PJ)
(PK)
(PL)
(PM)
(PN)
(PO)
(PP)
(PQ)
(PR)
(PS)
(PT)
(PU)
(PV)
(PW)
(PX)
(PY)
(PZ)
(QA)
(QB)
(QC)
(QD)
(QE)
(QF)
(QG)
(QH)
(QI)
(QJ)
(QK)
(QL)
(QM)
(QN)
(QO)
(QP)
(QQ)
(QR)
(QS)
(QT)
(QU)
(QV)
(QW)
(QX)
(QY)
(QZ)
(RA)
(RB)
(RC)
(RD)
(RE)
(RF)
(RG)
(RH)
(RI)
(RJ)
(RK)
(RL)
(RM)
(RN)
(RO)
(RP)
(RQ)
(RR)
(RS)
(RT)
(RU)
(RV)
(RW)
(RX)
(RY)
(RZ)
(SA)
(SB)
(SC)
(SD)
(SE)
(SF)
(SG)
(SH)
(SI)
(SJ)
(SK)
(SL)
(SM)
(SN)
(SO)
(SP)
(SQ)
(SR)
(SS)
(ST)
(SU)
(SV)
(SW)
(SX)
(SY)
(SZ)
(TA)
(TB)
(TC)
(TD)
(TE)
(TF)
(TG)
(TH)
(TI)
(TJ)
(TK)
(TL)
(TM)
(TN)
(TO)
(TP)
(TQ)
(TR)
(TS)
(TT)
(TU)
(TV)
(TW)
(TX)
(TY)
(TZ)
(UA)
(UB)
(UC)
(UD)
(UE)
(UF)
(UG)
(UH)
(UI)
(UJ)
(UK)
(UL)
(UM)
(UN)
(UO)
(UP)
(UQ)
(UR)
(US)
(UT)
(UU)
(UV)
(UW)
(UX)
(UY)
(UZ)
(VA)
(VB)
(VC)
(VD)
(VE)
(VF)
(VG)
(VH)
(VI)
(VJ)
(VK)
(VL)
(VM)
(VN)
(VO)
(VP)
(VQ)
(VR)
(VS)
(VT)
(VU)
(VV)
(VW)
(VX)
(VY)
(VZ)
(WA)
(WB)
(WC)
(WD)
(WE)
(WF)
(WG)
(WH)
(WI)
(WJ)
(WK)
(WL)
(WM)
(WN)
(WO)
(WP)
(WQ)
(WR)
(WS)
(WT)
(WU)
(WV)
(WW)
(WX)
(WY)
(WZ)
(XA)
(XB)
(XC)
(XD)
(XE)
(XF)
(XG)
(XH)
(XI)
(XJ)
(XK)
(XL)
(XM)
(XN)
(XO)
(XP)
(XQ)
(XR)
(XS)
(XT)
(XU)
(XV)
(XW)
(XX)
(XY)
(XZ)
(YA)
(YB)
(YC)
(YD)
(YE)
(YF)
(YG)
(YH)
(YI)
(YJ)
(YK)
(YL)
(YM)
(YN)
(YO)
(YP)
(YQ)
(YR)
(YS)
(YT)
(YU)
(YV)
(YW)
(YX)
(YY)
(YZ)
(ZA)
(ZB)
(ZC)
(ZD)
(ZE)
(ZF)
(ZG)
(ZH)
(ZI)
(ZJ)
(ZK)
(ZL)
(ZM)
(ZN)
(ZO)
(ZP)
(ZQ)
(ZR)
(ZS)
(ZT)
(ZU)
(ZV)
(ZW)
(ZX)
(ZY)
(ZZ)

某CIO-1-TCT之定量
圖 7(8A)
圖 7(8B)
圖 7(8C)
圖 7(8D)
圖 7(8E)
圖 7(8F)
圖 7(8G)
圖 7(8H)
圖 7(8I)
圖 7(8J)
3A'25
3A'26
3A'27
3A'28
3A'30
3A'31
3A'33
3A'34
3A'35
3A'36
0.00000
0.00001
0.00002
0.00003
0.00004
0.00005
0.00006
0.00007
0.00008
0.00009
0.00010
0.00011
0.00012
0.00013
0.00014
0.00015
0.00016
0.00017
0.00018
0.00019
0.00020
0.00021
0.00022
0.00023
0.00024
0.00025
0.00026
0.00027
0.00028
0.00029
0.00030
0.00031
0.00032
0.00033
0.00034
0.00035
0.00036
0.00037
0.00038
0.00039

第CED-TGT之結構
圖 7
圖 7
圖 7

圖 7(a)
圖 7(b)
圖 7(c)
圖 7(d)
圖 7(e)
圖 7(f)
圖 7(g)
圖 7(h)
圖 7(i)
圖 7(j)
圖 7(k)
圖 7(l)
圖 7(m)
圖 7(n)
圖 7(o)
圖 7(p)
圖 7(q)
圖 7(r)
圖 7(s)
圖 7(t)
圖 7(u)
圖 7(v)
圖 7(w)
圖 7(x)
圖 7(y)
圖 7(z)
圖 7(aa)
圖 7(ab)
圖 7(ac)
圖 7(ad)
圖 7(ae)
圖 7(af)
圖 7(ag)
圖 7(ah)
圖 7(ai)
圖 7(aj)
圖 7(ak)
圖 7(al)
圖 7(am)
圖 7(an)
圖 7(ao)
圖 7(ap)
圖 7(aq)
圖 7(ar)
圖 7(as)
圖 7(at)
圖 7(au)
圖 7(av)
圖 7(aw)
圖 7(ax)
圖 7(ay)
圖 7(az)
圖 7(ba)
圖 7(bb)
圖 7(bc)
圖 7(bd)
圖 7(be)
圖 7(bf)
圖 7(bg)
圖 7(bh)
圖 7(bi)
圖 7(bj)
圖 7(bk)
圖 7(bl)
圖 7(bm)
圖 7(bn)
圖 7(bo)
圖 7(bp)
圖 7(bq)
圖 7(br)
圖 7(bs)
圖 7(bt)
圖 7(bu)
圖 7(bv)
圖 7(bw)
圖 7(bx)
圖 7(by)
圖 7(bz)
圖 7(ca)
圖 7(cb)
圖 7(cc)
圖 7(cd)
圖 7(ce)
圖 7(cf)
圖 7(cg)
圖 7(ch)
圖 7(ci)
圖 7(cj)
圖 7(ck)
圖 7(cl)
圖 7(cm)
圖 7(cn)
圖 7(co)
圖 7(cp)
圖 7(cq)
圖 7(cr)
圖 7(cs)
圖 7(ct)
圖 7(cu)
圖 7(cv)
圖 7(cw)
圖 7(cx)
圖 7(cy)
圖 7(cz)
圖 7(da)
圖 7(db)
圖 7(dc)
圖 7(dd)
圖 7(de)
圖 7(df)
圖 7(dg)
圖 7(dh)
圖 7(di)
圖 7(dj)
圖 7(dk)
圖 7(dl)
圖 7(dm)
圖 7(dn)
圖 7(do)
圖 7(dp)
圖 7(dq)
圖 7(dr)
圖 7(ds)
圖 7(dt)
圖 7(du)
圖 7(dv)
圖 7(dw)
圖 7(dx)
圖 7(dy)
圖 7(dz)
圖 7(ea)
圖 7(eb)
圖 7(ec)
圖 7(ed)
圖 7(ee)
圖 7(ef)
圖 7(eg)
圖 7(eh)
圖 7(ei)
圖 7(ej)
圖 7(ek)
圖 7(el)
圖 7(em)
圖 7(en)
圖 7(eo)
圖 7(ep)
圖 7(eq)
圖 7(er)
圖 7(es)
圖 7(et)
圖 7(eu)
圖 7(ev)
圖 7(ew)
圖 7(ex)
圖 7(ey)
圖 7(ez)
圖 7(fa)
圖 7(fb)
圖 7(fc)
圖 7(fd)
圖 7(fe)
圖 7(ff)
圖 7(fg)
圖 7(fh)
圖 7(fi)
圖 7(fj)
圖 7(fk)
圖 7(fl)
圖 7(fm)
圖 7(fn)
圖 7(fo)
圖 7(fp)
圖 7(fq)
圖 7(fr)
圖 7(fs)
圖 7(ft)
圖 7(fu)
圖 7(fv)
圖 7(fw)
圖 7(fx)
圖 7(fy)
圖 7(fz)
圖 7(ga)
圖 7(gb)
圖 7(gc)
圖 7(gd)
圖 7(ge)
圖 7(gf)
圖 7(gg)
圖 7(gh)
圖 7(gi)
圖 7(gj)
圖 7(gk)
圖 7(gl)
圖 7(gm)
圖 7(gn)
圖 7(go)
圖 7(gp)
圖 7(gq)
圖 7(gr)
圖 7(gs)
圖 7(gt)
圖 7(gu)
圖 7(gv)
圖 7(gw)
圖 7(gx)
圖 7(gy)
圖 7(gz)
圖 7(ha)
圖 7(hb)
圖 7(hc)
圖 7(hd)
圖 7(he)
圖 7(hf)
圖 7(hg)
圖 7(hh)
圖 7(hi)
圖 7(hj)
圖 7(hk)
圖 7(hl)
圖 7(hm)
圖 7(hn)
圖 7(ho)
圖 7(hp)
圖 7(hq)
圖 7(hr)
圖 7(hs)
圖 7(ht)
圖 7(hu)
圖 7(hv)
圖 7(hw)
圖 7(hx)
圖 7(hy)
圖 7(hz)
圖 7(ia)
圖 7(ib)
圖 7(ic)
圖 7(id)
圖 7(ie)
圖 7(if)
圖 7(ig)
圖 7(ih)
圖 7(ii)
圖 7(ij)
圖 7(ik)
圖 7(il)
圖 7(im)
圖 7(in)
圖 7(io)
圖 7(ip)
圖 7(iq)
圖 7(ir)
圖 7(is)
圖 7(it)
圖 7(iu)
圖 7(iv)
圖 7(iw)
圖 7(ix)
圖 7(iy)
圖 7(iz)
圖 7(ja)
圖 7(jb)
圖 7(jc)
圖 7(jd)
圖 7(je)
圖 7(jf)
圖 7(jg)
圖 7(jh)
圖 7(ji)
圖 7(jj)
圖 7(jk)
圖 7(jl)
圖 7(jm)
圖 7(jn)
圖 7(jo)
圖 7(jp)
圖 7(jq)
圖 7(jr)
圖 7(js)
圖 7(jt)
圖 7(ju)
圖 7(jv)
圖 7(jw)
圖 7(jx)
圖 7(jy)
圖 7(jz)
圖 7(ka)
圖 7(kb)
圖 7(kc)
圖 7(kd)
圖 7(ke)
圖 7(kf)
圖 7(kg)
圖 7(kh)
圖 7(ki)
圖 7(kj)
圖 7(kk)
圖 7(kl)
圖 7(km)
圖 7(kn)
圖 7(ko)
圖 7(kp)
圖 7(kq)
圖 7(kr)
圖 7(ks)
圖 7(kt)
圖 7(ku)
圖 7(kv)
圖 7(kw)
圖 7(kx)
圖 7(ky)
圖 7(kz)
圖 7(la)
圖 7(lb)
圖 7(lc)
圖 7(ld)
圖 7(le)
圖 7(lf)
圖 7(lg)
圖 7(lh)
圖 7(li)
圖 7(lj)
圖 7(lk)
圖 7(ll)
圖 7(lm)
圖 7(ln)
圖 7(lo)
圖 7(lp)
圖 7(lq)
圖 7(lr)
圖 7(ls)
圖 7(lt)
圖 7(lu)
圖 7(lv)
圖 7(lw)
圖 7(lx)
圖 7(ly)
圖 7(lz)
圖 7(ma)
圖 7(mb)
圖 7(mc)
圖 7(md)
圖 7(me)
圖 7(mf)
圖 7(mg)
圖 7(mh)
圖 7(mi)
圖 7(mj)
圖 7(mk)
圖 7(ml)
圖 7(mm)
圖 7(mn)
圖 7(mo)
圖 7(mp)
圖 7(mq)
圖 7(mr)
圖 7(ms)
圖 7(mt)
圖 7(mu)
圖 7(mv)
圖 7(mw)
圖 7(mx)
圖 7(my)
圖 7(mz)
圖 7(na)
圖 7(nb)
圖 7(nc)
圖 7(nd)
圖 7(ne)
圖 7(nf)
圖 7(ng)
圖 7(nh)
圖 7(ni)
圖 7(nj)
圖 7(nk)
圖 7(nl)
圖 7(nm)
圖 7(nn)
圖 7(no)
圖 7(np)
圖 7(nq)
圖 7(nr)
圖 7(ns)
圖 7(nt)
圖 7(nu)
圖 7(nv)
圖 7(nw)
圖 7(nx)
圖 7(ny)
圖 7(nz)
圖 7(oa)
圖 7(ob)
圖 7(oc)
圖 7(od)
圖 7(oe)
圖 7(of)
圖 7(og)
圖 7(oh)
圖 7(oi)
圖 7(oj)
圖 7(ok)
圖 7(ol)
圖 7(om)
圖 7(on)
圖 7(oo)
圖 7(op)
圖 7(oq)
圖 7(or)
圖 7(os)
圖 7(ot)
圖 7(ou)
圖 7(ov)
圖 7(ow)
圖 7(ox)
圖 7(oy)
圖 7(oz)
圖 7(pa)
圖 7(pb)
圖 7(pc)
圖 7(pd)
圖 7(pe)
圖 7(pf)
圖 7(pg)
圖 7(ph)
圖 7(pi)
圖 7(pj)
圖 7(pk)
圖 7(pl)
圖 7(pm)
圖 7(pn)
圖 7(po)
圖 7(pp)
圖 7(pq)
圖 7(pr)
圖 7(ps)
圖 7(pt)
圖 7(pu)
圖 7(pv)
圖 7(pw)
圖 7(px)
圖 7(py)
圖 7(pz)
圖 7(qa)
圖 7(qb)
圖 7(qc)
圖 7(qd)
圖 7(qe)
圖 7(qf)
圖 7(qg)
圖 7(qh)
圖 7(qi)
圖 7(qj)
圖 7(qk)
圖 7(ql)
圖 7(qm)
圖 7(qn)
圖 7(qo)
圖 7(qp)
圖 7(qq)
圖 7(qr)
圖 7(qs)
圖 7(qt)
圖 7(qu)
圖 7(qv)
圖 7(qw)
圖 7(qx)
圖 7(qy)
圖 7(qz)
圖 7(ra)
圖 7(rb)
圖 7(rc)
圖 7(rd)
圖 7(re)
圖 7(rf)
圖 7(rg)
圖 7(rh)
圖 7(ri)
圖 7(rj)
圖 7(rk)
圖 7(rl)
圖 7(rm)
圖 7(rn)
圖 7(ro)
圖 7(rp)
圖 7(rq)
圖 7(rr)
圖 7(rs)
圖 7(rt)
圖 7(ru)
圖 7(rv)
圖 7(rw)
圖 7(rx)
圖 7(ry)
圖 7(rz)
圖 7(sa)
圖 7(sb)
圖 7(sc)
圖 7(sd)
圖 7(se)
圖 7(sf)
圖 7(sg)
圖 7(sh)
圖 7(si)
圖 7(sj)
圖 7(sk)
圖 7(sl)
圖 7(sm)
圖 7(sn)
圖 7(so)
圖 7(sp)
圖 7(sq)
圖 7(sr)
圖 7(ss)
圖 7(st)
圖 7(su)
圖 7(sv)
圖 7(sw)
圖 7(sx)
圖 7(sy)
圖 7(sz)
圖 7(ta)
圖 7(tb)
圖 7(tc)
圖 7(td)
圖 7(te)
圖 7(tf)
圖 7(tg)
圖 7(th)
圖 7(ti)
圖 7(tj)
圖 7(tk)
圖 7(tl)
圖 7(tm)
圖 7(tn)
圖 7(to)
圖 7(tp)
圖 7(tq)
圖 7(tr)
圖 7(ts)
圖 7(tt)
圖 7(tu)
圖 7(tv)
圖 7(tw)
圖 7(tx)
圖 7(ty)
圖 7(tz)
圖 7(ua)
圖 7(ub)
圖 7(uc)
圖 7(ud)
圖 7(ue)
圖 7(uf)
圖 7(ug)
圖 7(uh)
圖 7(ui)
圖 7(uj)
圖 7(uk)
圖 7(ul)
圖 7(um)
圖 7(un)
圖 7(uo)
圖 7(up)
圖 7(uq)
圖 7(ur)
圖 7(us)
圖 7(ut)
圖 7(uu)
圖 7(uv)
圖 7(uw)
圖 7(ux)
圖 7(uy)
圖 7(uz)
圖 7(va)
圖 7(vb)
圖 7(vc)
圖 7(vd)
圖 7(ve)
圖 7(vf)
圖 7(vg)
圖 7(vh)
圖 7(vi)
圖 7(vj)
圖 7(vk)
圖 7(vl)
圖 7(vm)
圖 7(vn)
圖 7(vo)
圖 7(vp)
圖 7(vq)
圖 7(vr)
圖 7(vs)
圖 7(vt)
圖 7(vu)
圖 7(vv)
圖 7(vw)
圖 7(vx)
圖 7(vy)
圖 7(vz)
圖 7(wa)
圖 7(wb)
圖 7(wc)
圖 7(wd)
圖 7(we)
圖 7(wf)
圖 7(wg)
圖 7(wh)
圖 7(wi)
圖 7(wj)
圖 7(wk)
圖 7(wl)
圖 7(wm)
圖 7(wn)
圖 7(wo)
圖 7(wp)
圖 7(wq)
圖 7(wr)
圖 7(ws)
圖 7(wt)
圖 7(wu)
圖 7(wv)
圖 7(ww)
圖 7(wx)
圖 7(wy)
圖 7(wz)
圖 7(xa)
圖 7(xb)
圖 7(xc)
圖 7(xd)
圖 7(xe)
圖 7(xf)
圖 7(xg)
圖 7(xh)
圖 7(xi)
圖 7(xj)
圖 7(xk)
圖 7(xl)
圖 7(xm)
圖 7(xn)
圖 7(xo)
圖 7(xp)
圖 7(xq)
圖 7(xr)
圖 7(xs)
圖 7(xt)
圖 7(xu)
圖 7(xv)
圖 7(xw)
圖 7(xx)
圖 7(xy)
圖 7(xz)
圖 7(ya)
圖 7(yb)
圖 7(yc)
圖 7(yd)
圖 7(ye)
圖 7(yf)
圖 7(yg)
圖 7(yh)
圖 7(yi)
圖 7(yj)
圖 7(yk)
圖 7(yl)
圖 7(ym)
圖 7(yn)
圖 7(yo)
圖 7(yp)
圖 7(yq)
圖 7(yr)
圖 7(ys)
圖 7(yt)
圖 7(yu)
圖 7(yv)
圖 7(yw)
圖 7(yx)
圖 7(yy)
圖 7(yz)
圖 7(za)
圖 7(zb)
圖 7(zc)
圖 7(zd)
圖 7(ze)
圖 7(zf)
圖 7(zg)
圖 7(zh)
圖 7(zi)
圖 7(zj)
圖 7(zk)
圖 7(zl)
圖 7(zm)
圖 7(zn)
圖 7(zo)
圖 7(zp)
圖 7(zq)
圖 7(zr)
圖 7(zs)
圖 7(zt)
圖 7(zu)
圖 7(zv)
圖 7(zw)
圖 7(zx)
圖 7(zy)
圖 7(zz)

圖 3A
3A'23
3A'25
3A'27
3A'28
3A'33
3A'35
3A'37
3A'38
3A'34
相對強度(%)
拉曼位移(μg/cm)

圖 4A
圖 4B
圖 4C
圖 4D
圖 4E
圖 4F
3A28
0.0001 mm
0.0002 mm
0.0003 mm
0.0004 mm
0.0005 mm
0.0006 mm
0.0007 mm
0.0008 mm
0.0009 mm
0.0010 mm
0.0011 mm
0.0012 mm
0.0013 mm
0.0014 mm
0.0015 mm
0.0016 mm
0.0017 mm
0.0018 mm
0.0019 mm
0.0020 mm
0.0021 mm
0.0022 mm
0.0023 mm
0.0024 mm
0.0025 mm
0.0026 mm
0.0027 mm
0.0028 mm
0.0029 mm
0.0030 mm
0.0031 mm
0.0032 mm
0.0033 mm
0.0034 mm
0.0035 mm
0.0036 mm
0.0037 mm
0.0038 mm
0.0039 mm
0.0040 mm
0.0041 mm
0.0042 mm
0.0043 mm
0.0044 mm
0.0045 mm
0.0046 mm
0.0047 mm
0.0048 mm
0.0049 mm
0.0050 mm
0.0051 mm
0.0052 mm
0.0053 mm
0.0054 mm
0.0055 mm
0.0056 mm
0.0057 mm
0.0058 mm
0.0059 mm
0.0060 mm
0.0061 mm
0.0062 mm
0.0063 mm
0.0064 mm
0.0065 mm
0.0066 mm
0.0067 mm
0.0068 mm
0.0069 mm
0.0070 mm
0.0071 mm
0.0072 mm
0.0073 mm
0.0074 mm
0.0075 mm
0.0076 mm
0.0077 mm
0.0078 mm
0.0079 mm
0.0080 mm
0.0081 mm
0.0082 mm
0.0083 mm
0.0084 mm
0.0085 mm
0.0086 mm
0.0087 mm
0.0088 mm
0.0089 mm
0.0090 mm
0.0091 mm
0.0092 mm
0.0093 mm
0.0094 mm
0.0095 mm
0.0096 mm
0.0097 mm
0.0098 mm
0.0099 mm
0.0100 mm
0.0101 mm
0.0102 mm
0.0103 mm
0.0104 mm
0.0105 mm
0.0106 mm
0.0107 mm
0.0108 mm
0.0109 mm
0.0110 mm
0.0111 mm
0.0112 mm
0.0113 mm
0.0114 mm
0.0115 mm
0.0116 mm
0.0117 mm
0.0118 mm
0.0119 mm
0.0120 mm
0.0121 mm
0.0122 mm
0.0123 mm
0.0124 mm
0.0125 mm
0.0126 mm
0.0127 mm
0.0128 mm
0.0129 mm
0.0130 mm
0.0131 mm
0.0132 mm
0.0133 mm
0.0134 mm
0.0135 mm
0.0136 mm
0.0137 mm
0.0138 mm
0.0139 mm
0.0140 mm
0.0141 mm
0.0142 mm
0.0143 mm
0.0144 mm
0.0145 mm
0.0146 mm
0.0147 mm
0.0148 mm
0.0149 mm
0.0150 mm
0.0151 mm
0.0152 mm
0.0153 mm
0.0154 mm
0.0155 mm
0.0156 mm
0.0157 mm
0.0158 mm
0.0159 mm
0.0160 mm
0.0161 mm
0.0162 mm
0.0163 mm
0.0164 mm
0.0165 mm
0.0166 mm
0.0167 mm
0.0168 mm
0.0169 mm
0.0170 mm
0.0171 mm
0.0172 mm
0.0173 mm
0.0174 mm
0.0175 mm
0.0176 mm
0.0177 mm
0.0178 mm
0.0179 mm
0.0180 mm
0.0181 mm
0.0182 mm
0.0183 mm
0.0184 mm
0.0185 mm
0.0186 mm
0.0187 mm
0.0188 mm
0.0189 mm
0.0190 mm
0.0191 mm
0.0192 mm
0.0193 mm
0.0194 mm
0.0195 mm
0.0196 mm
0.0197 mm
0.0198 mm
0.0199 mm
0.0200 mm
0.0201 mm
0.0202 mm
0.0203 mm
0.0204 mm
0.0205 mm
0.0206 mm
0.0207 mm
0.0208 mm
0.0209 mm
0.0210 mm
0.0211 mm
0.0212 mm
0.0213 mm
0.0214 mm
0.0215 mm
0.0216 mm
0.0217 mm
0.0218 mm
0.0219 mm
0.0220 mm
0.0221 mm
0.0222 mm
0.0223 mm
0.0224 mm
0.0225 mm
0.0226 mm
0.0227 mm
0.0228 mm
0.0229 mm
0.0230 mm
0.0231 mm
0.0232 mm
0.0233 mm
0.0234 mm
0.0235 mm
0.0236 mm
0.0237 mm
0.0238 mm
0.0239 mm
0.0240 mm
0.0241 mm
0.0242 mm
0.0243 mm
0.0244 mm
0.0245 mm
0.0246 mm
0.0247 mm
0.0248 mm
0.0249 mm
0.0250 mm
0.0251 mm
0.0252 mm
0.0253 mm
0.0254 mm
0.0255 mm
0.0256 mm
0.0257 mm
0.0258 mm
0.0259 mm
0.0260 mm
0.0261 mm
0.0262 mm
0.0263 mm
0.0264 mm
0.0265 mm
0.0266 mm
0.0267 mm
0.0268 mm
0.0269 mm
0.0270 mm
0.0271 mm
0.0272 mm
0.0273 mm
0.0274 mm
0.0275 mm
0.0276 mm
0.0277 mm
0.0278 mm
0.0279 mm
0.0280 mm
0.0281 mm
0.0282 mm
0.0283 mm
0.0284 mm
0.0285 mm
0.0286 mm
0.0287 mm
0.0288 mm
0.0289 mm
0.0290 mm
0.0291 mm
0.0292 mm
0.0293 mm
0.0294 mm
0.0295 mm
0.0296 mm
0.0297 mm
0.0298 mm
0.0299 mm
0.0300 mm
0.0301 mm
0.0302 mm
0.0303 mm
0.0304 mm
0.0305 mm
0.0306 mm
0.0307 mm
0.0308 mm
0.0309 mm
0.0310 mm
0.0311 mm
0.0312 mm
0.0313 mm
0.0314 mm
0.0315 mm
0.0316 mm
0.0317 mm
0.0318 mm
0.0319 mm
0.0320 mm
0.0321 mm
0.0322 mm
0.0323 mm
0.0324 mm
0.0325 mm
0.0326 mm
0.0327 mm
0.0328 mm
0.0329 mm
0.0330 mm
0.0331 mm
0.0332 mm
0.0333 mm
0.0334 mm
0.0335 mm
0.0336 mm
0.0337 mm
0.0338 mm
0.0339 mm
0.0340 mm
0.0341 mm
0.0342 mm
0.0343 mm
0.0344 mm
0.0345 mm
0.0346 mm
0.0347 mm
0.0348 mm
0.0349 mm
0.0350 mm
0.0351 mm
0.0352 mm
0.0353 mm
0.0354 mm
0.0355 mm
0.0356 mm
0.0357 mm
0.0358 mm
0.0359 mm
0.0360 mm
0.0361 mm
0.0362 mm
0.0363 mm
0.0364 mm
0.0365 mm
0.0366 mm
0.0367 mm
0.0368 mm
0.0369 mm
0.0370 mm
0.0371 mm
0.0372 mm
0.0373 mm
0.0374 mm
0.0375 mm
0.0376 mm
0.0377 mm
0.0378 mm
0.0379 mm
0.0380 mm
0.0381 mm
0.0382 mm
0.0383 mm
0.0384 mm
0.0385 mm
0.0386 mm
0.0387 mm
0.0388 mm
0.0389 mm
0.0390 mm
0.0391 mm
0.0392 mm
0.0393 mm
0.0394 mm
0.0395 mm
0.0396 mm
0.0397 mm
0.0398 mm
0.0399 mm
0.0400 mm
0.0401 mm
0.0402 mm
0.0403 mm
0.0404 mm
0.0405 mm
0.0406 mm
0.0407 mm
0.0408 mm
0.0409 mm
0.0410 mm
0.0411 mm
0.0412 mm
0.0413 mm
0.0414 mm
0.0415 mm
0.0416 mm
0.0417 mm
0.0418 mm
0.0419 mm
0.0420 mm
0.0421 mm
0.0422 mm
0.0423 mm
0.0424 mm
0.0425 mm
0.0426 mm
0.0427 mm
0.0428 mm
0.0429 mm
0.0430 mm
0.0431 mm
0.0432 mm
0.0433 mm
0.0434 mm
0.0435 mm
0.0436 mm
0.0437 mm
0.0438 mm
0.0439 mm
0.0440 mm
0.0441 mm
0.0442 mm
0.0443 mm
0.0444 mm
0.0445 mm
0.0446 mm
0.0447 mm
0.0448 mm
0.0449 mm
0.0450 mm
0.0451 mm
0.0452 mm
0.0453 mm
0.0454 mm
0.0455 mm
0.0456 mm
0.0457 mm
0.0458 mm
0.0459 mm
0.0460 mm
0.0461 mm
0.0462 mm
0.0463 mm
0.0464 mm
0.0465 mm
0.0466 mm
0.0467 mm
0.0468 mm
0.0469 mm
0.0470 mm
0.0471 mm
0.0472 mm
0.0473 mm
0.0474 mm
0.0475 mm
0.0476 mm
0.0477 mm
0.0478 mm
0.0479 mm
0.0480 mm
0.0481 mm
0.0482 mm
0.0483 mm
0.0484 mm
0.0485 mm
0.0486 mm
0.0487 mm
0.0488 mm
0.0489 mm
0.0490 mm
0.0491 mm
0.0492 mm
0.0493 mm
0.0494 mm
0.0495 mm
0.0496 mm
0.0497 mm
0.0498 mm
0.0499 mm
0.0500 mm
0.0501 mm
0.0502 mm
0.0503 mm
0.0504 mm
0.0505 mm
0.0506 mm
0.0507 mm
0.0508 mm
0.0509 mm
0.0510 mm
0.0511 mm
0.0512 mm
0.0513 mm
0.0514 mm
0.0515 mm
0.0516 mm
0.0517 mm
0.0518 mm
0.0519 mm
0.0520 mm
0.0521 mm
0.0522 mm
0.0523 mm
0.0524 mm
0.0525 mm
0.0526 mm
0.0527 mm
0.0528 mm
0.0529 mm
0.0530 mm
0.0531 mm
0.0532 mm
0.0533 mm
0.0534 mm
0.0535 mm
0.0536 mm
0.0537 mm
0.0538 mm
0.0539 mm
0.0540 mm
0.0541 mm
0.0542 mm
0.0543 mm
0.0544 mm
0.0545 mm
0.0546 mm
0.0547 mm
0.0548 mm
0.0549 mm
0.0550 mm
0.0551 mm
0.0552 mm
0.0553 mm
0.0554 mm
0.0555 mm
0.0556 mm
0.0557 mm
0.0558 mm
0.0559 mm
0.0560 mm
0.0561 mm
0.0562 mm
0.0563 mm
0.0564 mm
0.0565 mm
0.0566 mm
0.0567 mm
0.0568 mm
0.0569 mm
0.0570 mm
0.0571 mm
0.0572 mm
0.0573 mm
0.0574 mm
0.0575 mm
0.0576 mm
0.0577 mm
0.0578 mm
0.0579 mm
0.0580 mm
0.0581 mm
0.0582 mm
0.0583 mm
0.0584 mm
0.0585 mm
0.0586 mm
0.0587 mm
0.0588 mm
0.0589 mm
0.0590 mm
0.0591 mm
0.0592 mm
0.0593 mm
0.0594 mm
0.0595 mm
0.0596 mm
0.0597 mm
0.0598 mm
0.0599 mm
0.0600 mm
0.0601 mm
0.0602 mm
0.0603 mm
0.0604 mm
0.0605 mm
0.0606 mm
0.0607 mm
0.0608 mm
0.0609 mm
0.0610 mm
0.0611 mm
0.0612 mm
0.0613 mm
0.0614 mm
0.0615 mm
0.0616 mm
0.0617 mm
0.0618 mm
0.0619 mm
0.0620 mm
0.0621 mm
0.0622 mm
0.0623 mm
0.0624 mm
0.0625 mm
0.0626 mm
0.0627 mm
0.0628 mm
0.0629 mm
0.0630 mm
0.0631 mm
0.0632 mm
0.0633 mm
0.0634 mm
0.0635 mm
0.0636 mm
0.0637 mm
0.0638 mm
0.0639 mm
0.0640 mm
0.0641 mm
0.0642 mm
0.0643 mm
0.0644 mm
0.0645 mm
0.0646 mm
0.0647 mm
0.0648 mm
0.0649 mm
0.0650 mm
0.0651 mm
0.0652 mm
0.0653 mm
0.0654 mm
0.0655 mm
0.0656 mm
0.0657 mm
0.0658 mm
0.0659 mm
0.0660 mm
0.0661 mm
0.0662 mm
0.0663 mm
0.0664 mm
0.0665 mm
0.0666 mm
0.0667 mm
0.0668 mm
0.0669 mm
0.0670 mm
0.0671 mm
0.0672 mm
0.0673 mm
0.0674 mm
0.0675 mm
0.0676 mm
0.0677 mm
0.0678 mm
0.0679 mm
0.0680 mm
0.0681 mm
0.0682 mm
0.0683 mm
0.0684 mm
0.0685 mm
0.0686 mm
0.0687 mm
0.0688 mm
0.0689 mm
0.0690 mm
0.0691 mm
0.0692 mm
0.0693 mm
0.0694 mm
0.0695 mm
0.0696 mm
0.0697 mm
0.0698 mm
0.0699 mm
0.0700 mm
0.0701 mm
0.0702 mm
0.0703 mm
0.0704 mm
0.0705 mm
0.0706 mm
0.0707 mm
0.0708 mm
0.0709 mm
0.0710 mm
0.0711 mm
0.0712 mm
0.0713 mm
0.0714 mm
0.0715 mm
0.0716 mm
0.0717 mm
0.0718 mm
0.0719 mm
0.0720 mm
0.0721 mm
0.0722 mm
0.0723 mm
0.0724 mm
0.0725 mm
0.0726 mm
0.0727 mm
0.0728 mm
0.0729 mm
0.0730 mm
0.0731 mm
0.0732 mm
0.0733 mm
0.0734 mm
0.0735 mm
0.0736 mm
0.0737 mm
0.0738 mm
0.0739 mm
0.0740 mm
0.0741 mm
0.0742 mm
0.0743 mm
0.0744 mm
0.0745 mm
0.0746 mm
0.0747 mm
0.0748 mm
0.0749 mm
0.0750 mm
0.0751 mm
0.0752 mm
0.0753 mm
0.0754 mm
0.0755 mm
0.0756 mm
0.0757 mm
0.0758 mm
0.0759 mm
0.0760 mm
0.0761 mm
0.0762 mm
0.0763 mm
0.0764 mm
0.0765 mm
0.0766 mm
0.0767 mm
0.0768 mm
0.0769 mm
0.0770 mm
0.0771 mm
0.0772 mm
0.0773 mm
0.0774 mm
0.0775 mm
0.0776 mm
0.0777 mm
0.0778 mm
0.0779 mm
0.0780 mm
0.0781 mm
0.0782 mm
0.0783 mm
0.0784 mm
0.0785 mm
0.0786 mm
0.0787 mm
0.0788 mm
0.0789 mm
0.0790 mm
0.0791 mm
0.0792 mm
0.0793 mm
0.0794 mm
0.0795 mm
0.0796 mm
0.0797 mm
0.0798 mm
0.0799 mm
0.0800 mm
0.0801 mm
0.0802 mm
0.0803 mm
0.0804 mm
0.0805 mm
0.0806 mm
0.0807 mm
0.0808 mm
0.0809 mm
0.0810 mm
0.0811 mm
0.0812 mm
0.0813 mm
0.0814 mm
0.0815 mm
0.0816 mm
0.0817 mm
0.0818 mm
0.0819 mm
0.0820 mm
0.0821 mm
0.0822 mm
0.0823 mm
0.0824 mm
0.0825 mm
0.0826 mm
0.0827 mm
0.0828 mm
0.0829 mm
0.0830 mm
0.0831 mm
0.0832 mm
0.0833 mm
0.0834 mm
0.0835 mm
0.0836 mm
0.0837 mm
0.0838 mm
0.0839 mm
0.0840 mm
0.0841 mm
0.0842 mm
0.0843 mm
0.0844 mm
0.0845 mm
0.0846 mm
0.0847 mm
0.0848 mm
0.0849 mm
0.0850 mm
0.0851 mm
0.0852 mm
0.0853 mm
0.0854 mm
0.0855 mm
0.0856 mm
0.0857 mm
0.0858 mm
0.0859 mm
0.0860 mm
0.0861 mm
0.0862 mm
0.0863 mm
0.0864 mm
0.0865 mm
0.0866 mm
0.0867 mm
0.0868 mm
0.0869 mm
0.0870 mm
0.0871 mm
0.0872 mm
0.0873 mm
0.0874 mm
0.0875 mm
0.0876 mm
0.0877 mm
0.0878 mm
0.0879 mm
0.0880 mm
0.0881 mm
0.0882 mm
0.0883 mm
0.0884 mm
0.0885 mm
0.0886 mm
0.0887 mm
0.0888 mm
0.0889 mm
0.0890 mm
0.0891 mm
0.0892 mm
0.0893 mm
0.0894 mm
0.0895 mm
0.0896 mm
0.0897 mm
0.0898 mm
0.0899 mm
0.0900 mm
0.0901 mm
0.0902 mm
0.0903 mm
0.0904 mm
0.0905 mm
0.0906 mm
0.0907 mm
0.0908 mm
0.0909 mm
0.0910 mm
0.0911 mm
0.0912 mm
0.0913 mm
0.0914 mm
0.0915 mm
0.0916 mm
0.0917 mm
0.0918 mm
0.0919 mm
0.0920 mm
0.0921 mm
0.0922 mm
0.0923 mm
0.0924 mm
0.0925 mm
0.0926 mm
0.0927 mm
0.0928 mm
0.0929 mm
0.0930 mm
0.0931 mm
0.0932 mm
0.0933 mm
0.0934 mm
0.0935 mm
0.0936 mm
0.0937 mm
0.0938 mm
0.0939 mm
0.0940 mm
0.0941 mm
0.0942 mm
0.0943 mm
0.0944 mm
0.0945 mm
0.0946 mm
0.0947 mm
0.0948 mm
0.0949 mm
0.0950 mm
0.0951 mm
0.0952 mm
0.0953 mm
0.0954 mm
0.0955 mm
0.0956 mm
0.0957 mm
0.0958 mm
0.0959 mm
0.0960 mm
0.0961 mm
0.0962 mm
0.0963 mm
0.0964 mm
0.0965 mm
0.0966 mm
0.0967 mm
0.0968 mm
0.0969 mm
0.0970 mm
0.0971 mm
0.0972 mm
0.0973 mm
0.0974 mm
0.0975 mm
0.0976 mm
0.0977 mm
0.0978 mm
0.0979 mm
0.0980 mm
0.0981 mm
0.0982 mm
0.0983 mm
0.0984 mm
0.0985 mm
0.0986 mm
0.0987 mm
0.0988 mm
0.0989 mm
0.0990 mm
0.0991 mm
0.0992 mm
0.0993 mm
0.0994 mm
0.0995 mm
0.0996 mm
0.0997 mm
0.0998 mm
0.0999 mm
0.1000 mm

3A'45
3A'46
30000
30000
40000
20000
0.000000
0.000000
0.000

3A'45
3A'46
3000
2000
1000
0
0.000000
0.000000
0.000000

圖式CC2-CC3962之圖式

圖1-1

圖1-2

圖1-3

圖3A
圖3B
圖3C
圖3D
抗A1x濃度%
抗A1x濃度(μg/ml)
3A'43
3A'48
3A'47
3A'48
3A'45
3A'48

圖 29
3A'48
3A'49
0.0
0.0005
0.001
0.0015
0.002
0.0025
0.003
0.0035
0.004
0.0045
0.005
0.0055
0.006
0.0065
0.007
0.0075
0.008
0.0085
0.009
0.0095
0.01
0.0105
0.011
0.0115
0.012
0.0125
0.013
0.0135
0.014
0.0145
0.015
0.0155
0.016
0.0165
0.017
0.0175
0.018
0.0185
0.019
0.0195

圖 2-2
3A'48
3A'48
0.0000
0.0001
0.0002
0.0003
0.0004
0.0005
0.0006
0.0007
0.0008
0.0009
0.0010
0.0011
0.0012
0.0013
0.0014
0.0015
0.0016
0.0017
0.0018
0.0019
0.0020
0.0021
0.0022
0.0023
0.0024
0.0025
0.0026
0.0027
0.0028
0.0029
0.0030
0.0031
0.0032
0.0033
0.0034
0.0035
0.0036
0.0037
0.0038
0.0039

3A'48
3A'49
30'
20'
10'
0'
-10'
-20'
-30'
-40'
-50'
0
30
60
90
120
150
180
相對濃度(%)
相對濃度(%)
苯乙烯-二乙烯苯

圖 22

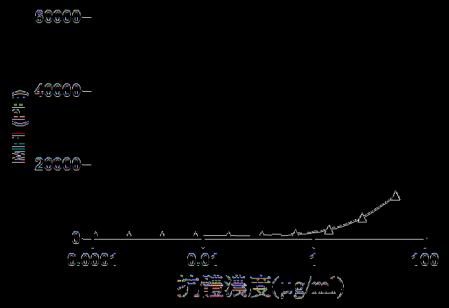
3A'48
3A'48
0.0001
0.01
0.1
1
10
100
0
50
100
150
%溶解度
溶解速率(mg/cm²/min)
Intensity

圖 237

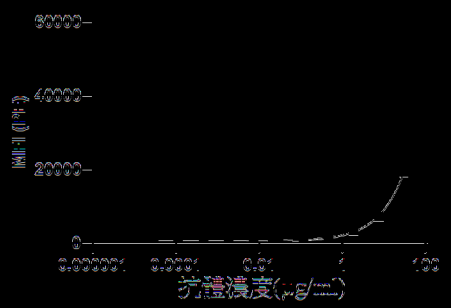
圖 24A
圖 24B
圖 24C
圖 24D
3A'44
3A'48
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.000000
0.0001
0.0002
0.0003
0.0004
0.0005
0.0006
0.0007
0.0008
0.0009
0.0010
0.0011
0.0012
0.0013
0.0014
0.0015
0.0016
0.0017
0.0018
0.0019
0.0020
0.0021
0.0022
0.0023
0.0024
0.0025
0.0026
0.0027
0.0028
0.0029
0.0030
0.0031
0.0032
0.0033
0.0034
0.0035
0.0036
0.0037
0.0038
0.0039
0.0040
0.0041
0.0042
0.0043
0.0044
0.0045
0.0046
0.0047
0.0048
0.0049
0.0050
0.0051
0.0052
0.0053
0.0054
0.0055
0.0056
0.0057
0.0058
0.0059
0.0060
0.0061
0.0062
0.0063
0.0064
0.0065
0.0066
0.0067
0.0068
0.0069
0.0070
0.0071
0.0072
0.0073
0.0074
0.0075
0.0076
0.0077
0.0078
0.0079
0.0080
0.0081
0.0082
0.0083
0.0084
0.0085
0.0086
0.0087
0.0088
0.0089
0.0090
0.0091
0.0092
0.0093
0.0094
0.0095
0.0096
0.0097
0.0098
0.0099
0.0100
0.0101
0.0102
0.0103
0.0104
0.0105
0.0106
0.0107
0.0108
0.0109
0.0110
0.0111
0.0112
0.0113
0.0114
0.0115
0.0116
0.0117
0.0118
0.0119
0.0120
0.0121
0.0122
0.0123
0.0124
0.0125
0.0126
0.0127
0.0128
0.0129
0.0130
0.0131
0.0132
0.0133
0.0134
0.0135
0.0136
0.0137
0.0138
0.0139
0.0140
0.0141
0.0142
0.0143
0.0144
0.0145
0.0146
0.0147
0.0148
0.0149
0.0150
0.0151
0.0152
0.0153
0.0154
0.0155
0.0156
0.0157
0.0158
0.0159
0.0160
0.0161
0.0162
0.0163
0.0164
0.0165
0.0166
0.0167
0.0168
0.0169
0.0170
0.0171
0.0172
0.0173
0.0174
0.0175
0.0176
0.0177
0.0178
0.0179
0.0180
0.0181
0.0182
0.0183
0.0184
0.0185
0.0186
0.0187
0.0188
0.0189
0.0190
0.0191
0.0192
0.0193
0.0194
0.0195
0.0196
0.0197
0.0198
0.0199
0.0200
0.0201
0.0202
0.0203
0.0204
0.0205
0.0206
0.0207
0.0208
0.0209
0.0210
0.0211
0.0212
0.0213
0.0214
0.0215
0.0216
0.0217
0.0218
0.0219
0.0220
0.0221
0.0222
0.0223
0.0224
0.0225
0.0226
0.0227
0.0228
0.0229
0.0230
0.0231
0.0232
0.0233
0.0234
0.0235
0.0236
0.0237
0.0238
0.0239
0.0240
0.0241
0.0242
0.0243
0.0244
0.0245
0.0246
0.0247
0.0248
0.0249
0.0250
0.0251
0.0252
0.0253
0.0254
0.0255
0.0256
0.0257
0.0258
0.0259
0.0260
0.0261
0.0262
0.0263
0.0264
0.0265
0.0266
0.0267
0.0268
0.0269
0.0270
0.0271
0.0272
0.0273
0.0274
0.0275
0.0276
0.0277
0.0278
0.0279
0.0280
0.0281
0.0282
0.0283
0.0284
0.0285
0.0286
0.0287
0.0288
0.0289
0.0290
0.0291
0.0292
0.0293
0.0294
0.0295
0.0296
0.0297
0.0298
0.0299
0.0300
0.0301
0.0302
0.0303
0.0304
0.0305
0.0306
0.0307
0.0308
0.0309
0.0310
0.0311
0.0312
0.0313
0.0314
0.0315
0.0316
0.0317
0.0318
0.0319
0.0320
0.0321
0.0322
0.0323
0.0324
0.0325
0.0326
0.0327
0.0328
0.0329
0.0330
0.0331
0.0332
0.0333
0.0334
0.0335
0.0336
0.0337
0.0338
0.0339
0.0340
0.0341
0.0342
0.0343
0.0344
0.0345
0.0346
0.0347
0.0348
0.0349
0.0350
0.0351
0.0352
0.0353
0.0354
0.0355
0.0356
0.0357
0.0358
0.0359
0.0360
0.0361
0.0362
0.0363
0.0364
0.0365
0.0366
0.0367
0.0368
0.0369
0.0370
0.0371
0.0372
0.0373
0.0374
0.0375
0.0376
0.0377
0.0378
0.0379
0.0380
0.0381
0.0382
0.0383
0.0384
0.0385
0.0386
0.0387
0.0388
0.0389
0.0390
0.0391
0.0392
0.0393
0.0394
0.0395
0.0396
0.0397
0.0398
0.0399
0.0400
0.0401
0.0402
0.0403
0.0404
0.0405
0.0406
0.0407
0.0408
0.0409
0.0410
0.0411
0.0412
0.0413
0.0414
0.0415
0.0416
0.0417
0.0418
0.0419
0.0420
0.0421
0.0422
0.0423
0.0424
0.0425
0.0426
0.0427
0.0428
0.0429
0.0430
0.0431
0.0432
0.0433
0.0434
0.0435
0.0436
0.0437
0.0438
0.0439
0.0440
0.0441
0.0442
0.0443
0.0444
0.0445
0.0446
0.0447
0.0448
0.0449
0.0450
0.0451
0.0452
0.0453
0.0454
0.0455
0.0456
0.0457
0.0458
0.0459
0.0460
0.0461
0.0462
0.0463
0.0464
0.0465
0.0466
0.0467
0.0468
0.0469
0.0470
0.0471
0.0472
0.0473
0.0474
0.0475
0.0476
0.0477
0.0478
0.0479
0.0480
0.0481
0.0482
0.0483
0.0484
0.0485
0.0486
0.0487
0.0488
0.0489
0.0490
0.0491
0.0492
0.0493
0.0494
0.0495
0.0496
0.0497
0.0498
0.0499
0.0500
0.0501
0.0502
0.0503
0.0504
0.0505
0.0506
0.0507
0.0508
0.0509
0.0510
0.0511
0.0512
0.0513
0.0514
0.0515
0.0516
0.0517
0.0518
0.0519
0.0520
0.0521
0.0522
0.0523
0.0524
0.0525
0.0526
0.0527
0.0528
0.0529
0.0530
0.0531
0.0532
0.0533
0.0534
0.0535
0.0536
0.0537
0.0538
0.0539
0.0540
0.0541
0.0542
0.0543
0.0544
0.0545
0.0546
0.0547
0.0548
0.0549
0.0550
0.0551
0.0552
0.0553
0.0554
0.0555
0.0556
0.0557
0.0558
0.0559
0.0560
0.0561
0.0562
0.0563
0.0564
0.0565
0.0566
0.0567
0.0568
0.0569
0.0570
0.0571
0.0572
0.0573
0.0574
0.0575
0.0576
0.0577
0.0578
0.0579
0.0580
0.0581
0.0582
0.0583
0.0584
0.0585
0.0586
0.0587
0.0588
0.0589
0.0590
0.0591
0.0592
0.0593
0.0594
0.0595
0.0596
0.0597
0.0598
0.0599
0.0600
0.0601
0.0602
0.0603
0.0604
0.0605
0.0606
0.0607
0.0608
0.0609
0.0610
0.0611
0.0612
0.0613
0.0614
0.0615
0.0616
0.0617
0.0618
0.0619
0.0620
0.0621
0.0622
0.0623
0.0624
0.0625
0.0626
0.0627
0.0628
0.0629
0.0630
0.0631
0.0632
0.0633
0.0634
0.0635
0.0636
0.0637
0.0638
0.0639
0.0640
0.0641
0.0642
0.0643
0.0644
0.0645
0.0646
0.0647
0.0648
0.0649
0.0650
0.0651
0.0652
0.0653
0.0654
0.0655
0.0656
0.0657
0.0658
0.0659
0.0660
0.0661
0.0662
0.0663
0.0664
0.0665
0.0666
0.0667
0.0668
0.0669
0.0670
0.0671
0.0672
0.0673
0.0674
0.0675
0.0676
0.0677
0.0678
0.0679
0.0680
0.0681
0.0682
0.0683
0.0684
0.0685
0.0686
0.0687
0.0688
0.0689
0.0690
0.0691
0.0692
0.0693
0.0694
0.0695
0.0696
0.0697
0.0698
0.0699
0.0700
0.0701
0.0702
0.0703
0.0704
0.0705
0.0706
0.0707
0.0708
0.0709
0.0710
0.0711
0.0712
0.0713
0.0714
0.0715
0.0716
0.0717
0.0718
0.0719
0.0720
0.0721
0.0722
0.0723
0.0724
0.0725
0.0726
0.0727
0.0728
0.0729
0.0730
0.0731
0.0732
0.0733
0.0734
0.0735
0.0736
0.0737
0.0738
0.0739
0.0740
0.0741
0.0742
0.0743
0.0744
0.0745
0.0746
0.0747
0.0748
0.0749
0.0750
0.0751
0.0752
0.0753
0.0754
0.0755
0.0756
0.0757
0.0758
0.0759
0.0760
0.0761
0.0762
0.0763
0.0764
0.0765
0.0766
0.0767
0.0768
0.0769
0.0770
0.0771
0.0772
0.0773
0.0774
0.0775
0.0776
0.0777
0.0778
0.0779
0.0780
0.0781
0.0782
0.0783
0.0784
0.0785
0.0786
0.0787
0.0788
0.0789
0.0790
0.0791
0.0792
0.0793
0.0794
0.0795
0.0796
0.0797
0.0798
0.0799
0.0800
0.0801
0.0802
0.0803
0.0804
0.0805
0.0806
0.0807
0.0808
0.0809
0.0810
0.0811
0.0812
0.0813
0.0814
0.0815
0.0816
0.0817
0.0818
0.0819
0.0820
0.0821
0.0822
0.0823
0.0824
0.0825
0.0826
0.0827
0.0828
0.0829
0.0830
0.0831
0.0832
0.0833
0.0834
0.0835
0.0836
0.0837
0.0838
0.0839
0.0840
0.0841
0.0842
0.0843
0.0844
0.0845
0.0846
0.0847
0.0848
0.0849
0.0850
0.0851
0.0852
0.0853
0.0854
0.0855
0.0856
0.0857
0.0858
0.0859
0.0860
0.0861
0.0862
0.0863
0.0864
0.0865
0.0866
0.0867
0.0868
0.0869
0.0870
0.0871
0.0872
0.0873
0.0874
0.0875
0.0876
0.0877
0.0878
0.0879
0.0880
0.0881
0.0882
0.0883
0.0884
0.0885
0.0886
0.0887
0.0888
0.0889
0.0890
0.0891
0.0892
0.0893
0.0894
0.0895
0.0896
0.0897
0.0898
0.0899
0.0900
0.0901
0.0902
0.0903
0.0904
0.0905
0.0906
0.0907
0.0908
0.0909
0.0910
0.0911
0.0912
0.0913
0.0914
0.0915
0.0916
0.0917
0.0918
0.0919
0.0920
0.0921
0.0922
0.0923
0.0924
0.0925
0.0926
0.0927
0.0928
0.0929
0.0930
0.0931
0.0932
0.0933
0.0934
0.0935
0.0936
0.0937
0.0938
0.0939
0.0940
0.0941
0.0942
0.0943
0.0944
0.0945
0.0946
0.0947
0.0948
0.0949
0.0950
0.0951
0.0952
0.0953
0.0954
0.0955
0.0956
0.0957
0.0958
0.0959
0.0960
0.0961
0.0962
0.0963
0.0964
0.0965
0.0966
0.0967
0.0968
0.0969
0.0970
0.0971
0.0972
0.0973
0.0974
0.0975
0.0976
0.0977
0.0978
0.0979
0.0980
0.0981
0.0982
0.0983
0.0984
0.0985
0.0986
0.0987
0.0988
0.0989
0.0990
0.0991
0.0992
0.0993
0.0994
0.0995
0.0996
0.0997
0.0998
0.0999
0.1000

申请公布号 CN113201963A 申请公布日 2021.08.03 申请号 202110318679.0 申请日 2021.03.25 申请人 中国科学院广州生物医药与健康研究院 地址 510530 广东省广州市黄埔区科学城开创大道190号 发明人 [illegible]

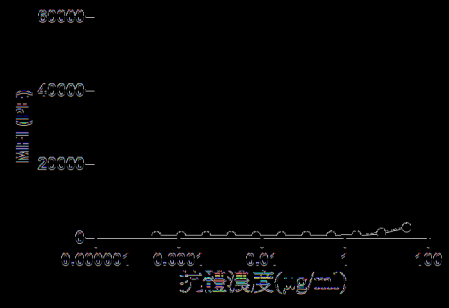
[illegible]CHO-[illegible]cyR[illegible]a (E/P)之结合



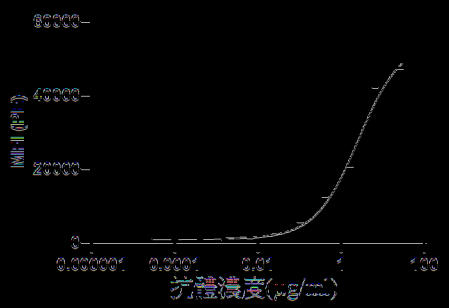
【图 25A】



【图 25B】



【图 25C】

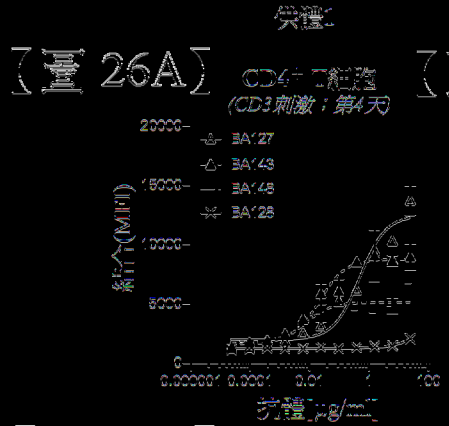


【图 25D】

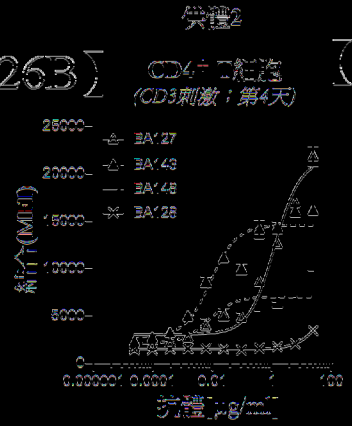
CN116390918A 2023.07.04

與初級人類T細胞之結合

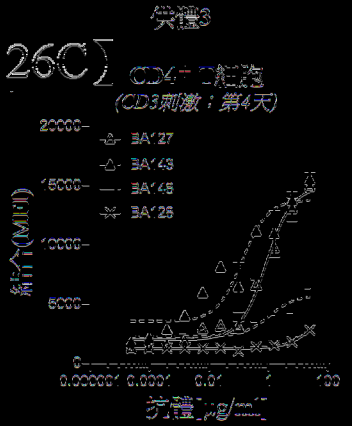
【圖 26A】



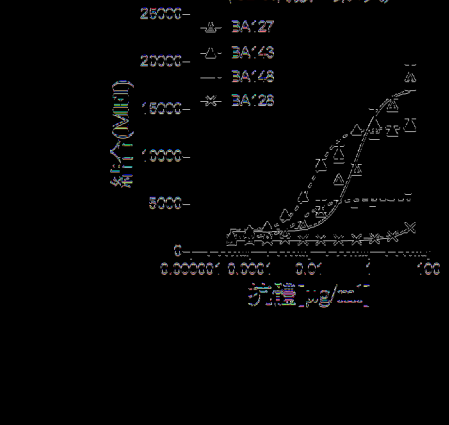
【圖 26B】



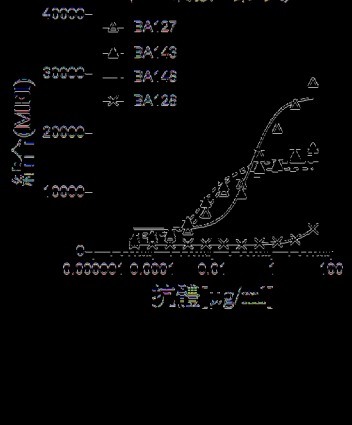
【圖 26C】



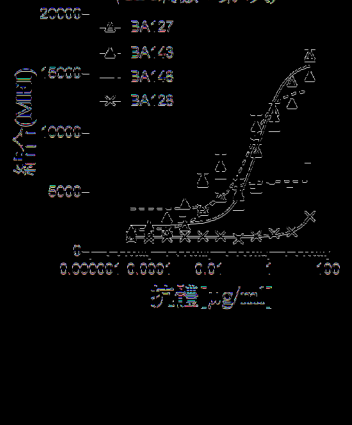
【圖 26D】



【圖 26E】



【圖 26F】



2023/04/06 111116179 發明說明書 A0202 第 28/71 頁 1/37/1(發明)NDF

圖式簡單說明
(27A)
(27B)
(27C)
(27D)
(27E)
(27F)
(27G)
(27H)

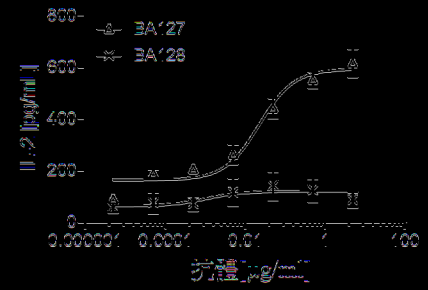
SEM影像分析
3A'27
3A'25
3A'26
圖 2B'
3A'27
3A'25
3A'23
3A'26
圖 2A'
3A'28
3A'30
3A'31
3A'27
3A'26
圖 2C'

圖 2
0.00
0.01
0.02
0.03
0.04
0.05
0.06
0.07
0.08
0.09
0.10
0.11
0.12
0.13
0.14
0.15
0.16
0.17
0.18
0.19
0.20
0.21
0.22
0.23
0.24
0.25
0.26
0.27
0.28
0.29
0.30
0.31
0.32
0.33
0.34
0.35
0.36
0.37
0.38
0.39

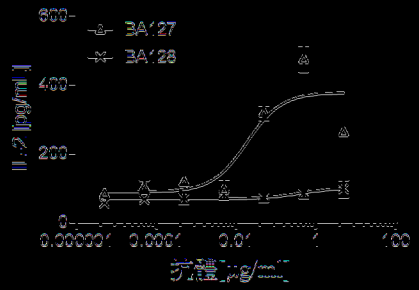
2023/0496/2023

SEA求激分析

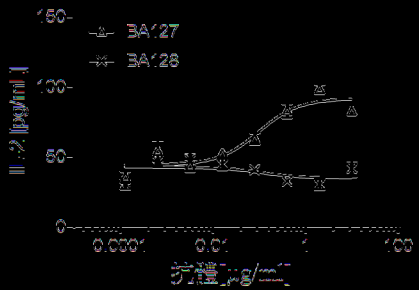
【圖 30A】 供體1



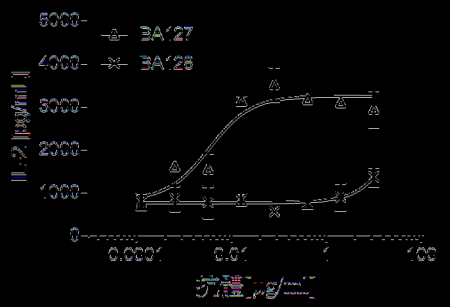
【圖 30B】 供體2



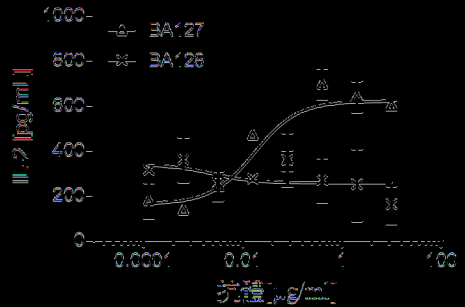
【圖 30C】 供體3



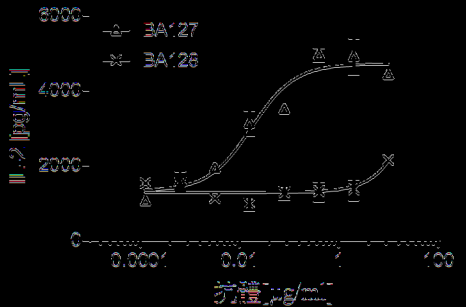
【圖 30D】 供體4



【圖 30E】 供體5



【圖 30F】 供體6



111116/19 2020年8月 第32頁，共37頁 I696DNF-D 111320/918-0

3A'27
3A'3'
3A'28
13'3'67
RLU
300
800
600
400
200
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
42
44
46
48
50
52
54
56
58
60
62
64
66
68
70
72
74
76
78
80
82
84
86
88
90
92
94
96
98
100

3A'27
參考特徵
測試特徵
濃度
0.00000
0.0000
0.000
0.00
0.0
0
100
500
1,000
1,500
濃度 (ng/mL)

圖 3B

圖 3A

第33A圖　第33B圖　第33C圖　第33D圖　第33E圖

【図34】
【図34A】
【図34B】
【図34C】
【図34D】
【図34E】
【図34F】
【図34G】
腫瘍体積(mm³)
注入後の日数
CR: 3/5
CR: 0/5
CR: 3/5
CR: 0/5
PBS
抗TIGIT-scFv(CD96)
抗CD96-scFv
抗TIGIT-scFv(CD96)
抗CD96-scFv
抗TIGIT-scFv(CD96)
抗CD96-scFv
抗TIGIT-scFv(CD96)
抗CD96-scFv