



(10) 授权公告号 CN 110831969 B

(45) 授权公告日 2024.06.21

(21) 申请号 201880034630.7

(22) 申请日 2018.06.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110831969 A

(43) 申请公布日 2020.02.21

(30) 优先权数据
62/522,559 2017.06.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.11.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/038638 2018.06.20

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/237097 EN 2018.12.27

(73) 专利权人 安进公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·L·贝茨 D·史
D·J·劳埃德 P·邦达伦科
M·L·米切尔斯 T·海格 X·闵
A·梅田 I·陈 Z·王

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
专利代理师 康健 王思琪

(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 109715662 A, 2019.05.03
审查员 赵鹏

权利要求书3页 说明书290页
序列表(电子公布)

(54) 发明名称

使用抑胃肽受体(GIPR)结合蛋白与GLP-1激动剂的组合治疗或改善代谢障碍的方法

(57) 摘要

本发明提供了使用GIPR多肽特异性抗原结合蛋白治疗代谢疾病和障碍的方法。在各种实施例中,代谢疾病或障碍是2型糖尿病、肥胖症、血脂异常、葡萄糖水平升高、胰岛素水平升高和糖尿病性肾病。在某些实施例中,抗原结合蛋白与GLP-1受体激动剂组合施用。

1. 一种特异性结合人抑胃肽受体 (GIPR) 多肽的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合蛋白是抗体或其片段, 并且其中所述抗体是GIPR拮抗剂且包含CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2和CDRL3, 其中CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2和CDRL3各自分别由SEQ ID NO: 1290、SEQ ID NO: 1291、SEQ ID NO: 1292、SEQ ID NO: 1293、SEQ ID NO: 1294和SEQ ID NO: 1295组成。

2. 如权利要求1所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述人GIPR具有如下序列, 该序列包含选自由以下组成的组的序列: SEQ ID NO: 1201、SEQ ID NO: 1203和SEQ ID NO: 1205。

3. 如权利要求2所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合蛋白为单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、多特异性抗体或其抗体片段。

4. 如权利要求3所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗体片段为Fab片段、Fab' 片段或F(ab')₂片段。

5. 如权利要求3所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合蛋白为人类抗体。

6. 如权利要求3所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合蛋白为单克隆抗体。

7. 如权利要求3所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合蛋白属于IgG1型、IgG2型、IgG3型或IgG4型。

8. 如权利要求7所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合蛋白属于IgG1型或IgG2型。

9. 如权利要求1-3中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合蛋白偶联至标记基团。

10. 如权利要求3中的一项所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合蛋白抑制GIP与人GIPR的细胞外部分结合。

11. 如权利要求3所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合蛋白是抗体或其片段, 并且其中所述抗体或其片段包含轻链可变区和重链可变区, 所述轻链可变区包含SEQ ID NO: 1286且所述重链可变区包含SEQ ID NO: 1287。

12. 如权利要求3所述的分离的抗原结合蛋白, 其中所述抗原结合蛋白是抗体, 并且其中所述抗体包含轻链和重链, 所述轻链包含SEQ ID NO: 1288且所述重链包含SEQ ID NO: 1289。

13. 一种核酸分子, 其编码如权利要求11和12中任一项所述的分离的抗原结合蛋白。

14. 如权利要求13所述的核酸分子, 其中所述核酸分子可操作地连接至控制序列。

15. 一种载体, 其包含如权利要求14所述的核酸分子。

16. 一种宿主细胞, 其包含如权利要求15所述的载体。

17. 一种抗体或其片段, 其由如权利要求16所述的宿主细胞产生。

18. 一种制造如权利要求11和12中任一项所述的分离的抗原结合蛋白的方法, 该方法包括由分泌所述抗原结合蛋白的宿主细胞制备所述抗原结合蛋白的步骤。

19. 一种药物组合物, 其包含至少一种如权利要求11和12中任一项所述的分离的抗原结合蛋白, 以及药学上可接受的赋形剂。

20. 一种组合物, 其包含治疗有效量的GLP-1受体激动剂和治疗有效量的GIPR拮抗剂, 其中所述GIPR拮抗剂是权利要求1所述的分离的抗原结合蛋白。

21. 如权利要求20所述的组合物, 其中GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂的摩尔比为1 :

1至1 : 110。

22. 如权利要求20所述的组合物,其中GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂的摩尔比为1 : 1至1 : 100。

23. 如权利要求20所述的组合物,其中GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂的摩尔比为1 : 1至1 : 75。

24. 如权利要求20所述的组合物,其中GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂的摩尔比为1 : 1至1 : 50。

25. 如权利要求20所述的组合物,其中GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂的摩尔比为1 : 1至1 : 25。

26. 如权利要求20所述的组合物,其中GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂的摩尔比为1 : 1至1 : 10。

27. 如权利要求20所述的组合物,其中GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂的摩尔比为1 : 1至1 : 5。

28. 如权利要求20所述的组合物,其中GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂的摩尔比为1 : 1。

29. 如权利要求20所述的组合物,其中按治疗有效的摩尔比将该GLP-1受体激动剂与该GIPR拮抗剂组合使用,该摩尔比为1 : 1.5至1 : 150。

30. 如权利要求29所述的组合物,其中该摩尔比为1 : 2至1 : 50。

31. 如权利要求20所述的组合物,其中该GLP-1受体激动剂和该GIPR拮抗剂以比单独使用每种化合物治疗病症和/或疾病所需的剂量低1.1至1.4倍的剂量存在。

32. 如权利要求20所述的组合物,其中该GLP-1受体激动剂和该GIPR拮抗剂以比单独使用每种化合物治疗病症和/或疾病所需的剂量低1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍的剂量存在。

33. 如权利要求20所述的组合物,其中该GLP-1受体激动剂是GLP-1 (7-37) 或GLP-1 (7-37) 类似物。

34. 如权利要求33所述的组合物,其中该GLP-1受体激动剂选自由以下组成的组:艾塞那肽、利拉鲁肽、利西拉肽、阿比鲁肽、杜拉鲁肽、索马鲁肽和他司鲁肽。

35. 如权利要求20所述的组合物,其中该GLP-1受体激动剂选自由以下组成的组:

GLP-1 (7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1244;

GLP-1 (7-36) -NH₂,其中GLP-1 (7-36)的氨基酸序列为SEQ ID NO: 1245;

利拉鲁肽;

阿比鲁肽;

他司鲁肽;

杜拉鲁肽;

索马鲁肽;

LY2428757;

去氨基-His⁷,Arg²⁶,Lys³⁴(N^ε-(γ-Glu(N-α-十六酰基)))-GLP-1 (7-37),其中GLP-1 (7-37)的氨基酸序列为SEQ ID NO: 1244;

去氨基-His⁷,Arg²⁶,Lys³⁴(N^ε-辛酰基)-GLP-1 (7-37),其中GLP-1 (7-37)的氨基酸序列

为SEQ ID NO: 1244;

Arg^{26,34},Lys³⁸(N^ε- (ω-羧基十五酰基))-GLP-1(7-38),其中GLP-1(7-38)的氨基酸序列为SEQ ID NO: 1284;

Arg^{26,34},Lys³⁶(N^ε- (γ-Glu(N-α-十六酰基)))-GLP-1(7-36),其中GLP-1(7-36)的氨基酸序列为SEQ ID NO: 1245;

Aib^{8,35},Arg^{26,34},Phe³¹-GLP-1(7-36),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1246;

HXaa₈EGTFTSDVSSYLEXaa₂₂Xaa₂₃AAKEFIXaa₃₀WLXaa₃₃Xaa₃₄G Xaa₃₆Xaa₃₇;其中,Xaa₈是A、V或G;Xaa₂₂是G、K或E;Xaa₂₃是Q或K;Xaa₃₀是A或E;Xaa₃₃是V或K;Xaa₃₄是K、N或R;Xaa₃₆是R或G;并且Xaa₃₇是G、H、P,或不存在,其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1247;

Arg³⁴-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1248;

Glu³⁰-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1249;

Lys²²-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1250;

Gly^{8,36},Glu²²-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1251;

Val⁸,Glu²²,Gly³⁶-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1252;

Gly^{8,36},Glu²²,Lys³³,Asn³⁴-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1253;

Val⁸,Glu²²,Lys³³,Asn³⁴,Gly³⁶-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1254;

Gly^{8,36},Glu²²,Pro³⁷-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1255;

Val⁸,Glu²²,Gly³⁶Pro³⁷-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1256;

Gly^{8,36},Glu²²,Lys³³,Asn³⁴,Pro³⁷-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1257;

Val⁸,Glu²²,Lys³³,Asn³⁴,Gly³⁶,Pro³⁷-GLP-1(7-37),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1258;

Gly^{8,36},Glu²²-GLP-1(7-36),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1259;

Val⁸,Glu²²,Gly³⁶-GLP-1(7-36),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1260;

Val⁸,Glu²²,Asn³⁴,Gly³⁶-GLP-1(7-36),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1261;以及

Gly^{8,36},Glu²²,Asn³⁴-GLP-1(7-36),其氨基酸序列为SEQ ID NO: 1262。

36. 如权利要求20所述的组合物,其中人GIPR具有如下序列,该序列包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO: 1201、SEQ ID NO: 1203和SEQ ID NO: 1205。

37. 如权利要求20所述的组合物,其中该GIPR拮抗剂是抗原结合蛋白。

38. 如权利要求37所述的组合物,其中该抗原结合蛋白为单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、多特异性抗体或其抗体片段。

39. 如权利要求38所述的组合物,其中该抗体片段为Fab片段、Fab'片段或F(ab')₂片段。

40. 如权利要求38所述的组合物,其中该抗原结合蛋白为人类抗体。

41. 如权利要求38所述的组合物,其中该抗原结合蛋白为单克隆抗体。

42. 如权利要求38所述的组合物,其中该抗原结合蛋白属于IgG1型、IgG2型、IgG3型或IgG4型。

43. 如权利要求42所述的组合物,其中该抗原结合蛋白属于IgG1型或IgG2型。

44. 如权利要求38所述的组合物,其中该抗原结合蛋白偶联至标记基因。

45. 如权利要求38所述的组合物,其中该抗原结合蛋白抑制GIP与人GIPR的细胞外部分结合。

使用抑胃肽受体 (GIPR) 结合蛋白与GLP-1激动剂的组合治疗 或改善代谢障碍的方法

技术领域

[0001] 本披露涉及使用抑胃肽受体 (GIPR) 特异性抗原结合蛋白治疗或改善代谢障碍,例如,2型糖尿病、葡萄糖水平升高、胰岛素水平升高、肥胖症、非酒精性脂肪肝疾病或心血管疾病。

背景技术

[0002] 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 是从小肠 (十二指肠和空肠) 内的K细胞分泌的单个42-氨基酸肽。人GIP来源于proGIP的加工过程,proGIP是153-氨基酸前体,由位于染色体17q上的基因编码 (Inagaki等人,Mol Endocrinol [分子内分泌学杂志] 1989;3:1014-1021;Fehmann等人,Endocr Rev. [内分泌综述] 1995;16:390-410)。以前,GIP被称为抑胃多肽。

[0003] 食物摄入诱导GIP分泌。在组织中,GIP具有多种生理作用,包括促进脂肪在脂肪细胞中的储存以及促进胰岛 β 细胞功能和葡萄糖依赖性胰岛素分泌。GIP和胰高血糖素样多肽-1 (GLP-1) 是目前已知的两种促胰岛素因子 (“肠降血糖素 (incretin)”)。完整的GIP被DPPIV迅速降解为非活性形式。GIP在2型糖尿病患者体内失去促胰岛素作用,而GLP-1的肠降血糖素作用未受损伤 (Nauck等人,J.Clin. Invest. [临床研究杂志] 1993;91:301-307)。

[0004] GIP受体 (GIPR) 是G蛋白偶联受体 (GPCR) 的促胰液素-胰高血糖素家族的成员,该GPCR具有细胞外N末端、七个跨膜结构域和细胞内C末端。该受体家族的N末端细胞外结构域通常会被糖基化并形成受体的识别和结合结构域。GIPR在许多组织中高表达,包括胰腺、肠、脂肪组织、心脏、垂体、肾上腺皮质和脑 (Usdin等人,Endocrinology [内分泌学], 1993, 133:2861-2870)。人GIPR包含466个氨基酸,并且由位于染色体19q13.3上的基因编码 (Gremlich等人,Diabetes [糖尿病], 1995;44:1202-8;Volz等人,FEBS Lett [欧洲生物化学会联盟通讯], 1995, 373:23-29)。研究已经表明,可变mRNA剪接导致人、大鼠和小鼠体内产生不同长度的GIP受体变体。

[0005] GIPR敲除小鼠 ($Gipr^{-/-}$) 对高脂饮食诱导的体重增加具有抵抗力,并且具有改善的胰岛素敏感性和脂质谱。(Yamada等人,Diabetes [糖尿病], 2006, 55:S86;Miyawaki等人 Nature Med [自然医学] 2002, 8:738-742)。此外,新颖小分子GIPR拮抗剂SKL-14959预防肥胖症和胰岛素抗性。(Diabetologia [糖尿病杂志] 2008, 51:S373, 第44届EASD年会海报)。

[0006] 胰高血糖素样肽-1 (“GLP-1”) 是来源于胰高血糖素原基因的31-氨基酸肽。它由肠道内的L细胞分泌并响应食物摄入而释放,从而诱导来自胰腺 β 细胞的胰岛素分泌 (Diabetes [糖尿病] 2004, 53:S3, 205-214)。除了肠降血糖素作用,GLP-1还减少胰高血糖素分泌,延迟胃排空并减少热量摄入 (Diabetes Care [糖尿病护理], 2003, 26 (10):2929-2940)。GLP-1通过活化GLP-1受体发挥其作用,该受体属于B类G蛋白偶联受体 (Endocrinology [内分泌学], 1993, 133 (4):1907-10)。通过DPP-IV酶的快速降解会限制GLP-1的功能,导致其半衰期约为2分钟。最近,已经开发了长效的GLP-1受体激动剂 (例如:

艾塞那肽、利拉鲁肽、杜拉鲁肽),并且现在临床上用于改善患有2型糖尿病的患者中的血糖控制能力。此外,GLP-1受体激动剂还促进患者体重减轻并降低血压和血浆胆固醇水平(Bioorg.Med.Chem.Lett[生物有机化学与医药化学通讯]2013,23:4011-4018)。

[0007] 总而言之,上述各项与肥胖症和胰岛素抗性之间的联系表明,作为单一疗法以及与GLP-1组合使用,GIPR抑制都是一种有用的治疗干预方法。

发明内容

[0008] 在一个方面中,本披露提供了治疗患有代谢障碍的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的抗原结合蛋白,该抗原结合蛋白特异性结合如下蛋白质,该蛋白质具有与GIPR的氨基酸序列具有至少90%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一个方面中,本发明针对治疗患有代谢障碍的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的GLP-1受体激动剂和治疗有效量的GIPR拮抗剂,该拮抗剂特异性结合如下蛋白质,该蛋白质具有与GIPR的氨基酸序列具有至少90%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一个实施例中,代谢障碍是葡萄糖代谢障碍。在另一个实施例中,葡萄糖代谢障碍包括高血糖症,并且向受试者施用抗原结合蛋白减少血浆葡萄糖。在另一个实施例中,葡萄糖代谢障碍包括高胰岛素血症,并且向受试者施用抗原结合蛋白减少血浆胰岛素。在另一个实施例中,葡萄糖代谢障碍包括葡萄糖耐受不良,并且向受试者施用抗原结合蛋白减少增加葡萄糖耐受性。在另一个实施例中,葡萄糖代谢障碍包括胰岛素抗性,并且向受试者施用抗原结合蛋白降低胰岛素抗性。在另一个实施例中,葡萄糖代谢障碍包括糖尿病。在另一个实施例中,受试者是肥胖的。在另一个实施例中,在肥胖受试者中施用抗原结合蛋白减轻体重。在另一个实施例中,在肥胖受试者中施用抗原结合蛋白减少体重增加。在另一个实施例中,在肥胖受试者中施用抗原结合蛋白减少脂肪量。在另一个实施例中,葡萄糖代谢障碍包括胰岛素抗性,并且在肥胖受试者中施用抗原结合蛋白降低胰岛素抗性。在另一个实施例中,在脂肪肝加重的肥胖受试者中施用抗原结合蛋白减轻脂肪肝。在另一个实施例中,在肝脂肪含量增加的肥胖受试者中施用抗原结合蛋白减少肝脂肪含量。

[0009] 在一个方面中,本发明针对治疗方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的至少一种GLP-1受体激动剂,与施用至少一种GIPR拮抗剂组合,在向具有代谢障碍的症状的受试者施用上述治疗方法后,该治疗方法提供了持续的有益效果。

[0010] 在一个实施例中,施用至少一种GLP-1受体激动剂,与施用至少一种GIPR拮抗剂组合,对代谢障碍的至少一种症状提供了持续的有益效果。

[0011] 在一个实施例中,先将治疗有效量的GLP-1受体激动剂和GIPR拮抗剂组合在一起,然后向受试者施用。

[0012] 在一个实施例中,向受试者依次施用治疗有效量的GLP-1受体激动剂和GIPR拮抗剂。

[0013] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂和GIPR拮抗剂的治疗有效量是协同有效量。

[0014] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂的摩尔比为从约1:1至1:110、1:1至1:100、1:1至1:75、1:1至1:50、1:1至1:25、1:1至1:10、1:1至1:5,以及1:1。在一个实施例中,GIPR拮抗剂与GLP-1受体激动剂的摩尔比为从约1:1至1:110、1:1至1:100、1:1至1:75、1:1至1:50、1:1至1:25、1:1至1:10以及1:1至1:5。

[0015] 在一个实施例中,按治疗有效的摩尔比将GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂组合使用,该摩尔比为约1:1.5至1:150,优选1:2至1:50。

[0016] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂和GIPR拮抗剂以比单独使用每种化合物治疗病症和/或疾病所需的剂量低至少约1.1至1.4倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍的剂量存在。

[0017] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂是GLP-1(7-37)或GLP-1(7-37)类似物。

[0018] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂选自由以下组成的组:艾塞那肽、利拉鲁肽、利西拉肽、阿比鲁肽、杜拉鲁肽、索马鲁肽和他司鲁肽。

[0019] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂选自由以下组成的组:GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1244);GLP-1(7-36)-NH₂(SEQ ID NO:1245);利拉鲁肽;阿比鲁肽;他司鲁肽;杜拉鲁肽、索马鲁肽;LY2428757;去氨基-His⁷,Arg²⁶,Lys³⁴(N^ε-(γ-Glu(N-α-十六酰基)))-GLP-1(7-37)(核心肽,披露为SEQ ID NO:1282);去氨基-His⁷,Arg²⁶,Lys³⁴(N^ε-辛酰基)-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1283);Arg^{26,34}Lys³⁸(N^ε-(ω-羧基十五酰基))-GLP-1(7-38)(SEQ ID NO:1284);Arg^{26,34}Lys³⁶(N^ε-(γ-Glu(N-α-十六酰基)))-GLP-1(7-36)(核心肽,披露为SEQ ID NO:1285);Aib^{8,35}Arg^{26,34}Phe³¹-GLP-1(7-36)(SEQ ID NO:1246);HXaa₈EGTFTSDVSSYLEXaa₂Xaa₂₃AAKEFIXaa₃₀WLXaa₃₃Xaa₃₄G Xaa₃₆Xaa₃₇;其中,Xaa₃是A、V或G;Xaa₂₂是G、K或E;Xaa₂₃是Q或K;Xaa₃₀是A或E;Xaa₃₃是V或K;Xaa₃₄是K、N或R;Xaa₃₆是R或G;并且Xaa₃₇是G、H、P,或不存在(SEQ ID NO:1247);Arg³⁴-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1248);Glu³⁰-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1249);Lys²²-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1250);Gly^{8,36}Glu²²-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1251);Val⁸,Glu²²,Gly³⁶-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1252);Gly^{8,36}Glu²²,Lys³³,Asn³⁴-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1253);Val⁸,Glu²²,Lys³³,Asn³⁴,Gly³⁶-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1254);Gly^{8,36}Glu²²,Pro³⁷-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1255);Val⁸,Glu²²,Gly³⁶Pro³⁷-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1256);Gly^{8,36}Glu²²,Lys³³,Asn³⁴,Pro³⁷-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1257);Val⁸,Glu²²,Lys³³,Asn³⁴,Gly³⁶,Pro³⁷-GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1258);Gly^{8,36},Glu²²-GLP-1(7-36)(SEQ ID NO:1259);Val⁸,Glu²²,Gly³⁶-GLP-1(7-36)(SEQ ID NO:1260);Val⁸,Glu²²,Asn³⁴,Gly³⁶-GLP-1(7-36)(SEQ ID NO:1261);以及Gly^{8,36},Glu²²,Asn³⁴-GLP-1(7-36)(SEQ ID NO:1262)。

[0020] 在另一个实施例中,受试者是哺乳动物。在另一个实施例中,受试者是人。在另一个实施例中,GIPR是人GIPR。在另一个实施例中,通过肠胃外注射施用。在另一个实施例中,通过皮下注射施用。

[0021] 在另一个方面中,本披露提供了抗原结合蛋白,该抗原结合蛋白特异性结合人GIPR多肽并且抑制GIP配体对GIPR的活化。在一个实施例中,抗原结合蛋白抑制了GIP配体与GIPR的结合。在另一个实施例中,抗原结合蛋白是人抗原结合蛋白。在另一个实施例中,抗原结合蛋白是人类抗体。在另一个实施例中,抗原结合蛋白是单克隆抗体。

[0022] 在另一个方面中,本披露提供了一种药用组合物,该药物组合物包含根据前述实施例中任一项的至少一种抗原结合蛋白。

[0023] 在另一个方面中,本披露提供了一种核酸分子,该核酸分子编码根据前述实施例中任一项的抗原结合蛋白。

[0024] 在另一个方面中,本披露提供了一种载体,该载体包含核酸分子,该核酸分子编码

根据前述实施例中任一项的抗原结合蛋白。

[0025] 在另一个方面中,本披露提供了一种宿主细胞,该宿主细胞包含核酸分子或载体,该核酸分子编码根据前述实施例中任一项的抗原结合蛋白,该载体包含核酸分子,该核酸分子编码根据前述实施例中任一项的抗原结合蛋白。在另一个方面中,本披露提供了一种抗原结合蛋白,该抗原结合蛋白特异性结合由载体表达的人GIPR多肽。

[0026] 在另一个方面中,本披露提供了一种制造根据前述实施例中任一项的抗原结合蛋白的方法,该方法包括在分泌抗原结合蛋白的宿主细胞中表达抗原结合蛋白,并且然后从细胞培养基纯化抗原结合蛋白。在另一个方面中,本披露提供了一种抗原结合蛋白,该抗原结合蛋白特异性结合从宿主细胞中纯化的人GIPR多肽。

[0027] 在另一个方面中,本披露提供了前述实施例中任一项的抗原结合蛋白或前述实施例中任一项的药物组合物,用于在治疗中使用。

具体实施方式

[0028] 本披露提供了一种通过阻断或干扰GIP的生物活性来治疗代谢障碍的方法,例如:葡萄糖代谢障碍(例如:2型糖尿病、葡萄糖水平升高、胰岛素水平升高、血脂异常、代谢综合征(X综合征或胰岛素抵抗综合征)、糖尿、代谢性酸中毒、1型糖尿病、肥胖症和由于肥胖而加重的病症)。在一个实施例中,向有需要的受试者施用治疗有效量的分离的人GIPR结合蛋白。还提供了施用和递送的方法。

[0029] 本文中,包括实例中所使用的重组多肽及核酸方法一般是Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* [分子克隆:实验室手册] (冷泉港实验室出版社 (Cold Spring Harbor Laboratory Press), 1989) 或 *Current Protocols in Molecular Biology* [分子生物学现代方法] (Ausubel等人编,格林出版公司 (Green Publishers Inc.) 及威利父子公司 (Wiley and Sons) 1994) 中所阐述的那些方法,这两个文献皆出于任何目的而通过引用并入本文中。

[0030] 本文中所使用的部分标题仅出于组织目的,而不应被视为限制所描述的主题内容。

[0031] 除非本文中另外定义,否则结合本申请所使用的科学及技术术语将具有本领域普通技术人员通常所理解的含义。此外,除非上下文另有要求,否则单数术语将包括复数且复数术语将包括单数。

[0032] 一般而言,结合本文中所描述的细胞及组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学以及蛋白质及核酸化学及杂交而使用的命名法及其技术是本领域中众所周知且通常使用的那些命名法及技术。除非另外指示,否则本申请的方法及技术可根据本领域中众所周知的常规方法且如贯穿本说明书所引用及论述的各种通用及更特定参考文献中所描述来进行。参见,例如, Sambrook等人., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001) [分子克隆:实验室手册,第3版,冷泉港实验室出版社,冷泉港,纽约洲(2001)]; Ausubel等人., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992) [分子生物学现代方法,格林出版联合公司(1992)]; 以及 Harlow和Lane *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, N.Y.

(1990) [抗体:实验室手册,冷泉港实验室出版社,冷泉港,纽约州(1990)],这些文献通过引用并入本文中。酶促反应及纯化技术是根据制造商的说明书、如本领域中通常所实现或如本文中所描述来进行。结合本文中所描述的分析化学、合成有机化学以及医学及药物化学而使用的术语及其实验程序及技术是本领域中众所周知且通常使用的那些术语以及实验程序及技术。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、配制及递送,以及治疗患者。

[0033] 应理解,本发明不限于本文中所描述的特定方法、方案及试剂等且因而可能变化。本文中所使用的术语仅出于描述特定实施例的目的,而不意欲限制本披露的范畴,本披露的范畴将仅由权利要求书来限定。

[0034] 除了操作实例中或另外指示的情况,表述本文中所使用的成分的量或反应条件的所有数字均应理解为在所有情况下均由术语“约”加以修饰。术语“约”当结合百分比使用时可意指 $\pm 1\%$ 。

[0035] 按照惯例,除非另外明确指示,否则如本文中所使用的“一个(种)(a/an)”意指“一个或多个(一种或多种)”。

[0036] 如本文中所使用,术语“氨基酸”及“残基”可互换,并且当用于肽或多肽的情形下时是指天然存在的及合成的氨基酸,以及化学性质类似于天然存在氨基酸的氨基酸类似物、氨基酸模拟物及非天然存在氨基酸。

[0037] “天然存在氨基酸”是由遗传密码编码的氨基酸,以及在合成之后经修饰的由遗传密码编码的那些氨基酸,例如羟基脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸及O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是具有与天然存在氨基酸相同的基本化学结构,即, α 碳与氢、羧基基团、氨基基团及R基团结合的化合物,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基硫。此类类似物可具有经修饰的R基团(例如,正亮氨酸)或经修饰的肽主链,但将保留与天然存在氨基酸相同的基本化学结构。

[0038] “氨基酸模拟物”是具有与氨基酸的一般化学结构不同的结构但以类似于天然存在氨基酸的方式发挥功能的化学化合物。实例包括酰胺、 β -氨基酸、 γ -氨基酸、6-氨基酸(例如哌啶-4-甲酸)及其类似物的甲基丙烯酰基或丙烯酰基衍生物。

[0039] “非天然存在氨基酸”是具有与天然存在氨基酸相同的基本化学结构但未被翻译复合物并入生长多肽链中的化合物。“非天然存在氨基酸”还包括但不限于通过修饰(例如翻译后修饰)天然编码氨基酸(包括但不限于20种常见氨基酸)而出现但自身在天然情况下未被翻译复合物并入生长多肽链中的氨基酸。可插入多肽序列中或取代多肽序列中的野生型残基的非天然存在氨基酸的实例的非限制性列表包括 β -氨基酸、高氨基酸、环状氨基酸及具有衍生化侧链的氨基酸。实例包括(呈L形式或D形式;缩写如括号中所示):瓜氨酸(Cit)、高瓜氨酸(hCit)、 $N\alpha$ -甲基瓜氨酸(NMeCit)、 $N\alpha$ -甲基高瓜氨酸($N\alpha$ -MeHoCit)、鸟氨酸(Orn)、 $N\alpha$ -甲基鸟氨酸($N\alpha$ -MeOrn或NMeOm)、肌氨酸(Sar)、高赖氨酸(hLys或hK)、高精氨酸(hArg或hR)、高谷氨酰胺(hQ)、 $N\alpha$ -甲基精氨酸(NMeR)、 $N\alpha$ -甲基亮氨酸($N\alpha$ -MeL或NMeL)、 N -甲基高赖氨酸(NMeHoK)、 $N\alpha$ -甲基谷氨酰胺(NMeQ)、正亮氨酸(Nle)、正缬氨酸(Nva)、1,2,3,4-四氢异喹啉(Tic)、八氢吡啶-2-甲酸(Oic)、3-(1-萘基)丙氨酸(1-Nal)、3-(2-萘基)丙氨酸(2-Nal)、1,2,3,4-四氢异喹啉(Tic)、2-二氢茛菪基甘氨酸(IgI)、对碘苯丙氨酸(pI-Phe)、对氨基苯丙氨酸(4AmP或4-氨基-Phe)、4-胍基苯丙氨酸(Guf)、甘氨酰基赖氨酸(缩写“K(N ϵ -甘氨酰基)”或“K(甘氨酰基)”或“K(gly)”)、硝基苯丙氨酸(硝基phe)、氨基苯丙氨酸(氨

基phe或氨基-Phe)、苯甲基苯丙氨酸(苯甲基phe)、 γ -羧基谷氨酸(γ -羧基glu)、羟基脯氨酸(羟基pro)、对羧基苯丙氨酸(Cpa)、 α -氨基己二酸(Aad)、 $N\alpha$ -甲基缬氨酸(NMeVal)、 N - α -甲基亮氨酸(NMeLeu)、 $N\alpha$ -甲基正亮氨酸(NMeNle)、环戊基甘氨酸(Cpg)、环己基甘氨酸(Chg)、乙酰基精氨酸(乙酰基arg)、 α 、 β -二氨基丙酸(Dpr)、 α 、 γ -二氨基丁酸(Dab)、二氨基丙酸(Dap)、环己基丙氨酸(Cha)、4-甲基-苯丙氨酸(MePhe)、 β 、 β -二苯基丙氨酸(BiPhA)、氨基丁酸(Abu)、4-苯基-苯丙氨酸(或联苯丙氨酸;4Bip)、 α -氨基-异丁酸(Aib)、 β -丙氨酸、 β -氨基丙酸、哌啶甲酸、氨基己酸、氨基庚酸、氨基庚二酸、锁链素、二氨基庚二酸、 N -乙基甘氨酸、 N -乙基精氨酸、羟基赖氨酸、别羟基赖氨酸、异锁链素、别异亮氨酸、 N -甲基甘氨酸、 N -甲基异亮氨酸、 N -甲基缬氨酸、4-羟基脯氨酸(Hyp)、 γ -羧基谷氨酸、 g - N 、 N 、 N -三甲基赖氨酸、 ϵ - N -乙酰基赖氨酸、0-磷酸丝氨酸、 N -乙酰基丝氨酸、 N -甲酰基甲硫氨酸、3-甲基组氨酸、5-羟基赖氨酸、 ω -甲基精氨酸、4-氨基-0-邻苯二甲酸(4APA)及其他类似氨基酸,以及明确列出的那些氨基酸中的任一者的衍生化形式。

[0040] 术语“分离的核酸分子”是指自5'至3'端读取的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸碱基的单链或双链聚合物(例如,本文中所提供的GIPR核酸序列)或其类似物,其已与至少约50%的当自来源细胞分离总核酸时在天然情况下与该核酸一起发现的多肽、肽、脂质、碳水化合物、多核苷酸或其他物质分离。优选地,分离的核酸分子实质上不含任何其他污染性核酸分子或在天然环境中发现的会干扰其在多肽产生中的用途或其治疗、诊断、预防或研究用途的其他分子。

[0041] 术语“分离的多肽”是指已与至少约50%的当自来源细胞分离时在天然情况下与该多肽一起发现的多肽、肽、脂质、碳水化合物、多核苷酸或其他物质分离的多肽(例如,本文中提供的GIPR多肽序列或本发明的抗原结合蛋白)。优选地,分离的多肽实质上不含任何其他污染性多肽或在其天然环境中发现的会干扰其治疗、诊断、预防或研究用途的其他污染物。

[0042] 术语“编码”是指编码一个或多个氨基酸的多核苷酸序列。该术语不需要起始或终止密码子。

[0043] 术语“一致”及“同一性”百分比在两种或更多种核酸或多肽序列的情况下是指相同的两个或更多个序列或子序列。“同一性百分比”意指所比较的分子中的氨基酸或核苷酸之间一致的残基的百分比,并且基于所比较的分子中的最小者的大小来计算。对于这些计算,比对中的空隙(若存在)可通过特定数学模型或计算机程序(即,“算法”)来解决。可用于计算所比对的核酸或多肽的同一性的方法包括以下文献中所描述的那些方法:Computational Molecular Biology[计算分子生物学],(Lesk,A.M.编),(1988)纽约:牛津大学出版社(Oxford University Press);Biocomputing Informatics and Genome Projects[生物计算信息学和基因组计划],(Smith,D.W.编),1993,纽约:学术出版社(Academic Press);Computer Analysis of Sequence Data[序列数据的计算机分析],第I部分,(Griffin,A.M.及Griffin,H.G.编),1994,新泽西州:[胡马纳出版社];von Heinje,G.,(1987)Sequence Analysis in Molecular Biology[分子生物学序列分析],纽约:学术出版社(Academic Press);Sequence Analysis Primer[序列分析入门],(Gribskov,M.及Devereux,J.编),1991,纽约:米斯托克顿出版社(M.Stockton Press);及Carillo等人,(1988)SIAM J.[美国工业和应用数学学会杂志]Applied Math.[应用数学]48:1073。

[0044] 在计算同一性百分比时,以可在序列之间提供最大匹配的方式比对欲比较的序列。用于测定同一性百分比的计算机程序是GCG软件包,其包括GAP (Devereux等人,(1984) Nucl. Acid Res. [核酸研究]12:387;遗传学计算机公司(Genetics Computer Group),威斯康星大学,麦迪逊市,威斯康星州)。使用计算机算法GAP来比对待测定序列同一性百分比的两个多肽或多核苷酸。将序列比对以达成其个别氨基酸或核苷酸的最佳匹配(“匹配跨度”,如由该算法所测定)。将空隙开放罚分(其计算为 $3 \times$ 对角线平均值,其中“对角线平均值”是所使用的比较矩阵的对角线的平均值;“对角线”是由特定比较矩阵分配给各完全氨基酸匹配的评分或数值)及空隙延伸罚分(其通常是 $1/10 \times$ 空隙开放罚分)以及比较矩阵(例如PAM 250或BLOSUM 62)与该算法联合使用。在某些实施例中,该算法还使用标准比较矩阵(关于PAM 250比较矩阵,参见Dayhoff等人,(1978)Atlas of Protein Sequence and Structure [蛋白质序列和结构图谱]5:345-352;关于BLOSUM 62比较矩阵,参见Henikoff等人,(1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. [美国国家科学院院刊]89:10915-10919)。

[0045] 用于使用GAP程序来测定多肽或核苷酸序列的同一性百分比的推荐参数如下:

[0046] 算法:Needleman等人,1970,J. Mol. Biol. [分子生物学杂志]48:443-453;

[0047] 比较矩阵:BLOSUM 62,来自于Henikoff等人,1992,同上;

[0048] 空隙罚分:12(但对于末端空隙,无罚分)

[0049] 空隙长度罚分:4

[0050] 相似性临界值:0

[0051] 用于比对两个氨基酸序列的某些比对方案可能产生两个序列的仅较短区域的匹配,且此小比对区域可能具有极高序列同一性,即使这两个全长序列之间不存在显著关系。因此,若如此,则可调节所选比对方法(例如,GAP程序)以产生跨越靶多肽的至少50个连续氨基酸的比对。

[0052] 术语“GIPR多肽”和“GIPR蛋白”可互换使用,是指在哺乳动物(例如:人或小鼠)体内表达的天然野生型多肽,而且,其中包括天然存在的等位基因(例如,天然存在的人GIPR蛋白等位基因型)。出于本披露的目的,术语“GIPR多肽”可互换使用,是指代任何全长GIPR多肽,例如,SEQ ID NO:1201(由466个氨基酸残基组成并且由SEQ ID NO:1202的核苷酸序列编码)、SEQ ID NO:1203(由430个氨基酸残基组成并且由SEQ ID NO:1204的核苷酸序列编码)、SEQ ID NO:1205(由493个氨基酸组成并且由SEQ ID NO:1206的核苷酸序列编码)、SEQ ID NO:1207(由460个氨基酸残基组成并且由SEQ ID NO:1208的核苷酸序列编码),或SEQ ID NO:1209(由230个氨基酸残基组成并且由SEQ ID NO:1210的核苷酸序列编码)。

[0053] 术语“GIPR多肽”还涵盖天然存在GIPR多肽序列(例如,SEQ ID NO:1201、1203或1205)已经修饰的GIPR多肽。此类修饰包括但不限于一个或多个氨基酸取代,包括用非天然存在的氨基酸、非天然存在的氨基酸类似物及氨基酸模拟物的取代。

[0054] 在各种实施例中,GIPR多肽包含与天然存在的GIPR多肽(例如,SEQ ID NO:1201、1203或1205)具有至少约85%同一性的氨基酸序列。在其他实施例中,GIPR多肽包含与天然存在的GIPR多肽氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:1201、1203或1205)具有至少约90%或约95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。此类GIPR多肽优选地但未必具有野生型GIPR多肽的至少一种活性,例如结合GIP受体的能力。本发明还涵盖编码此类GIPR多肽序列的核酸分子。

[0055] 术语“GIPR活性测定”(还称为“GIPR功能测定”)意指可用于在细胞环境下测量GIP或GIP结合蛋白活性的测定。在一个实施例中,“活性”(或“功能”)测定可以是在GIPR表达细胞的cAMP测定,其中,GIP可以诱导cAMP信号,而且可以在存在/不存在GIP配体的情况下测量GIP/GIPR结合蛋白的活性,其中可获得IC₅₀/EC₅₀和抑制/活化的程度(Biochemical and Biophysical Research Communications[生化及生物物理研究通讯](2002)290:1420-1426)。在另一个实施例中,“活性”(或“功能”)测定可以是胰腺β细胞中的胰岛素分泌测定,其中,GIP可以诱导葡萄糖依赖性胰岛素分泌,而且可以在存在/不存在GIP配体的情况下测量GIP/GIPR结合蛋白的活性,其中可获得IC₅₀/EC₅₀和抑制/活化的程度(Biochemical and Biophysical Research Communications[生化及生物物理研究通讯](2002)290:1420-1426)。

[0056] 术语“GIPR结合测定”意指可用于测量GIP与GIPR的结合的测定。在一个实施例中,“GIPR结合测定”可以是使用测量荧光标记的GIP与GIPR表达细胞的FMAT或FACS的测定,并且可以测量GIP/GIPR结合蛋白在替代荧光标记的GIP与GIPR表达细胞结合方面的活性。在另一个实施例中,“GIPR结合测定”可以是用于测量放射性标记的GIP与GIPR表达细胞的结合的测定,并且可以测量GIP/GIPR结合蛋白在替代放射性标记的GIP与GIPR表达细胞结合方面的活性(Biochimica et Biophysica Acta[生物化学与生物物理学报](2001)1547:143-155)。

[0057] 术语“GIP”、“抑胃多肽”、“葡萄糖依赖性促胰岛素肽”和“GIP配体”可互换使用,并且是指在哺乳动物(例如,人或小鼠)体内表达的天然存在的野生型多肽,并且包括天然存在的等位基因(例如,人GIP蛋白的天然存在的等位基因型)。出于本披露的目的,术语“GIP”可互换使用,用于指代任何成熟的GIP多肽。

[0058] 成熟人GIP的42氨基酸序列为:

[0059] YAEGTFISDY SIAMDKIHQQ DFNWLLAQK GKKNDWKHNI TQ (SEQ ID NO: 1211)

[0060] 且由以下DNA序列编码:

[0061] tatgCGgaag gcacctttat tagcgattat agcattgcga tggataaaat
tcacgagcag gattttgtga actggctgct ggcgcagaaa ggcaaaaaaa
acgattggaa acataacatt acccag (SEQ ID NO: 1212)。

[0062] 成熟鼠GIP的42氨基酸序列为:

[0063] YAEGTFISDY SIAMDKIRQQ DFNWLLAQR GKKSDWKHNI TQ (SEQ ID NO: 1213)

[0064] 且由以下DNA序列编码:

[0065] tatgCGgaag gcacctttat tagcgattat agcattgcga tggataaaat
tcgccagcag gattttgtga actggctgct ggcgcagcgc ggcaaaaaaa
gcgattggaa acataacatt acccag (SEQ ID NO: 1214)。

[0066] 成熟大鼠GIP的42氨基酸序列为:

[0067] YAEGTFISDY SIAMDKIRQQ DFNWLLAQK GKKNDWKHNL TQ (SEQ ID NO: 1215)

[0068] 且由以下DNA序列编码:

```
[0069]  tatgCGgaag  gcacctttat  tagcgattat  agcattgcga  tggataaaat  
      tcgccagcag  gattttgtga  actggctgctg  gcgcagaaag  gcaaaaaaaaa  
      cgattggaaa  cataacctga  cccag (SEQ ID NO: 1216)。
```

[0070] 如本文中所使用的“抗原结合蛋白”意指特异性结合规定靶抗原,例如GIPR多肽(例如,人GIPR多肽,例如SEQ ID NO:1201、1203或1205中所提供的多肽)的任何蛋白质。该术语涵盖包含至少两个全长重链及两个全长轻链的完整抗体,以及其衍生物、变体、片段及突变。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段。抗原结合蛋白还包括结构域抗体,例如以下进一步描述的纳米抗体及scFv。

[0071] 一般而言,当GIPR抗原结合蛋白对非GIPR分子基本展现背景结合时称该抗原结合蛋白“特异性结合”其靶抗原GIPR。然而,特异性结合GIPR的抗原结合蛋白可能与来自不同的物种的GIPR多肽交叉反应。典型地,如经由表面等离子共振技术(例如BIAcore,GE医疗集团(GE-Healthcare),乌普萨拉(测量Uppsala),瑞典)或动力学排除测定(KinExA,Sapidyne,博伊西(Boise),爱达荷州(Idaho))所,当解离常数(KD) ≤ 10⁻⁷M时,GIPR抗原结合蛋白特异性结合人GIPR。如使用所描述的方法所测量,GIPR抗原结合蛋白当KD ≤ 5 × 10⁻⁹M时以“高亲和力”且当KD ≤ 5 × 10⁻¹⁰M时以“极高亲和力”特异性结合人GIPR。

[0072] “抗原结合区”意指特异性结合规定抗原的蛋白质或蛋白质部分。例如,抗原结合蛋白中含有与抗原相互作用且赋予抗原结合蛋白以其对该抗原的特异性及亲和力的氨基酸残基的部分称为“抗原结合区”。抗原结合区典型地包括免疫球蛋白、单链免疫球蛋白或骆驼抗体的一个或多个“互补结合区”(“CDR”)。某些抗原结合区还包括一个或多个“构架”区。“CDR”是有助于抗原结合特异性及亲和力的氨基酸序列。“构架”区可有助于维持CDR的适当构象,从而促进抗原结合区与抗原之间的结合。

[0073] “重组蛋白”,包括重组GIPR抗原结合蛋白,是使用重组技术,即,通过表达如本文中所描述的重组核酸而制造的蛋白质。用于产生重组蛋白质的方法及技术在本领域中是众所周知的。

[0074] 术语“抗体”是指属于任何同种型的完整免疫球蛋白或其与完整抗体竞争特异性结合靶抗原的片段,且包括例如嵌合抗体、人源化抗体、完全人类抗体及双特异性抗体。“抗体”因而是一种抗原结合蛋白。完整抗体一般将包含至少两个全长重链及两个全长轻链。抗体可仅来源于单一来源,或可以是“嵌合”抗体,即,抗体的不同部分可能来源于两种不同的抗体,如以下进一步描述。可通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶促或化学裂解而在杂交瘤中产生抗原结合蛋白、抗体或结合片段。

[0075] 术语“轻链”在关于抗体或其片段使用时包括全长轻链及其具有足以赋予结合特异性的可变区序列的片段。全长轻链包括可变区结构域VL及恒定区结构域CL。轻链的可变区结构域处于多肽的氨基末端。轻链包括κ链及λ链。

[0076] 术语“重链”在关于抗体或其片段使用时包括全长重链及其具有足以赋予结合特异性的可变区序列的片段。全长重链包括可变区结构域、VH及三个恒定区结构域CH1、CH2及CH3。VH结构域处于多肽的氨基末端,且CH结构域处于羧基末端,其中CH3最接近多肽的羧基末端。重链可属于任何同种型,包括IgG(包括IgG1、IgG2、IgG3及IgG4亚型)、IgA(包括IgA1及IgA2亚型)、IgM及IgE。

[0077] 如本文中所使用的术语抗体或免疫球蛋白链(重链或轻链)的“免疫功能片段”(或仅“片段”)是一种抗原结合蛋白,其包含抗体中缺乏全长链中所存在的至少一些氨基酸但能够特异性结合抗原的部分(不考虑如何获得或合成该部分)。此类片段具有生物学活性,因为其特异性结合靶抗原并且可与其他抗原结合蛋白(包括完整抗体)竞争特异性结合给定表位。

[0078] 这些生物学活性片段可通过重组DNA技术来产生,或可通过抗原结合蛋白(包括完整抗体)的酶促或化学裂解来产生。免疫功能免疫球蛋白片段包括但不限于Fab、Fab'及F(ab')₂片段。

[0079] 在另一个实施例中,Fv、结构域抗体及scFv且可来源于本发明的抗体。

[0080] 进一步设想本文中所披露的抗原结合蛋白的功能部分,例如一个或多个CDR,可与第二蛋白质或小分子共价结合,以产生针对体内特定靶、具有双功能治疗特性或具有延长血清半衰期的治疗剂。

[0081] “Fab片段”由一个轻链以及一个重链的CH1及可变区组成。Fab分子的重链不能与另一重链分子形成二硫键。

[0082] “Fc”区含有两个包含抗体的CH2及CH3结构域的重链片段。这两个重链片段由两个或更多个二硫键及CH3结构域的疏水性相互作用维持在一起。

[0083] 在某些实施例中,可将一个或多个氨基酸修饰引入本文提供的抗体的Fc区内,从而生成Fc区变体。Fc区变体可包含一个人Fc区序列(例如,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区),该序列包含在一个或多个氨基酸位置处的氨基酸修饰(例如,取代)。

[0084] 在某些实施例中,本发明考虑了具有一些(但非全部)效应子功能的抗体变体,此类功能使该变体成为适合应用的理想候选物,在所述应用中,抗体在体内的半衰期很重要,但某些效应子功能(例如,补体和ADCC)是非必要或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定确认CDC和/或ADCC活性的降低/消耗。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定确保抗体没有Fc γ R结合能力(因此可能缺乏ADCC活性),但可以保留FcRn结合能力。介导ADCC的主要细胞——NK细胞仅表达Fc(RIII,而单核细胞表达Fc(RI,Fc(RII和Fc(RIII。造血细胞上的FcR表达总结在Ravetch和Kinet,Annu在Annu.Rev.Immunol.[免疫学年度评论]9:457-492(1991)第464页的表3中。在美国专利号5,500,362中描述了用于评估感兴趣的分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例(例如,参见Hellstrom,I等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊],83:7059-7063(1986))以及Hellstrom,I等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊],82:1499-1502(1985);5,821,337(参见Bruggemann,M.等人,J.Exp.Med.[实验医学杂志],166:1351-1361(1987))。可替代地,可以采用非放射性测定方法(例如,参见用于流式细胞术的ACTI.TM.非放射性细胞毒性测定(细胞技术公司(CellTechnology,Inc.)山景域(Mountain View),加利福尼亚州;以及CytoTox96.RTM.非放射性细胞毒性测定(普洛麦格公司(Promega),麦迪逊,威斯康星州)。用于此类测定的有用效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。可替代地或另外地,可以在动物模型中对感兴趣的分子的ADCC活性进行体内评估,例如,Clynes等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊],95:652-656(1998)中披露的动物模型。还可以进行C1q结合测定确认抗体不能结合C1q,并且因此缺乏CDC活性。例如,参见:在WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评估补体活化,可以进行CDC

测定(例如,参见:Gazzano-Santoro等人,J. Immunol. Methods[免疫学方法杂志]202:163(1996);Cragg, M.S等人,Blood[血液],101:1045-1052(2003);以及Cragg, M.S.和M.J.Glennie,Blood[血液],103:2738-2743(2004))。也可以使用本领域已知的方法进行FcRn结合和体内清除/半衰期测定(例如,参见:Petkova, S.B.等人,Int'l. Immunol.[国际免疫学]18(12):1759-1769(2006))。

[0085] 在一些实施例中,可以将一个或多个氨基酸修饰引入本文提供的抗体的Fc部分中,以便增加IgG与新生儿Fc受体的结合。在某些实施例中,根据EU编号,抗体包含以下三种突变:M252Y、S254T和T256E(“YTE突变”(美国专利号:8,697,650;还参见Dall'Acqua等人,Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志],281(33):23514-23524(2006))。在某些实施例中,YTE突变不影响抗体结合其同源抗原的能力。在某些实施例中,与天然(即非YTE突变体)抗体相比,YTE突变延长了抗体的血清半衰期。在一些实施例中,与天然(即非YTE突变体)抗体相比,YTE突变将抗体的血清半衰期延长了3倍。在一些实施例中,与天然(即非YTE突变体)抗体相比,YTE突变将抗体的血清半衰期延长了2倍。在一些实施例中,与天然(即非YTE突变体)抗体相比,YTE突变将抗体的血清半衰期延长了4倍。在一些实施例中,与天然(即非YTE突变体)抗体相比,YTE突变将抗体的血清半衰期延长了至少5倍。在一些实施例中,与天然(即非YTE突变体)抗体相比,YTE突变将抗体的血清半衰期延长了至少10倍。参见例如美国专利号8,697,650;还参见Dall'Acqua等人,Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志],281(33):23514-23524(2006))。

[0086] 在某些实施例中,YTE突变体提供了调节抗体的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性的手段。在某些实施例中,YTEO突变体提供了调节针对人抗原的人源化IgG抗体的ADCC活性的手段。参见例如美国专利号8,697,650;还参见Dall'Acqua等人,Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志],281(33):23514-23524(2006)。在某些实施例中,YTE突变体允许同时调节血清半衰期、组织分布和抗体活性(例如,IgG抗体的ADCC活性)。参见例如美国专利号8,697,650;还参见Dall'Acqua等人,Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志],281(33):23514-23524(2006))。

[0087] 具有降低的效应子功能的抗体包括根据EU编号(美国专利号:6,737,056),具有Fc区残基238、265、269、270、297、327和329中的一个或多个的取代的抗体。此类Fc突变体包括根据EU编号,具有氨基酸位置265、269、270、297和327中的两个或更多个的取代的Fc突变体,包括根据EU编号,其中残基265和297被丙氨酸取代的所谓“DANA”Fc突变体(即根据EU编号,D265A和N297A)(美国专利号:7,332,581)。在某些实施例中,Fc突变体包含以下两个氨基酸取代:D265A和N297A。在某些实施例中,Fc突变体由以下两个氨基酸取代组成:D265A和N297A。

[0088] 在某些实施例中,位于野生型人Fc区的位置329(EU编号)的脯氨酸(P329)被甘氨酸或精氨酸取代,或被足够大、能够破坏Fc/Fc γ 受体界面内的脯氨酸三明治结构的氨基酸残基取代,该界面是在Fc的P329与Fc γ RIII的色氨酸残基W87和W110之间形成(Sondermann等人:Nature[自然]406,267-273(2000年7月20日))。在另一个实施例中,Fc变体中的至少一个另外的氨基酸取代是S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D或P331S,并且,仍在另一个实施例中,所述至少一个另外的氨基酸取代是人IgG1 Fc区内的L234A和L235A或人IgG4 Fc区内的S228P和L235E,均根据EU编号(美国专利号8,969,526,通过引用以其全

部并入本文中)。

[0089] 在某些实施例中,多肽包含野生型人IgGFc区的Fc变体,其中该多肽具有被甘氨酸取代的人IgGFc区内的P329,并且其中该Fc变体包含在人IgG1 Fc区的L234A和L235A处,或在人IgG4 Fc区内的S228P and L235E处的至少两个另外的氨基酸取代,并且其中残基是根据EU编号来进行编号(美国专利号8,969,526,通过引用以其全部并入本文中)。在某些实施例中,包含P329G、L234A和L235A(EU编号)取代的多肽展现出对人Fc γ RIIIA和Fc γ RIIA的减小的亲和力,用于将ADCC下调至由包含野生型人IgG Fc区的多肽诱导的ADCC的至少20%,和/或用于下调ADCP(美国专利号8,969,526,通过引用以其全部并入本文中)。

[0090] 在具体实施例中,包含野生型人类Fc多肽的Fc变体的多肽包含三重突变:根据EU编号,在位置Pro329处的氨基酸取代,L234A和L235A突变(P329/LALA)(美国专利号8,969,526,通过引用以其全部并入本文中)。在具体实施例中,该多肽包含以下氨基酸取代:根据EU编号,P329G、L234A和L235A。

[0091] 本文描述了与FcR结合提高或降低的某些抗体变体。(参见例如美国专利号6,737,056;W02004/056312,以及Shields等人,J.Biol.Chem.[生物化学杂志],9(2):6591-6604(2001)。

[0092] 在某些实施例中,抗体变体包含具有一个或多个氨基酸取代的Fc区,这些取代改善ADCC,例如,Fc区内的位置298、333和/或334处的取代(EU编号)。

[0093] 在一些实施例中,Fc区内发生改变,导致C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)发生改变,例如,如美国专利号6,194,551、W0 99/51642和Idusogie等人,J Immunol.[免疫学杂志],164:4178-4184(2000)中所描述。

[0094] 具有延长的半衰期和与新生儿Fc受体(FcRn)的改善的结合的抗体,其负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer等人,J.Immunol.[免疫学杂志]117:587(1976)和Kim等人,J.Immunol.[免疫学杂志]24:249(1994)),如US2005/0014934A1中所描述(Hinton等人)。

[0095] 那些抗体包含具有一个或多个氨基酸取代的Fc区,其中这些取代改善了Fc区与FcRn的结合。此类Fc变体包括在一个或多个Fc区残基处的取代的那些:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如,Fc区残基434的取代(美国专利号:7,371,826),根据EU编号。还参见Duncan和Winter,Nature[自然],322:738-40(1988);美国专利号5,648,260;美国专利号5,624,821;以及关于Fc区变体的其他实例的W094/29351。

[0096] “Fab’ 片段”含有一个轻链及一个重链的含有VH结构域及CH1结构域以及介于CH1与CH2结构域之间的区域的部分,使得可在两个Fab’ 片段的两个重链之间形成链间二硫键,从而形成F(ab’)2分子。

[0097] “F(ab’)2片段”含有两个轻链及含有介于CH1与CH2结构域之间的恒定区部分的两个重链,使得这两个重链之间形成链间二硫键。F(ab’)2片段因而由介于两个重链之间的二硫键维持在一起的两个Fab’ 片段构成。

[0098] “Fv区”包含来自于重链及轻链两者的可变区,但缺乏恒定区。

[0099] “单链抗体”或“scFv”是重链及轻链可变区已由柔性接头连接从而形成单一多肽链,由此形成抗原结合区的Fv分子。scFv详细论述于国际专利申请公开号W0 88/01649以及美国专利号4,946,778及5,260,203中,各案的披露内容通过引用并入。

[0100] “结构域抗体”或“单链免疫球蛋白”是仅含有重链的可变区或轻链的可变区的免疫功能免疫球蛋白片段。结构域抗体的实例包括Nanobodies®。在一些情况下,用肽接头共价连接两个或更多个VH区以产生二价结构域抗体。二价结构域抗体的两个VH区可靶向相同或不同的抗原。

[0101] “二价抗原结合蛋白”或“二价抗体”包含两个抗原结合区。在一些情况下,这两个结合区具有相同的抗原特异性。二价抗原结合蛋白及二价抗体可以是双特异性的,参见下文。

[0102] “多特异性抗原结合蛋白”或“多特异性抗体”是靶向多于一个抗原或表位的抗原结合蛋白或抗体。

[0103] “双特异性”、“双重特异性”或“双功能”抗原结合蛋白或抗体分别是具有两个不同的抗原结合位点的杂合抗原结合蛋白或抗体。双特异性抗原结合蛋白及抗体是一种多特异性抗原结合蛋白或多特异性抗体,且可通过多种方法来产生,包括但不限于融合杂交瘤或连接Fab'片段。参见例如Songsivilai及Lachmann,1990,Clin.Exp.Immunol.[临床和实验免疫学]79:315-321;Kostelny等人,1992,J.Immunol.[免疫学杂志]148:1547-1553。双特异性抗原结合蛋白或抗体的两个结合位点将结合可能处于相同或不同的蛋白质靶上的两个不同的表位。

[0104] 术语“竞争”当用于抗原结合蛋白(例如抗体)的情形下时意指通过一种测定,测定的抗原结合蛋白之间的竞争,其中测试抗原结合蛋白(例如抗体或其免疫功能片段)防止或抑制参考抗原结合蛋白与共同抗原(例如GIPR或其片段)的特异性结合。可使用许多类型的竞争性结合测定,例如:固相直接或间接放射免疫测定(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、夹层竞争测定(参见例如Stahli等人,1983,Methods in Enzymology[酶学方法]9:242-253);固相直接生物素-亲和素EIA(参见例如Kirkland等人,1986,J.Immunol.[免疫学杂志]137:3614-3619);固相直接标记测定、固相直接标记夹层测定(参见例如Harlow及Lane,1988,Antibodies[抗体],A Laboratory Manual[实验室手册],冷泉港出版社(Cold Spring Harbor Press));使用I-125标记的固相直接标记RIA(参见例如Morel等人,1988,Molec.Immunol.[分子免疫学]25:7-15);固相直接生物素-亲和素EIA(参见例如Cheung等人,1990,Virology[病毒学]176:546-552);及直接标记RIA(Moldenhauer等人,1990,Scand.J.Immunol.[斯堪的纳维亚免疫学杂志]32:77-82)。典型地,此种测定涉及使用与携带这些未标记测试抗原结合蛋白及标记参考抗原结合蛋白中的任一者的固体表面或细胞结合的经纯化抗原。通过测定在测试抗原结合蛋白存在下与固体表面或细胞结合的标记的量来测量竞争性抑制。通常,测试抗原结合蛋白过量存在。关于测定竞争性结合的方法的其他详情提供于本文中的实例中。通常,当竞争抗原结合蛋白过量存在时,其将抑制参考抗原结合蛋白与共同抗原的特异性结合至少40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%。在一些情况下,抑制结合至少80%、85%、90%、95%或97%以上。

[0105] 术语“抗原”是指能够由例如抗原结合蛋白(包括例如抗体)的选择性结合剂结合且另外能够用于动物中以产生能够结合该抗原的抗体的分子或分子部分。抗原可具有一个或多个能够与不同的抗原结合蛋白(例如抗体)相互作用的表位。

[0106] 术语“表位”是抗原结合蛋白(例如抗体)所结合的分子部分。该术语包括能够特异性结合抗原结合蛋白(例如抗体)的任何决定子。表位可以是连续或非连续(不连续)的(例

如多肽中,多肽序列中彼此不连续但在该分子的情形下被抗原结合蛋白结合的氨基酸残基)。构象表位是存在于活性蛋白质的构象内但不存在于变性蛋白质中的表位。在某些实施例中,表位可以是模拟物,因为其包含与用于产生抗原结合蛋白的表位类似的三维结构,却不包含用于产生抗原结合蛋白的该表位中所发现的氨基酸残基或仅包含其中一些。最通常地,表位处于蛋白质上,但在一些情况下可能处于其他种类的分子(例如核酸)上。表位决定子可以包括例如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基的分子的化学活性表面基团,且可具有特定三维结构特征和/或特定电荷特征。一般而言,在蛋白质和/或大分子的复杂混合物中,特定靶抗原特异性抗原结合蛋白将优先识别靶抗原上的表位。

[0107] 如本文中所示使用,“基本上纯的”意指所描述种类的分子是所存在的主要种类,即,在摩尔基础上,其比同一混合物中的任何其他个别种类更丰富。在某些实施例中,基本上纯的分子是组合物,其中目标种类包括所存在的所有大分子种类的至少50% (在摩尔基础上)。在其他实施例中,基本上纯的组合物将包括该组合物中所存在的所有大分子种类的至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在其他实施例中,将目标种类纯化至基本均质,其中通过常规检测方法在该组合物中无法检测到污染种类且因而该组合物由单一可检测大分子种类组成。

[0108] 术语“治疗”是指损伤、病变或病症的成功治疗或改善的任何征候,包括任何客观或主观参数,例如减轻;缓解;削弱症状或使损伤、病变或病症对患者更可耐受;减缓退化或衰弱速率;使退化终点不那么令人虚弱;改良患者的身体或精神健康。症状的治疗或缓解的依据可以是客观或主观参数;包括身体检查、神经精神病学检查和/或精神病学评估的结果。例如,本文呈现的某些方法,通过降低心血管疾病的发病率,成功治疗了如动脉粥样硬化的心血管疾病,从而缓解了心血管疾病和/或改善与心血管疾病相关的症状。

[0109] “有效量”一般是足以降低症状的严重程度和/或频率、消除这些症状和/或潜在病因、预防症状和/或其潜在病因出现和/或改善或缓解由疾病状态引起或与其相关的损伤(例如糖尿病、肥胖症、血脂异常、葡萄糖水平升高、胰岛素水平升高或糖尿病性肾病)的量。在一些实施例中,有效量是治疗有效量或预防有效量。“治疗有效量”是足以治疗疾病状态(例如动脉粥样硬化)或症状、尤其与该疾病状态相关的状态或症状,或者以其他方式预防、阻碍、延迟或逆转该疾病状态或以任何方式与该疾病相关的任何其他不理想症状的进展的量。“预防有效量”是当向受试者施用时将具有预定预防效应,例如预防或延迟该疾病状态的发作(或复发),或者降低该疾病状态或相关症状的发作(或复发)可能性的量。完全治疗或预防效应未必因施用一个剂量便发生,而且可能仅在施用一系列剂量之后发生。因而,治疗或预防有效量可以一次或多次施用的方式施用。

[0110] 如本文中所示使用,术语“治疗有效剂量”及“治疗有效量”意指在组织系统、动物或人类中引发研究人员、医师或其他临床医师正在寻求的生物学或医学反应(包括减轻或改善所治疗的疾病或障碍的症状)的GIPR结合蛋白用量,即,支持可观测水平的一种或多种所要生物学或医学反应(例如降低血糖、胰岛素、甘油三酯或胆固醇水平;减轻体重;或改善葡萄糖耐受、能量消耗或胰岛素敏感性)的GIPR结合蛋白用量。

[0111] 术语“多核苷酸”或“核酸”包括单链及双链核苷酸聚合物两者。包含多核苷酸的核苷酸可以是核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸或者任一类型核苷酸的经修饰形式。修饰包括碱基修饰,例如溴尿苷及肌苷衍生物;核糖修饰,例如2',3'-二脱氧核糖;及核苷酸间键修饰,

例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、苯氨基硫代磷酸酯、苯氨基磷酸酯及氨基磷酸酯。

[0112] 术语“寡核苷酸”意指包含200个或更少核苷酸的多核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是10至60个碱基。在其他实施例中,寡核苷酸的长度是12、13、14、15、16、17、18、19或20至40个核苷酸。寡核苷酸可以是单链或双链,例如,以用于构建突变基因。寡核苷酸可以是有义或反义寡核苷酸。寡核苷酸可以包括标记,包括放射性标记、荧光标记、半抗原或抗原标记,以用于检测测定。寡核苷酸可用作例如PCR引物、克隆引物或杂交探针。

[0113] “分离的核酸分子”意指具有基因组、mRNA、cDNA或合成来源或其某一组合的DNA或RNA,其不与全部或部分多核苷酸缔合(其中该分离的多核苷酸发现于自然界中)或与在自然界中不与其连接的多核苷酸连接。出于本披露的目的,应理解,“包含”特定核苷酸序列的“核酸分子”不涵盖完整染色体。“包含”规定核酸序列的分离的核酸分子除这些规定序列以外还可以包括针对多达十种或甚至多达二十种其他蛋白质或其部分的编码序列,或可以包括控制所叙述核酸序列的编码区的表达的可操作地连接的调节序列,和/或可以包括载体序列。

[0114] 除非另外规定,否则本文中所论述的任何单链多核苷酸序列的左手端是5'端;双链多核苷酸序列的左手方向称为5'方向。新生RNA转录物的5'至3'添加方向称为转录方向;DNA股链上与RNA转录物具有相同序列且相对于RNA转录物的5'端是5'的序列区称为“上游序列”;DNA股链上与RNA转录物具有相同序列且相对于RNA转录物的3'端是3'的序列区称为“下游序列”。

[0115] 术语“控制序列”是指可影响与其链接的编码序列的表达及处理的多核苷酸序列。此类控制序列的性质可能取决于宿主生物体。在特定实施例中,原核生物的控制序列可以包括启动子、核糖体结合位点及转录终止序列。例如,真核生物的控制序列可以包括包含一个或多个转录因子识别位点的启动子、转录增强子序列及转录终止序列。“控制序列”可以包括前导序列和/或融合配偶体序列。

[0116] 术语“载体”意指用于将蛋白质编码信息转移至宿主细胞中的任何分子或实体(例如核酸、质体、噬菌体或病毒)。

[0117] 术语“表达载体”或“表达构建体”是指适用于对宿主细胞进行转化且含有指导和/或控制(连同宿主细胞一起)与其可操作地连接的一个或多个异源编码区的表达的核酸序列的载体。表达构建体可以包括但不限于影响或控制转录、翻译且在存在内含子时影响与其可操作地连接的编码区的RNA剪接的序列。

[0118] 如本文中所使用,“可操作地连接”意指该术语所适用的组分呈允许其在适合条件下执行其固有功能的关系。例如,载体中与蛋白质编码序列“可操作地连接”的控制序列是与其连结,从而在与该控制序列的转录活性兼容的条件下达成该蛋白质编码序列的表达。

[0119] 术语“宿主细胞”意指已用核酸序列进行转化且从而表达感兴趣的基因的细胞。该术语包括亲本细胞的子代,不论该子代在形态上或在基因构成上是否与原始亲本细胞一致,只要存在感兴趣的基因即可。

[0120] 术语“多肽”或“蛋白质”在本文中可互换用于指氨基酸残基的聚合物。这些术语还适用于其中一个或多个氨基酸残基是相应天然存在氨基酸的类似物或模拟物的氨基酸聚合物,以及天然存在的氨基酸聚合物。这些术语还可涵盖已例如通过添加碳水化合物残基

以形成糖蛋白而经修饰或经磷酸化的氨基酸聚合物。多肽及蛋白质可由天然存在的且非重组的细胞来产生；或由经基因工程改造或重组的细胞来产生，且包含具有天然蛋白质的氨基酸序列的分子或具有天然序列的一个或多个氨基酸的缺失、添加和/或取代的分子。术语“多肽”及“蛋白质”尤其涵盖GIPR抗原结合蛋白、抗体或具有抗原结合蛋白的一个或多个氨基酸的缺失、添加和/或取代的序列。术语“多肽片段”是指与全长蛋白质相比具有氨基末端缺失、羧基末端缺失和/或内部缺失的多肽。与全长蛋白质相比，此类片段还可含有经修饰的氨基酸。在某些实施例中，片段的长度约为5到500个氨基酸。例如，片段可以是至少5、6、8、10、14、20、50、70、100、110、150、200、250、300、350、400或450个氨基酸长。适用多肽片段包括抗体的免疫功能片段，包括结合结构域。

[0121] 术语“分离的蛋白质”意指如下主题蛋白质：(1) 不含正常情况下与其一起发现的至少一些其他蛋白质；(2) 基本上不含来自于同一来源，例如来自于同一物种的其他蛋白质；(3) 由来自于不同的物种的细胞表达；(4) 已与至少约50%的在自然界中与其缔合的多核苷酸、脂质、碳水化合物或其他物质分离；(5) 与在自然界中不与其缔合的多肽可操作地缔合(通过共价或非共价相互作用)；或(6) 自然界中不存在。典型地，“分离的蛋白质”构成给定样品的至少约5%、至少约10%、至少约25%或至少约50%。合成来源的基因组DNA、cDNA、mRNA或其他RNA或其任何组合均可编码此种分离的蛋白质。优选地，分离的蛋白质实质上不含在其天然环境中发现的会干扰其治疗、诊断、预防、研究或其他用途的蛋白质或多肽或其他污染物。

[0122] 多肽(例如抗原结合蛋白，例如抗体)的“变体”包含一氨基酸序列，其中相对于另一多肽序列，一个或多个氨基酸残基插入该氨基酸序列中、自该氨基酸序列中缺失和/或取代至该氨基酸序列中。变体包括融合蛋白。

[0123] 多肽的“衍生物”是已用不同于插入、缺失或取代变体的某种方式，例如经由与另一化学部分结合来进行化学修饰的多肽(例如抗原结合蛋白，例如抗体)。

[0124] 如贯穿本说明书结合例如多肽、核酸、宿主细胞及其类似物的生物学物质所使用的术语“天然存在”是指在自然界中发现的物质。

[0125] 如本文中所使用的“受试者”或“患者”可以是任何哺乳动物。在一典型实施例中，该受试者或患者是人类。

[0126] 如本文中所披露，本披露所描述的GIPR多肽可使用标准分子生物学方法进行工程改造和/或产生。在各种实例中，可使用适当寡核苷酸引物自基因组DNA或cDNA分离和/或扩增编码GIPR的核酸序列(其可以包含全部或部分SEQ ID NO:1203、1203或1205)。可根据标准(RT)-PCR扩增技术基于本文中所提供的核酸及氨基酸序列来设计引物。随后可将经扩增的GIPR核酸克隆至适合的载体中且通过DNA序列分析加以表征。

[0127] 在分离或扩增本文所提供的GIPR序列的全部或部分时用作探针的寡核苷酸可以使用标准合成技术(例如自动DNA合成装置)设计和产生，或者可以从较长的DNA序列分离。

[0128] 人GIPR的466氨基酸序列为(Volz等人, FEBS Lett. [欧洲生物化学会联盟通讯] 373:23-29(1995)); NCBI参考序列: NP_0001555):

[0129] MTTSPILQLL LRLSLCGLLL QRAETGSKGQ TAGELYQRWE RYRRECQETL

| | | | | |
|------------|--------------|------------|------------|------------|
| AAAEPPSGLA | CNGSFDMYVC | WDYAAPNATA | RASCPWYLPW | HHHVAAGFVL |
| RQCGSDGQWG | LWRDHTQCEN | PEKNEAFLDQ | RLILERLQVM | YTVGYSLSLA |
| TLLLALLILS | LFRR LHCTR N | YIHINLFTSF | MLRAAAILSR | DRLLPRPGPY |
| LGDQALALWN | QALAACRTAQ | IVTQYCVGAN | YTWLLVEGVY | LHSLLVLVGG |
| SEEGHFRYYL | LLGWGAPALF | VIPWVIVRYL | YENTQCWERN | EVKAIWWIIR |
| TPILMTILIN | FLIFIRILGI | LLSKLRTRQM | RCRDYRLRLA | RSTLTLVPLL |
| GVHEVVFPV | TEEQARGALR | FAKLGFEIFL | SSFQGFVSV | LYCFINKEVQ |
| SEIRRGWHHC | RLRRSLGEEQ | RQLPERAFRA | LPSGSGPGEV | PTSRGLSSGT |

LPGPGNEASR ELESYC (SEQ ID NO: 1201)

[0130] 并由DNA序列编码(NCBI参考序列:NM_000164):

[0131] ggcagcggtg gcaggggctg caggagcaag tgaccaggag caggactggg
gacaggcctg atcgcccctg cacgaaccag acccttcgcc gccctcacga
tgactacctc tccgatcctg cagctgctgc tgcggctctc actgtgctgg
ctgctgctcc agagggcgga gacaggctct aaggggcaga cggcggggga
gctgtaccag cgctgggaac ggtaccgcag ggagtgccag gagaccttgg
cagccgcgga accgccttca ggctcgcct gtaacgggtc cttcgatatg
tacgtctgct gggactatgc tgcacccaat gccactgcc gtgctcctg
cccctggtac ctgccctggc accaccatgt ggctgcaggt ttcgtcctcc
gccagtgtgg cagtgatggc caatggggac tttggagaga ccatacacia
tgtgagaacc cagagaagaa tgaggccttt ctggacaaa ggctcatctt
ggagcggttg caggtcatgt aactgtcgg ctactccctg tctctcgcca
cactgctgct agccctgctc atcttgagtt tgttcaggcg gctacattgc
actagaaact atatccacat caacctgttc acgtctttca tgctgcgagc

```

tgcggccatt   ctccagccgag   accgtctgct   acctcgacct   ggccccctacc
ttggggacca   ggcccttgcg   ctgtggaacc   aggcctcgc   tgcctgccgc
acggcccaga   tcgtgacca   gtactgcgtg   ggtgccaaact   acacgtggct
gctggtggag   ggcgtctacc   tgcacagtct   cctggtgctc   gtgggaggct
cogaggaggg   ccacttccgc   tactacctgc   tcctcggtg   gggggcccc
gcgcttttcg   tcattccctg   ggtgatcgtc   aggtacctgt   acgagaacac
gcagtgctgg   gagcgcaacg   aagtcaaggc   catttgggtg   attatacga
ccccatcct   catgaccatc   ttgattaatt   tcctcatttt   tatccgcatt
cttggcattc   tcctgtccaa   gctgaggaca   cggcaaatgc   gctgccggga
ttaccggctg   aggttggtc   gctccacgct   gacgctggtg   cccctgctgg
gtgtccacga   ggtggtgttt   gctcccgtga   cagaggaaca   ggcccggggc
gccctgcgct   tcgccaagct   cggctttgag   atcttcctca   gctcctcca
gggcttctg   gtcagcgctc   tctactgctt   catcaacaag   gaggtgcagt
cggagatccg   ccgtggctgg   caccactgcc   gcctgcgccc   cagcctgggc
gaggagcaac   gccagctccc   ggagcgcgcc   ttccgggccc   tgcctccgg
ctccggcccg   ggcgaggtcc   ccaccagccg   cggcttgtcc   tcggggacc
tcccagggcc   tgggaatgag   gccagccggg   agttggaag   ttactgctag
ggggcgggat   ccccggtgtc   gttcagttag   catggattta   ttgagtcca
actgcgtgcc   aggcccagta   cggaggacgc   tggggaaatg   gtgaaggaa
cagaaaaaag   gtcctgccc   ttctggagat   gacaactgag   tggggaaaac
agaccgtgaa   cacaaaacat   caagttccac   acacgctatg   gaatggttat
gaagggaagc   gagaaggggg   cctaggggtg   tctgggaggc   gtctccaagg
aggtgacact   taagccatcc   ccgaaagagg   tgaaagagat   cactttgggg
agagctggag   aacaggattc   taggcggaag   cgatagcata   ggcaaaggcc
cttgggcagg   aaggcgctca   gccttggctg   gagtagaatt   aagtcagagc
caacaggtgg   ggagagacag   agaagtgggc   aggggcaccc   aagttgggat
ttcatttcag   gtgcattgga   gattcttagg   agtgtctctt   gggggtaata

```

ttttatTTTT taaaaaatga ggat (SEQ ID NO: 1202)。

[0132] 通过自动计算分析预测的人GIPR的430氨基酸同种型(同种型X1),具有以下序列(NCBI参考序列XP_005258790):

[0133] MTTSPILQLL LRLSLCGLLL QRAETGSKGQ TAGELYQRWE RYRRECQETL
AAAEPPSVAA GFVLRQCGSD GQWGLWRDHT QCENPEKNEA FLDQRLILER

LQVMYTVGYS LSLATLLLAL LILSLFRRLH CTRNYIHINL FTSFMLRAAA
 ILSRDRLLPR PGPYLGDQAL ALWNQALAAC RTAQIVTQYC VGANYTWLLV
 EGVYLHSLLV LVGGSEEGHF RYLLLLGWGA PALFVIPWVI VRYLYENTQC
 WERNEVKAIW WIIRTPILMT ILINFLIFIR ILGILLSKLR TRQMRCRDYR
 LRLARSTLTL VPLLGVHEVV FAPVTEEQAR GALRFAKLG F EIFLSSFQGF
 LVSVLYCFIN KEVQSEIRRG WHHCLRRSL GEEQRQLPER AFRALPSGSG
 PGEVPTSRGL SSGTLPGPGN EASRELESYC (SEQ ID NO: 1203)

[0134] 且由以下DNA序列编码:

[0135] atgaccacca gcccgattct gcagctgctg ctgcgctga gcctgtgctg
 cctgctgctg cagcgcgcgg aaaccggcag caaaggccag accgcgggcg
 aactgtatca gcgctgggaa cgctatcgcc gcgaatgcca ggaaaccctg
 gcggcggcgg aaccgccgag cgtggcggcg ggctttgtgc tgcgccagtg
 cggcagcgat ggccagtggg gcctgtggcg cgatcatacc cagtgcgaaa
 acccgaaaa aaacgaagcg tttctggatc agcgctgat tctggaacgc
 ctgcaggtga tgtataccgt gggctatagc ctgagcctgg cgaccctgct
 gctggcgcctg ctgattctga gcctgtttcg ccgctgcat tgcaccgca
 actatattca tattaacctg tttaccagct ttatgctgcg cgcggcggcg
 attctgagcc gcgatcgct gctgccgcgc ccgggcccg atctgggca
 tcaggcgcctg gcgctgtgga accaggcgcct ggcggcgtgc cgcaccgcgc
 agattgtgac ccagtattgc gtgggcgcga actataacctg gctgctggtg
 gaaggcgtgt atctgcatag cctgctggtg ctggtggcg gcagcgaaga
 aggccat ttt cgctattatc tgctgctggg ctggggcgcg ccggcgcctgt
 ttgtgattcc gtgggtgatt gtgcgctatc tgtatgaaaa caccagtg
 tgggaacgca acgaagtga agcgatttg tggattatc gcaccccgat
 tctgatgacc attctgatta actttctgat ttttattcgc attctgggca
 ttctgctgag caaactgcgc acccgccaga tgcgctgccg cgattatcgc
 ctgcgctgg cgcgagcac cctgaccctg gtgccgctgc tgggcgtgca
 tgaagtggg tttgcgccgg tgaccgaaga acaggcgcgc ggcgcgctgc
 gctttgcgaa actgggcttt gaaat tttc tgagcagctt tcagggcttt
 ctggtgagcg tgctgtattg ctttattaac aaagaagtgc agagcgaat
 tcgccgcggc tggcatcatt gccgcctgcg ccgcagcctg ggcgaagaac
 agcgcagct gccggaacgc gcgtttcgcg cgctgccgag cggcagcggc
 ccgggcgaag tgccgaccag ccgcggcctg agcagcggca ccctgccggg

cccgggcaac gaagcgagcc gcgaactgga aagctattgc (SEQ ID NO: 1204)。

[0136] 通过可变剪接产生的人GIPR的493氨基酸同种型具有以下序列 (Gremlich等人, Diabetes[糖尿病]44:1202-8(1995年);UniProtKB序列标识符:P48546-2):

[0137] MTTSPILQLL LRLSLCGLLL QRAETGSKGQ TAGELYQRWE RYRRECQETL

| | | | | |
|------------|--------------|------------|------------|------------|
| AAAEPPSGLA | CNGSFDMYVC | WDYAAPNATA | RASCPWYLPW | HHHVAAGFVL |
| RQCGSDGQWG | LWRDHTQCEN | PEKNEAFLDQ | RLILERLQVM | YTVGYSLSLA |
| TLLLALLILS | LFRR LHCTR N | YIHINLFTSF | MLRAAAILSR | DRLLPRPGPY |
| LGDQALALWN | QALAACRTAQ | IVTQYCVGAN | YTWLLVEGVY | LHSLLVLVGG |
| SEEGHFRYYL | LLGWGAPALF | VIPWVIVRYL | YENTQCWERN | EVKAIWWIIR |
| TPILMTILIN | FLIFIRILGI | LLSKLRTRQM | RCRDYRLRLA | RSTLTLVPLL |
| GVHEVVFPV | TEEQARGALR | FAKLGFEIFL | SSFQGFVSV | LYCFINKEVG |
| RDPAAAPALW | RRRG TAPPLS | AIVSQVQSEI | RRGWHHCRLR | RSLGEEQRQL |

PERAFRALPS GSGPGEVPTS RGLSSGTLPG PGNEASRELE SYC (SEQ ID NO: 1205)

[0138] 且由以下DNA序列编码:

[0139] atgaccacca gcccgattct gcagctgctg ctgctgctga gcctgtgctg
cctgctgctg cagcgcgcgg aaaccggcag caaaggccag accgcggggc
aactgtatca gcgctgggaa cgctatcgcc gcgaatgcca ggaaaccctg
gcggcggcgg aaccgcccag cggcctggcg tgcaacggca gctttgatat
gtatgtgtgc tgggattatg cggcgccgaa cgcgaccgcg cgcgcgagct
gcccgtggta tctgccgtgg catcatcatg tggcggcggg ctttgtgctg
cgccagtgcg gcagcgatgg ccagtggggc ctgtggcgcg atcatacca
gtgcgaaaac ccggaaaaaa acgaagcgtt tctggatcag cgctgatc
tggaacgcct gcaggtgatg tataccgtgg gctatagcct gagcctggcg
accctgctgc tggcgtgct gattctgagc ctgtttcgcc gcctgcattg
caccgcgaac tatattcata ttaacctgtt taccagcttt atgctgcgcg
cggcggcgat tctgagccgc gatcgctgc tgccgcgcc gggcccgtat
ctgggcgatc aggcgctggc gctgtggaac caggcgtgg cggcgtgccg
caccgcgcag attgtgacce agtattgcgt gggcgcgaac tatacctggc
tgctggtgga aggcgtgtat ctgcatagcc tgctggtgct ggtgggcggc

```

agcgaagaag gccatthttcg ctattatctg ctgctgggct ggggcgcgcc
ggcgctgtht gtgattccgt gggtgattgt gcgctatctg tatgaaaaca
cccagtgtg ggaacgcaac gaagtgaaag cgatttggtg gattattcgc
accccgattc tgatgaccat tctgattaac thtctgattt ttattcgcatt
tctgggcatt ctgctgagca aactgcgcac ccgccagatg cgctgccgcg
attatcgctt gcgcctggcg cgcagcacc tgaccctggt gccgctgctg
ggcgctgcat aagtgggtt tgcccggtg accgaagaac aggcgcgcgg
cgcgctgcgc thtgcgaaac tgggctttga aaththtctg agcagctthc
aggctthtct ggtgagcgtg ctgtattgct ttattaacaa agaagtgggc
cgcgatccgg cggcgcgccc ggcgctgtgg ccgcccgcg gcaccgcgcc
gccgctgagc gcgattgtga gccagggtgca gagcgaaatt ccgccggctt
ggcatcattg ccgcctgcgc cgcagcctgg gcgaagaaca gcgccagctg
ccggaacgcg cgtthcgcgc gctgccgagc ggcagcggcc cgggcgaagt
gccgaccagc cgcggcctga gcagcggcac cctgccgggc ccgggcaacg

```

aagcgagccg cgaactggaa agctattgct aa (SEQ ID NO: 1206)

[0140] 鼠GIPR的460氨基酸序列为(NCBI参考序列:NP_001074284;uniprotKB/Swiss Prot Q0P543-1);参见Vassilatis等人,PNAS USA2003,100:4903-4908。

[0141] MPLRLLLLLLL WLWGLQWAET DSEGQTTTGE LYQRWEHYGQ ECQKMLETTE
PPSGLACNGS FDMYACWNYT AANTTARVSC PWYLPWFRQV SAGFVFRQCG
SDGQWGSWRD HTQCENPEKN GAFQDQTLIL ERLQIMYTVG YSLSLTLLLL
ALLILSLFRR LHCTRNYIHM NLFTSFMLRA AAILTRDQLL PPLGPYTGdq
APTPWNQALA ACRTAQIMTQ YCVGANyTWL LVEGVYLHHL LVIVGRSEKG
HFRcyLLLGW GAPALFVIPW VIVRYLRENT QCWERNEVKA IWwiIRTPIL
ITILINFLIF IRILGILVSK LRTRQMRCPD YRLRLARSTL TLVPLLGVHE
VVFAPVTEEQ VEGSLRFAKL AFEIFLSSFQ GFLVSVLYCFINKEVQSEIRQ
GWRHRRLRLS LQEQRPRPHQ ELAPRAVPLS SACREAAVGN ALPSGMLHVP
GDEVLESYC (SEQ ID NO: 1207)

[0142] 并由DNA序列编码(NCBI参考序列:NM_001080815):

[0143] atgccgctgc gcctgctgct gctgctgctg tggctgtggg gcctgcagtg
ggcgaaacc gatagcgaag gccagaccac caccggcgaa ctgtatcagc
gctgggaaca ttatggccag gaatgccaga aaatgctgga aaccaccgaa

```

ccgccgagcg gcctggcgtg caacggcagc tttgatatgt atgcggtgctg
gaactatacc gcggcgaaca ccaccgcgcg cgtgagctgc ccgtggtatc
tgccgtgggt tcgccagggt agcgcgggct ttgtgtttcg ccagtgcggc
agcgatggcc agtggggcag ctggcgcgat cataccagt gcgaaaaccc
ggaaaaaac ggcgcgtttc aggatcagac cctgattctg gaacgcctgc
agattatgta taccgtgggc tatagcctga gcctgaccac cctgctgctg
gcgctgctga ttctgagcct gtttcgcccgc ctgcattgca cccgcaacta
tattcatatg aacctgttta ccagctttat gctgcgcgcg gcggcgattc
tgaccgcga tcagctgctg ccgccgctgg gcccgatac cggcgatcag
gcgccgacc cgtggaacca ggcgctggcg gcgtgccgca ccgcgcagat
tatgaccag tattgcgtgg gcgcgaacta tacctggctg ctggtggaag
gcgtgtatct gcatcatctg ctggtgattg tgggccgcag cgaaaaggc
cattttcgct gctatctgct gctgggctgg ggcgcgccgg cgctgtttgt
gattccgtgg gtgattgtgc gctatctgcg cgaaaacacc cagtgctggg
aacgcaacga agtgaaagcg atttgggtga ttattcgcac cccgattctg
attaccattc tgattaactt tctgattttt attcgattc tgggcattct
ggtgagcaaa ctgcgcaccc gccagatgcg ctgcccgat tatcgctgc
gcctggcgcg cagcaccctg accctggtgc cgctgctggg cgtgcatgaa
gtggtgtttg cgccggtgac cgaagaacag gtggaaggca gcctgcgctt
tgcgaaactg gcgtttgaaa tttttctgag cagctttcag ggctttctgg
tgagcgtgct gtattgcttt attaacaag aagtgcagag cgaaattcgc
cagggctggc gccatcgccg cctgcgcctg agcctgcagg aacagcgcgc
gcgccgcat caggaactgg cgccgcgcgc ggtgccgctg agcagcgcgt
gccgcgaagc ggcggtgggc aacgcgctgc cgagcggcat gctgcatgtg

```

ccggcgatg aagtgctgga aagctattgc taa (SEQ ID NO: 1208)

[0144] 通过可变剪接产生的鼠GIPR的230氨基酸同种型具有以下序列 (Gremlich等人, Genome Res [基因组研究], 14:2121-2127 (2004); NCBI参考序列: AAI20674):

```

[0145] MPLRLLLLLLL WLWGLQWAET DSEGQTTTGE LYQRWEHYGQ ECQKMLETTE
PPSGLACNGS FDMYACWNYT AANTTARVSC PWYLPWFRQV SAGFVFRQCG
SDGQWGSWRD HTQCENPEKN GAFQDQTLIL ERLQIMYTVG YSLSLTLLLL
ALLILSLFRR LHCTRNYIHM NLFTSFMLRA AAILTRDQLL PPLGPYTGDO

```

APTPWNQVLH RLLPGGKTF PIYFRTFPHH (SEQ ID NO: 1209)

[0146] 且由以下DNA序列编码:

```

[0147] atgccgctgc gcctgctgct gctgctgctg tggctgtggg gcctgcagtg

```

```

ggcggaacc gatagcgaag gccagaccac caccggcgaa ctgtatcagc
gctgggaaca ttatggccag gaatgccaga aaatgctgga aaccaccgaa
ccgccgagcg gcctggcgtg caacggcagc ttgatatgt atgcgtgctg
gaactatacc gcggcgaaca ccaccgcgcg cgtgagctgc ccgtggtatc
tgccgtggtt tcgccaggtg agcgcgggct ttgtgtttcg ccagtgcggc
agcgatggcc agtggggcag ctggcgcgat cataccagct gcgaaaaccc
ggaaaaaac ggcgcgtttc aggatcagac cctgattctg gaacgcctgc
agattatgta taccgtgggc tatagcctga gcctgaccac cctgctgctg
gcgctgctga ttctgagcct gtttcgcgcg ctgcattgca cccgcaacta
tattcatatg aacctgttta ccagctttat gctgcgcgcg gcggcgattc
tgaccgcgga tcagctgctg ccgccgctgg gcccgatac cggcgatcag
gcgccgacc cgtggaacca ggtgctgcat cgctgctgc cgggcggcac
caaaccttt ccgatttatt ttgcacctt tccgcatcat taa (SEQ ID NO: 1210)。

```

[0148] 如本文中所陈述,术语“GIPR多肽”涵盖天然存在的GIPR多肽序列,例如人氨基酸序列SEQ ID NO:1201、1203或1205。然而,术语“GIPR多肽”还涵盖包含一个氨基酸序列的多肽,该氨基酸序列与天然存在GIPR多肽序列的氨基酸序列(例如SEQ ID NO:1201、1203或1205)相差一个或多个氨基酸,使得该序列与SEQ ID NO:1201、1203或1205具有至少85%同一性。GIPR多肽可以通过引入一个或多个保守或非保守氨基酸取代,并在GIPR多肽的特定位置使用天然或非天然存在的氨基酸来产生。

[0149] “保守氨基酸取代”可以涉及天然氨基酸残基(即,在野生型GIPR多肽序列的给定位置中发现的残基)被非天然残基(即,在野生型GIPR多肽序列的给定位置中未发现的残基)取代,使得对在该位置的氨基酸残基的极性 or 电荷具有极小影响或无影响。保守氨基酸取代还涵盖典型地通过化学肽合成而非通过在生物系统中合成并入的非天然存在氨基酸残基。这些包括仿真肽及氨基酸部分的其他反向或倒转形式。

[0150] 天然存在残基可基于普通侧链特性而分成数类:

[0151] (1) 疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0152] (2) 中性亲水性:Cys、Ser、Thr;

[0153] (3) 酸性:Asp、Glu;

[0154] (4) 碱性:Asn、Gln、His、Lys、Arg;

[0155] (5) 影响链取向的残基:Gly、Pro;以及

[0156] (6) 芳族:Trp、Tyr、Phe。

[0157] 还可使用例如Creighton (1984) PROTEINS: STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES [蛋白质:结构和分子特性] (第2版,1993), W.H. 弗里曼公司 (W.H. Freeman and Company) 中所描述的原理来配制其他组氨酸。在一些情况下,其可适用于基于此类特征中的两种或更多种来进一步表征取代(例如,在适当情形下,利用例如Thr残基的“小极性”残基的取代可表示高度保守取代)。

[0158] 保守取代可以涉及以这些类别之一的成员交换同一类别的另一成员。非保守取代可以涉及以这些类别之一的成员交换另一类别的成员。

[0159] 与以上所描述的组的那些氨基酸残基具有已知类似生理化学特性的合成罕见或经修饰氨基酸残基可用作序列中的特定氨基酸残基的“保守”取代物。例如,D-Arg残基可充当典型L-Arg残基的取代物。还可以是如下情况:可就以上所描述的类别中的两种或更多种来描述特定取代(例如,用小且疏水性残基取代意指一个氨基酸被在上述种类中的两类或本领域中已知与满足这两个定义的残基具有类似物理化学特性的其他合成残基、稀少残基或经修饰的残基中所见的一个或多个残基取代)。

[0160] 编码本文中所提供的GIPR多肽的核酸序列,包括SEQ ID NO:1201、1203或1205的简并序列及编码SEQ ID NO:1201、1203或1205的多肽变体的序列,形成本披露的其他方面。

[0161] 为了表达本文中所提供的GIPR核酸序列,可将适当编码序列,例如SEQ ID NO:1201、1203或1205克隆至适合载体中,且在引入适合宿主中之后,可根据本领域中已知的标准克隆及表达技术来表达该序列以产生编码多肽(例如,如Sambrook,J.,Fritsh,E.F.及Maniatis,T.Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册]第2版,Cold Spring Harbor Laboratory[冷泉港实验室],冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press),冷泉港,纽约,1989中所描述)。本发明还是关于包含根据本发明的核酸序列的此类载体。

[0162] “载体”是指如下递送媒介:(a)促进多肽编码核酸序列的表达;(b)促进由其产生多肽;(c)促进用其对靶细胞进行转染/转化;(d)促进核酸序列的复制;(e)促进核酸的稳定性;(f)促进核酸和/或经转化/转染细胞的检测;和/或(g)在其他方面赋予多肽编码核酸以有利生物学和/或生理化学功能。载体可以是任何适合的载体,包括染色体、非染色体及合成核酸载体(包括一组适合表达控制元件的核酸序列)。此类载体的实例包括SV40衍生物、细菌质体、噬菌体DNA、杆状病毒、酵母质体、来源于质体与噬菌体DNA的组的载体、及病毒核酸(RNA或DNA)载体。

[0163] 可设计重组表达载体以在原核细胞(例如大肠杆菌)或真核细胞(例如昆虫细胞,使用杆状病毒表达载体、酵母细胞或哺乳动物细胞)中表达GIPR蛋白。在一个实施例中,该宿主细胞是哺乳动物非人类宿主细胞。代表性宿主细胞包括典型地用于克隆及表达的那些宿主,包括大肠杆菌菌株TOP10F'、TOP10、DH10B、DH5a、HB101、W3110、BL21(DE3)及BL21(DE3)pLysS、BLUESCRIPT(Stratagene)、哺乳动物细胞系CHO、CHO-K1、HEK293、293-EBNApIN载体(VanHeeke及Schuster,J.Biol.Chem.[生物化学杂志]264:5503-5509(1989);pET载体(Novagen,麦迪逊市威斯康星州)。可替代地,可在体外转录并翻译重组表达载体,例如使用T7启动子调节序列及T7聚合酶及体外翻译系统。优选地,该载体在含有编码该多肽的核酸序列的克隆位点上游包含启动子。可开关的启动子的实例包括lac启动子、T7启动子、trc启动子、tac启动子及trp启动子。

[0164] 因而,本文中提供包含编码GIPR的核酸序列的载体,这些载体有助于重组GIPR的表达。在各种实施例中,这些载体包含调节GIPR的表达的可操作地连接的核苷酸序列。载体可以包含或缔合任何适合的启动子、增强子和其他促进表达的元件。此类元件的实例包括强表达启动子(例如人类CMV IE启动子/增强子、RSV启动子、SV40启动子、SL3-3启动子、MMTV启动子或HIV LTR启动子、EF1 α 启动子、CAG启动子)、有效聚(A)终止序列、大肠杆菌中的质体产物的复制起点、作为可选择标记物的抗生素抗性基因和/或适宜克隆位点(例如聚接头)。载体还可以包含与组成型启动子相反的诱导型启动子,例如CMV IE。在一个方面中,

提供一种核酸,其包含编码GIPR多肽的序列,该序列与可促进该序列在例如肝脏或胰脏组织的代谢相关组织中表达的组织特异性启动子可操作地连接。

[0165] 在本披露的另一个方面中,提供包含本文中所披露的GIPR核酸及载体的宿主细胞。在各种实施例中,将载体或核酸整合至宿主细胞基因组中,而在其他实施例中,该载体或核酸在染色体外。

[0166] 提供包含此种核酸、载体或者其中任一者或两者的组合的重组细胞,例如酵母、细菌(例如大肠杆菌)及哺乳动物细胞(例如永生生化哺乳动物细胞)。在各种实施例中,提供包含例如质体、粘质体、噬菌体质体或线性表达元件的非整合核酸的细胞,其包含编码GIPR多肽的表达的序列。

[0167] 可通过转化或通过转染将包含编码本文中所提供的GIPR多肽的核酸序列的载体引入宿主细胞中。用表达载体对细胞进行转化的方法是众所周知的。

[0168] GIPR编码核酸可位于和/或经由病毒载体递送至宿主细胞或宿主动物中。任何适合的病毒载体均可用于此能力。病毒载体可以包含单独或与一种或多种病毒蛋白质组合的许多病毒多核苷酸,由此促进本发明核酸在所要宿主细胞中的递送、复制和/或表达。病毒载体可以是包含全部或部分病毒基因组的多核苷酸、病毒蛋白质/核酸结合物、病毒样粒子(VLP)或包含病毒核酸及GIPR多肽编码核酸的完整病毒粒子。病毒粒子病毒载体可以包含野生型病毒粒子或经修饰病毒粒子。病毒载体可以是需要存在另一载体或野生型病毒以进行复制和/或表达的载体(例如,病毒载体可以是辅助病毒依赖性病毒),例如腺病毒载体扩增子。典型地,此类病毒载体由野生型病毒粒子或在其蛋白质和/或核酸内含物中经修饰以增加转基因容量或辅助核酸的转染和/或表达的病毒粒子组成(此类载体的实例包括疱疹病毒/AAV扩增子)。典型地,病毒载体类似于和/或来源于正常情况下会感染人类的病毒。就此而言,适合的病毒载体粒子包括例如腺病毒载体粒子(包括属于或来源于腺病毒科病毒的任何病毒)、腺相关病毒载体粒子(AAV载体粒子)或其他细小病毒及细小病毒载体粒子、乳突病毒载体粒子、黄病毒载体、 α 病毒载体、疱疹病毒载体、痘病毒载体、逆转录病毒载体,包括慢病毒载体。

[0169] 可使用标准蛋白质纯化方法来分离如本文中所描述加以表达的GIPR多肽。可自GIPR多肽在天然情况下表达于其中的细胞中将其分离,或可自已经工程改造以表达GIPR的细胞(例如在天然情况下不表达GIPR的细胞)中将其分离。

[0170] 可用于分离GIPR多肽的蛋白质纯化方法以及相关物质及试剂在本领域中是已知的。可能适用于分离GIPR多肽的其他纯化方法可见于参考文献中,例如Bootcov MR,1997, Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]94:11514-9,Fairlie WD,2000, Gene[基因]254:67-76。

[0171] 本文中提供结合GIPR的拮抗性抗原结合蛋白,包括人GIPR(hGIPR)。在一个实施例中,人GIPR因而具有如SEQ ID NO:1201中所阐述的序列。在另一个实施例中,人GIPR因而具有如SEQ ID NO:1203中所阐述的序列。在另一个实施例中,人GIPR因而具有如SEQ ID NO:1205中所阐述的序列。

[0172] 所提供的抗原结合蛋白是如本文中所描述的一个或多个互补决定区(CDR)嵌埋和/或连接于其中的多肽。在一些抗原结合蛋白中,CDR嵌埋于“构架”区中,由此确定CDR的方向,从而达成CDR的适当抗原结合特性。本文中所描述的某些抗原结合蛋白是抗体或来源

于抗体。在其他抗原结合蛋白中,CDR序列嵌埋于不同类型的蛋白质支架中。以下进一步描述各种结构。

[0173] 本文中所披露的抗原结合蛋白具有多种效用。例如,这些抗原结合蛋白适用于特异性结合测定、GIPR的亲和力纯化及用于鉴别其他GIPR活性拮抗剂的筛选测定。抗原结合蛋白的其他用途包括例如诊断GIPR相关疾病或病症及用于确定存在或不存在GIPR的筛选测定。鉴于所提供的抗原结合蛋白是拮抗剂,因此GIPR抗原结合蛋白在治疗方法中具有价值,该治疗方法有助于减少体重增加,即使同时保持或增加食物摄入、增加%脂肪量和增加%瘦肉量比、改善葡萄糖耐受、降低胰岛素水平、降低胆固醇和甘油三酯水平。因此,抗原结合蛋白在治疗和预防糖尿病(例如,2型糖尿病)、肥胖症、血脂异常、葡萄糖水平升高或胰岛素水平升高方面具有实用性。

[0174] 提供适用于调节GIPR活性的多种选择性结合剂。这些药剂包括例如含有抗原结合域(例如scFv、结构域抗体及具有抗原结合区的多肽)且特异性结合GIPR多肽、尤其人GIPR的抗原结合蛋白。例如,其中一些药剂在增强GIPR的活性方面有用,并且可以活化与GIPR相关的一种或多种活性。

[0175] 一般而言,所提供的抗原结合蛋白典型地包含一个或多个如本文中所描述的CDR(例如1、2、3、4、5或6个)。在一些情况下,抗原结合蛋白包含(a)多肽结构和(b)一个或多个插入和/或连接到该多肽结构的CDR。该多肽结构可呈现多种不同的形式。例如,其可以是或包含天然存在抗体或其片段或变体的构架,或本质上可以是完全合成的。以下进一步描述各种多肽结构的实例。

[0176] 在某些实施例中,该抗原结合蛋白的多肽结构是抗体或来源于抗体。因此,所提供的某些抗原结合蛋白的实例分别包括但不限于单克隆抗体、双特异性抗体、迷你抗体、结构域抗体(例如Nanobodies®)、合成抗体(在本文中有时称为“抗体模拟物”)、嵌合抗体、人源化抗体、人类抗体、抗体融合物及各自的部分或片段。在一些情况下,抗原结合蛋白是完整抗体的免疫学片段(例如Fab、Fab'、F(ab')₂)。在其他情况下,该抗原结合蛋白是使用来自于本发明抗体的CDR的scFv。

[0177] 如本文提供的抗原结合蛋白特异性结合人GIPR。在具体实施例中,抗原结合蛋白特异性结合人GIPR,该人GIPR包含SEQ ID NO:1201的氨基酸序列或由其组成。在具体实施例中,抗原结合蛋白特异性结合人GIPR,该人GIPR包含SEQ ID NO:1203的氨基酸序列或由其组成。在具体实施例中,抗原结合蛋白特异性结合人GIPR,该人GIPR包含SEQ ID NO:1205的氨基酸序列或由其组成。

[0178] 所提供的抗原结合蛋白是拮抗剂,并且典型地具有下一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或全部八个以下特征:

[0179] (a) 防止或减少GIP与GIPR结合的能力,例如,其中可以通过以下方法测量该水平,例如,放射性或荧光标记的配体结合研究,或通过本文中所描述的方法(例如,cAMP测定或其他功能测定)。在可比条件下,相对于SEQ ID NO:1201、1203或1205的预处理水平,减少可以是至少10%、25%、50%、100%或更多。

[0180] (b) 降低血糖的能力;

[0181] (c) 提高葡萄糖耐受的能力;

[0182] (d) 提高胰岛素敏感性的能力;

- [0183] (e) 减轻体重或减少体重增加的能力;
- [0184] (f) 减少脂肪量或脂肪组织中的炎症的能力;
- [0185] (g) 降低空腹胰岛素水平的能力;
- [0186] (h) 降低循环胆固醇水平的能力;
- [0187] (i) 降低循环甘油三酸酯水平的能力;
- [0188] (j) 降低脂肪肝或降低肝脏中甘油三酸酯水平的能力;
- [0189] (k) 降低AST、ALT和/或ALP水平的能力。
- [0190] 在一个实施例中,GIPR抗原结合蛋白具有一种或多种以下活性:
- [0191] (a) 结合人GIPR,使得 $KD \leq 200nM$ 、 $\leq 150nM$ 、 $\leq 100nM$ 、 $\leq 50nM$ 、 $\leq 10nM$ 、 $\leq 5nM$ 、 $\leq 2nM$ 或 $\leq 1nM$,例如,如经由表面等离子共振或动力学排除测定技术所测量。
- [0192] (b) 在人血清中的半衰期是至少3天。
- [0193] 所提供的一些抗原结合蛋白对GIPR具有至少 $10^4/M \cdot s$ 、至少 $10^5/M \cdot s$ 或至少 $10^6/M \cdot s$ 的缔合速率(k_a),如例如以下描述所测量。所提供的某些抗原结合蛋白具有缓慢解离速率(dissociation rate或off-rate)。例如,一些抗原结合蛋白具有 $1 \times 10^{-2}s^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-3}s^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-4}s^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-5}s^{-1}$ 的 k_d (解离速率)。在某些实施例中,该抗原结合蛋白具有小于25pM、50pM、100pM、500pM、1nM、5nM、10nM、25nM或50nM的 KD (平衡结合亲和力)。
- [0194] 取决于测定,抗原结合蛋白与其靶的结合还可测量为 EC_{50} (当与靶结合时获得半最大反应的抗原结合蛋白的浓度)。本发明的抗GIPR抗原结合蛋白的 EC_{50} 可通过孵育不同浓度的抗原结合蛋白与表达GIPR的细胞来测定。本发明的抗GIPR抗原结合蛋白可具有低于200nM、150nM、125nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM或30nM的 EC_{50} 。
- [0195] IC_{50} (半最大抑制浓度:抗原结合蛋白在抑制特定生物学或生物化学功能方面的有效性的量度)还可用于测量抗GIPR抗原结合蛋白的活性。可使用功能测定来测量 IC_{50} 。例如,这样一种测定可用于表达人GIPR或食蟹猴GIPR的HEK293T细胞中cAMP的定量测定。GIP结合引起GIPR构象变化,刺激G蛋白来活化腺苷酸环化酶,导致从ATP产生cAMP。抗体与GIPR结合防止GIP与GIPR结合,其结果是更少的cAMP。这通过cAMP测定可测量。本发明的抗GIPR抗原结合蛋白具有的 IC_{50} 可小于200nM、150nM、125nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、29nM、28nM、27nM、26nM、25nM、24nM、23nM、22nM、21nM、20nM、19nM、18nM、17nM、16nM、15nM、14nM、13nM、12nM、11nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、或1nM。
- [0196] 在另一个方面中,提供在体外或体内(例如当向人类受试者施用)具有至少一天的半衰期的抗原结合蛋白。在一个实施例中,该抗原结合蛋白具有至少三天的半衰期。在各种其他实施例中,该抗原结合蛋白具有4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50或60天或更久的半衰期。在另一个实施例中,该抗原结合蛋白经衍生化或修饰,使得其与未衍生化或未修饰抗体相比具有更久的半衰期。在另一个实施例中,该抗原结合蛋白含有点突变以增加血清半衰期。以下提供关于此类突变及衍生化形式的进一步详情。
- [0197] 一些所提供的抗原结合蛋白具有典型地与天然存在抗体缔合的结构。这些抗体的结构单元典型地包含一个或多个四聚物,各自由两个一致的多肽链偶对构成,但一些种类的哺乳动物还产生仅具有单一重链的抗体。在一典型抗体中,各配对或偶对包括一个全长“轻”链(在某些实施例中,约25kDa)及一个全长“重”链(在某些实施例中,约50-70kDa)。各个免疫球蛋白链由若干“免疫球蛋白结构域”构成,各免疫球蛋白结构域由大致90至110

个氨基酸组成且表达特有折叠模式。这些结构域为构成抗体多肽的基本单元。各链的氨基末端部分典型地包括负责抗原识别的可变结构域。羧基末端部分在演化上比该链的另一端更保守且称为“恒定区”或“C区”。人类轻链一般分类为 κ 轻链及 λ 轻链,且这些类别各自含有一个可变结构域及一个恒定结构域。重链典型地分类为 μ 链、 δ 链、 γ 链、 α 链或 ϵ 链,且这些类别分别将抗体同种型定义为IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。IgG具有若干亚型,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。IgM亚型包括IgM及IgM2。IgA亚型包括IgA1及IgA2。在人类中,IgA及IgD同种型含有四个重链及四个轻链;IgG及IgE同种型含有两个重链及两个轻链;且IgM同种型含有五个重链及五个轻链。重链C区典型地包含一个或多个可能负责效应功能的结构域。重链恒定区结构域数目将取决于同种型。例如,IgG重链各自含有三个C区结构域,称为CH1、CH2及CH3。所提供的抗体可具有这些同种型及亚型中的任一种。在某些实施例中,GIPR抗体具有IgG1、IgG2或IgG4亚型。贯穿本申请及附图,术语“GIPR抗体”及“抗GIPR抗体”可互换使用。两个术语均是指结合GIPR的抗体。

[0198] 在全长轻链及重链中,可变区及恒定区由具有约十二个或更多个氨基酸的“J”区连接,其中该重链还包括具有约十个以上氨基酸的“D”区。参见例如Fundamental Immunology[基础免疫学],第2版,第7章(Paul,W.编)1989,纽约:雷文出版社(Raven Press)(出于所有目的通过全文引用并入在此)。各轻链/重链配对的可变区典型地形成抗原结合位点。

[0199] 对于本文中所提供的抗体,免疫球蛋白链的可变区一般展现相同总体结构,包含由三个高变区(更通常称为“互补性决定区”或CDR)连接的相对保守的构架区(FR)。典型地通过构架区将来自于以上所提及的各重链/轻链配对的两个链的CDR比对以形成与GIPR上的特定表位特异性结合的结构。自N末端至C末端,天然存在的轻链及重链可变区两者典型地符合这些元件的以下顺序:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。已设计编号系统以便给占据这些结构域中的每一者中的位置的氨基酸分配编号。此编号系统定义于以下文献中:Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫学感兴趣的蛋白质序列](1987及1991,美国国家卫生研究院(NIH),贝塞斯达(Bethesda),马里兰州(Md.));或Chothia及Lesk,1987,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]196:901-917;Chothia等人,1989,Nature[自然]342:878-883。

[0200] 如以下实例中所描述而制备及鉴别的特定抗体的序列信息汇总于表1中。因而,在一实施例中,抗原结合蛋白为具有如表1的各列中所规定的CDR、可变结构域以及轻链及重链序列的抗体。

[0201] 已对本发明的抗体及其片段的可变轻链、可变重链、轻链、重链、CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3序列指定SEQ ID NO且示于表1中。还已对编码本发明的抗体及其片段的可变轻链、可变重链、轻链、重链、CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3序列的多核苷酸指定SEQ ID NO且示于表2中。可通过SEQ ID NO,但还可通过构建体名称(例如2C2.005)或标识编号(例如iPS:336175)来鉴别本发明的抗原结合蛋白。以下表1-5中所鉴定的抗原结合蛋白可以基于构建体名称分为多个家族。例如,“4B1家族”包括构建体4B1、4B1.010、4B1.011、4B1.012、4B1.013、4B1.014、4B1.015和4B1.016。

[0202] 表3中描绘本文中所提供的各种轻链及重链可变区。这些可变区中的每一者可衔接至重链或轻链恒定区以分别形成完整抗体重链及轻链。此外,如此产生的重链及轻链序

列中的每一者可组合以形成完整抗体结构。

[0203]

表 1. 氨基酸 SEQ ID NO.

| 构建体 | VL | VH | LC | HC | CDRL1 | CDRL2 | CDRL3 | CDRH1 | CDRH2 | CDRH3 |
|----------|-----|-----|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 2G10.303 | 723 | 724 | 963 | 964 | 4 | 5 | 6 | 364 | 365 | 366 |
| 2G10.304 | 727 | 728 | 967 | 968 | 10 | 11 | 12 | 370 | 371 | 372 |
| 2G10.323 | 731 | 732 | 971 | 972 | 16 | 17 | 18 | 376 | 377 | 378 |
| 2G10.309 | 735 | 736 | 975 | 976 | 22 | 23 | 24 | 382 | 383 | 384 |
| 2G10.316 | 739 | 740 | 979 | 980 | 28 | 29 | 30 | 388 | 389 | 390 |
| 2G10.604 | 743 | 744 | 983 | 984 | 34 | 35 | 36 | 394 | 395 | 396 |
| 2G10.609 | 747 | 748 | 987 | 988 | 40 | 41 | 42 | 400 | 401 | 402 |
| 2G10.603 | 751 | 752 | 991 | 992 | 46 | 47 | 48 | 406 | 407 | 408 |
| 2G10.318 | 755 | 756 | 995 | 996 | 52 | 53 | 54 | 412 | 413 | 414 |
| 2G10.324 | 759 | 760 | 999 | 1000 | 58 | 59 | 60 | 418 | 419 | 420 |
| 2G10.322 | 763 | 764 | 1003 | 1004 | 64 | 65 | 66 | 424 | 425 | 426 |
| 2G10.315 | 767 | 768 | 1007 | 1008 | 70 | 71 | 72 | 430 | 431 | 432 |
| 2G10.331 | 771 | 772 | 1011 | 1012 | 76 | 77 | 78 | 436 | 437 | 438 |
| 2G10.320 | 775 | 776 | 1015 | 1016 | 82 | 83 | 84 | 442 | 443 | 444 |
| 2G10.328 | 779 | 780 | 1019 | 1020 | 88 | 89 | 90 | 448 | 449 | 450 |
| 2G10.333 | 783 | 784 | 1023 | 1024 | 94 | 95 | 96 | 454 | 455 | 456 |
| 2G10.301 | 787 | 788 | 1027 | 1028 | 100 | 101 | 102 | 460 | 461 | 462 |
| 2G10.601 | 791 | 792 | 1031 | 1032 | 106 | 107 | 108 | 466 | 467 | 468 |
| 2G10.326 | 795 | 796 | 1035 | 1036 | 112 | 113 | 114 | 472 | 473 | 474 |
| 2G10.308 | 799 | 800 | 1039 | 1040 | 118 | 119 | 120 | 478 | 479 | 480 |
| 2G10.608 | 803 | 804 | 1043 | 1044 | 124 | 125 | 126 | 484 | 485 | 486 |
| 2G10.336 | 807 | 808 | 1047 | 1048 | 130 | 131 | 132 | 490 | 491 | 492 |
| 2G10.344 | 811 | 812 | 1051 | 1052 | 136 | 137 | 138 | 496 | 497 | 498 |

[0204]

| | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 2G10.310 | 815 | 816 | 1055 | 1056 | 142 | 143 | 144 | 502 | 503 | 504 |
| 2G10.610 | 819 | 820 | 1059 | 1060 | 148 | 149 | 150 | 508 | 509 | 510 |
| 2G10.312 | 823 | 824 | 1063 | 1064 | 154 | 155 | 156 | 514 | 515 | 516 |
| 2G10.329 | 827 | 828 | 1067 | 1068 | 160 | 161 | 162 | 520 | 521 | 522 |
| 2G10.327 | 831 | 832 | 1071 | 1072 | 166 | 167 | 168 | 526 | 527 | 528 |
| 2G10.338 | 835 | 836 | 1075 | 1076 | 172 | 173 | 174 | 532 | 533 | 534 |
| 2G10.314 | 839 | 840 | 1079 | 1080 | 178 | 179 | 180 | 538 | 539 | 540 |
| 2G10.337 | 843 | 844 | 1083 | 1084 | 184 | 185 | 186 | 544 | 545 | 546 |
| 2G10.341 | 847 | 848 | 1087 | 1088 | 190 | 191 | 192 | 550 | 551 | 552 |
| 2G10.302 | 851 | 852 | 1091 | 1092 | 196 | 197 | 198 | 556 | 557 | 558 |
| 2G10.602 | 855 | 856 | 1095 | 1096 | 202 | 203 | 204 | 562 | 563 | 564 |
| 2G10.325 | 859 | 860 | 1099 | 1100 | 208 | 209 | 210 | 568 | 569 | 570 |
| 2G10.343 | 863 | 864 | 1103 | 1104 | 214 | 215 | 216 | 574 | 575 | 576 |
| 2G10.313 | 867 | 868 | 1107 | 1108 | 220 | 221 | 222 | 580 | 581 | 582 |
| 2G10.317 | 871 | 872 | 1111 | 1112 | 226 | 227 | 228 | 586 | 587 | 588 |
| 2G10.311 | 875 | 876 | 1115 | 1116 | 232 | 233 | 234 | 592 | 593 | 594 |
| 2G10.306 | 879 | 880 | 1119 | 1120 | 238 | 239 | 240 | 598 | 599 | 600 |
| 2G10.606 | 883 | 884 | 1123 | 1124 | 244 | 245 | 246 | 604 | 605 | 606 |
| 2G10.347 | 887 | 888 | 1127 | 1128 | 250 | 251 | 252 | 610 | 611 | 612 |
| 2G10.348 | 891 | 892 | 1131 | 1132 | 256 | 257 | 258 | 616 | 617 | 618 |
| 2G10.346 | 895 | 896 | 1135 | 1136 | 262 | 263 | 264 | 622 | 623 | 624 |
| 2G10.647 | 899 | 900 | 1139 | 1140 | 268 | 269 | 270 | 628 | 629 | 630 |
| 2G10.649 | 903 | 904 | 1143 | 1144 | 274 | 275 | 276 | 634 | 635 | 636 |
| 2G10.305 | 907 | 908 | 1147 | 1148 | 280 | 281 | 282 | 640 | 641 | 642 |
| 2G10.605 | 911 | 912 | 1151 | 1152 | 286 | 287 | 288 | 646 | 647 | 648 |

[0205]

| | | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 2G10.340 | 915 | 916 | 1155 | 1156 | 292 | 293 | 294 | 652 | 653 | 654 |
| 2G10.334 | 919 | 920 | 1159 | 1160 | 298 | 299 | 300 | 658 | 659 | 660 |
| 2G10.339 | 923 | 924 | 1163 | 1164 | 304 | 305 | 306 | 664 | 665 | 666 |
| 2G10.307 | 927 | 928 | 1167 | 1168 | 310 | 311 | 312 | 670 | 671 | 672 |
| 2G10.607 | 931 | 932 | 1171 | 1172 | 316 | 317 | 318 | 676 | 677 | 678 |
| 2G10.321 | 935 | 936 | 1175 | 1176 | 322 | 323 | 324 | 682 | 683 | 684 |
| 2G10.342 | 939 | 940 | 1179 | 1180 | 328 | 329 | 330 | 688 | 689 | 690 |
| 2G10.319 | 943 | 944 | 1183 | 1184 | 334 | 335 | 336 | 694 | 695 | 696 |
| 2G10.332 | 947 | 948 | 1187 | 1188 | 340 | 341 | 342 | 700 | 701 | 702 |
| 2G10.345 | 951 | 952 | 1191 | 1192 | 346 | 347 | 348 | 706 | 707 | 708 |
| 2G10.335 | 955 | 956 | 1195 | 1196 | 352 | 353 | 354 | 712 | 713 | 714 |
| 2G10.330 | 959 | 960 | 1199 | 1200 | 358 | 359 | 360 | 718 | 719 | 720 |
| IPS:529381 | 1286 | 1287 | 1288 | 1289 | 1290 | 1291 | 1292 | 1293 | 1294 | 1295 |
| IPS:529382 | 1296 | 1297 | 1298 | 1299 | 1300 | 1301 | 1302 | 1303 | 1304 | 1305 |
| IPS:529397 | 1306 | 1307 | 1308 | 1309 | 1310 | 1311 | 1312 | 1313 | 1314 | 1315 |
| IPS:529399 | 1316 | 1317 | 1318 | 1319 | 1320 | 1321 | 1322 | 1323 | 1324 | 1325 |
| IPS:529400 | 1326 | 1327 | 1328 | 1329 | 1330 | 1331 | 1332 | 1333 | 1334 | 1335 |
| IPS:529403 | 1336 | 1337 | 1338 | 1339 | 1340 | 1341 | 1342 | 1343 | 1344 | 1345 |
| IPS:529404 | 1346 | 1347 | 1348 | 1349 | 1350 | 1351 | 1352 | 1353 | 1354 | 1355 |
| IPS:529405 | 1356 | 1357 | 1358 | 1359 | 1360 | 1351 | 1352 | 1353 | 1354 | 1355 |

[0206]

表 2.核酸 SEQ ID NOS.

| 构建体 | VL | VH | LC | HC | CDRL1 | CDRL2 | CDRL3 | CDRH1 | CDRH2 | CDRH3 |
|----------|-----|-----|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 2G10.303 | 721 | 722 | 961 | 962 | 1 | 2 | 3 | 361 | 362 | 363 |
| 2G10.304 | 725 | 726 | 965 | 966 | 7 | 8 | 9 | 367 | 368 | 369 |
| 2G10.323 | 729 | 730 | 969 | 970 | 13 | 14 | 15 | 373 | 374 | 375 |
| 2G10.309 | 733 | 734 | 973 | 974 | 19 | 20 | 21 | 379 | 380 | 381 |
| 2G10.316 | 737 | 738 | 977 | 978 | 25 | 26 | 27 | 385 | 386 | 387 |
| 2G10.604 | 741 | 742 | 981 | 982 | 31 | 32 | 33 | 391 | 392 | 393 |
| 2G10.609 | 745 | 746 | 985 | 986 | 37 | 38 | 39 | 397 | 398 | 399 |
| 2G10.603 | 749 | 750 | 989 | 990 | 43 | 44 | 45 | 403 | 404 | 405 |
| 2G10.318 | 753 | 754 | 993 | 994 | 49 | 50 | 51 | 409 | 410 | 411 |
| 2G10.324 | 757 | 758 | 997 | 998 | 55 | 56 | 57 | 415 | 416 | 417 |
| 2G10.322 | 761 | 762 | 1001 | 1002 | 61 | 62 | 63 | 421 | 422 | 423 |
| 2G10.315 | 765 | 766 | 1005 | 1006 | 67 | 68 | 69 | 427 | 428 | 429 |
| 2G10.331 | 769 | 770 | 1009 | 1010 | 73 | 74 | 75 | 433 | 434 | 435 |
| 2G10.320 | 773 | 774 | 1013 | 1014 | 79 | 80 | 81 | 439 | 440 | 441 |
| 2G10.328 | 777 | 778 | 1017 | 1018 | 85 | 86 | 87 | 445 | 446 | 447 |
| 2G10.333 | 781 | 782 | 1021 | 1022 | 91 | 92 | 93 | 451 | 452 | 453 |
| 2G10.301 | 785 | 786 | 1025 | 1026 | 97 | 98 | 99 | 457 | 458 | 459 |
| 2G10.601 | 789 | 790 | 1029 | 1030 | 103 | 104 | 105 | 463 | 464 | 465 |
| 2G10.326 | 793 | 794 | 1033 | 1034 | 109 | 110 | 111 | 469 | 470 | 471 |
| 2G10.308 | 797 | 798 | 1037 | 1038 | 115 | 116 | 117 | 475 | 476 | 477 |
| 2G10.608 | 801 | 802 | 1041 | 1042 | 121 | 122 | 123 | 481 | 482 | 483 |
| 2G10.336 | 805 | 806 | 1045 | 1046 | 127 | 128 | 129 | 487 | 488 | 489 |
| 2G10.344 | 809 | 810 | 1049 | 1050 | 133 | 134 | 135 | 493 | 494 | 495 |

[0207]

| | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 2G10.310 | 813 | 814 | 1053 | 1054 | 139 | 140 | 141 | 499 | 500 | 501 |
| 2G10.610 | 817 | 818 | 1057 | 1058 | 145 | 146 | 147 | 505 | 506 | 507 |
| 2G10.312 | 821 | 822 | 1061 | 1062 | 151 | 152 | 153 | 511 | 512 | 513 |
| 2G10.329 | 825 | 826 | 1065 | 1066 | 157 | 158 | 159 | 517 | 518 | 519 |
| 2G10.327 | 829 | 830 | 1069 | 1070 | 163 | 164 | 165 | 523 | 524 | 525 |
| 2G10.338 | 833 | 834 | 1073 | 1074 | 169 | 170 | 171 | 529 | 530 | 531 |
| 2G10.314 | 837 | 838 | 1077 | 1078 | 175 | 176 | 177 | 535 | 536 | 537 |
| 2G10.337 | 841 | 842 | 1081 | 1082 | 181 | 182 | 183 | 541 | 542 | 543 |
| 2G10.341 | 845 | 846 | 1085 | 1086 | 187 | 188 | 189 | 547 | 548 | 549 |
| 2G10.302 | 849 | 850 | 1089 | 1090 | 193 | 194 | 195 | 553 | 554 | 555 |
| 2G10.602 | 853 | 854 | 1093 | 1094 | 199 | 200 | 201 | 559 | 560 | 561 |
| 2G10.325 | 857 | 858 | 1097 | 1098 | 205 | 206 | 207 | 565 | 566 | 567 |
| 2G10.343 | 861 | 862 | 1101 | 1102 | 211 | 212 | 213 | 571 | 572 | 573 |
| 2G10.313 | 865 | 866 | 1105 | 1106 | 217 | 218 | 219 | 577 | 578 | 579 |
| 2G10.317 | 869 | 870 | 1109 | 1110 | 223 | 224 | 225 | 583 | 584 | 585 |
| 2G10.311 | 873 | 874 | 1113 | 1114 | 229 | 230 | 231 | 589 | 590 | 591 |
| 2G10.306 | 877 | 878 | 1117 | 1118 | 235 | 236 | 237 | 595 | 596 | 597 |
| 2G10.606 | 881 | 882 | 1121 | 1122 | 241 | 242 | 243 | 601 | 602 | 603 |
| 2G10.347 | 885 | 886 | 1125 | 1126 | 247 | 248 | 249 | 607 | 608 | 609 |
| 2G10.348 | 889 | 890 | 1129 | 1130 | 253 | 254 | 255 | 613 | 614 | 615 |
| 2G10.346 | 893 | 894 | 1133 | 1134 | 259 | 260 | 261 | 619 | 620 | 621 |
| 2G10.647 | 897 | 898 | 1137 | 1138 | 265 | 266 | 267 | 625 | 626 | 627 |
| 2G10.649 | 901 | 902 | 1141 | 1142 | 271 | 272 | 273 | 631 | 632 | 633 |
| 2G10.305 | 905 | 906 | 1145 | 1146 | 277 | 278 | 279 | 637 | 638 | 639 |
| 2G10.605 | 909 | 910 | 1149 | 1150 | 283 | 284 | 285 | 643 | 644 | 645 |

[0208]

| | | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 2G10.340 | 913 | 914 | 1153 | 1154 | 289 | 290 | 291 | 649 | 650 | 651 |
| 2G10.334 | 917 | 918 | 1157 | 1158 | 295 | 296 | 297 | 655 | 656 | 657 |
| 2G10.339 | 921 | 922 | 1161 | 1162 | 301 | 302 | 303 | 661 | 662 | 663 |
| 2G10.307 | 925 | 926 | 1165 | 1166 | 307 | 308 | 309 | 667 | 668 | 669 |
| 2G10.607 | 929 | 930 | 1169 | 1170 | 313 | 314 | 315 | 673 | 674 | 675 |
| 2G10.321 | 933 | 934 | 1173 | 1174 | 319 | 320 | 321 | 679 | 680 | 681 |
| 2G10.342 | 937 | 938 | 1177 | 1178 | 325 | 326 | 327 | 685 | 686 | 687 |
| 2G10.319 | 941 | 942 | 1181 | 1182 | 331 | 332 | 333 | 691 | 692 | 693 |
| 2G10.332 | 945 | 946 | 1185 | 1186 | 337 | 338 | 339 | 697 | 698 | 699 |
| 2G10.345 | 949 | 950 | 1189 | 1190 | 343 | 344 | 345 | 703 | 704 | 705 |
| 2G10.335 | 953 | 954 | 1193 | 1194 | 349 | 350 | 351 | 709 | 710 | 711 |
| 2G10.330 | 957 | 958 | 1197 | 1198 | 355 | 356 | 357 | 715 | 716 | 717 |
| IPS:529381 | 1377 | 1378 | 1361 | 1362 | | | | | | |
| IPS:529382 | 1379 | 1380 | 1363 | 1364 | | | | | | |
| IPS:529397 | 1381 | 1382 | 1365 | 1366 | | | | | | |
| IPS:529399 | 1383 | 1384 | 1367 | 1368 | | | | | | |
| IPS:529400 | 1385 | 1386 | 1369 | 1370 | | | | | | |
| IPS:529403 | 1387 | 1388 | 1371 | 1372 | | | | | | |
| IPS:529404 | 1389 | 1390 | 1373 | 1374 | | | | | | |
| IPS:529405 | 1391 | 1392 | 1375 | 1376 | | | | | | |

[0209]

表 3. 示例性可变链区及可变重链区：核酸（“NA”）及氨基酸（“AA”）序列

| Ab | 类型 | LC V-区 | HC V-区 |
|----------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.303 | NA | GAAATAGTGATGACCGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGATAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCCAGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTCCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCCATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGT TAGT |
| | AA | (SEQ ID NO: 721) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYYCQQYQNWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 723) | (SEQ ID NO: 722) QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAADKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVPD YWGGGTLVTVSS (SEQ ID NO: 724) |

[0210]

| | | | |
|----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAAACAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 725)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 726)</p> |
| 2G10.304 | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAITGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQYQNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 727)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPPD YWGQGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 728)</p> |
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAAACAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 727)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 726)</p> |
| 2G10.323 | NA | <p>GAAATAGTGATGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAAACAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 727)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 726)</p> |

[0211]

| | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 730) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVPD YWQQGTLVTYSS |
| | (SEQ ID NO: 729) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVHRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAA TRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYQNWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 731) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGAAGACACTTAGCCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAAGGGCCACTGGTATCCCAAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTTC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGA ACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 733) | (SEQ ID NO: 732) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATA TGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 734) |
| AA | | |
| NA | | |
| 2G10.309 | | |

[0212]

| | | | |
|----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYQNWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 735)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 736)</p> |
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCACCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGA ACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGAGGTCCTGAGACTCCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCACTCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCACCCGTGTC TAGT</p> |
| 2G10.316 | AA | <p>(SEQ ID NO: 737)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYQNWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 739)</p> | <p>(SEQ ID NO: 738)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 740)</p> |

[0213]

| | | | |
|----------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | <p>GAAATAGTGA TGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAAACAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGGTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTC TCACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGCAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |
| 2G10.604 | AA | <p>(SEQ ID NO: 741) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAITGIPARVSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYQNWPLTFGGGKVEIK</p> | <p>(SEQ ID NO: 742) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVPPD YWGQGTLLVTVSS</p> |
| 2G10.609 | NA | <p>(SEQ ID NO: 743) GAAATAGTGA TGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGAAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGGTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTC TCACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 744) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGCAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTTGGAGTGGTCCC</p> |

[0214]

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 746) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVPD YWQQGTLVTYSS |
| | (SEQ ID NO: 745) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAA TRATGIPARVSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYQNWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 747) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCGTGCT GTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGATAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCCAGC CAGGGTCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGA ACTGGCCTC TCACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 749) | (SEQ ID NO: 748) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 750) |
| AA | | |
| NA | | |
| 2G10.603 | | |

[0215]

| | | | |
|----------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARVSGSGSTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYQNNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 751)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLLTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 752)</p> |
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTCTGAGTCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACG CAGGTTCAAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTCA TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAACCTGGCCTT CACTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGAGGTCCTGAGACTCCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATAATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCACTCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCGGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCACCCGTGTC TAGT</p> |
| 2G10.318 | AA | <p>(SEQ ID NO: 753)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVLSHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGSTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYQNNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 755)</p> | <p>(SEQ ID NO: 754)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLLTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 756)</p> |

[0216]

| | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTCTGAGTCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGCATATCAGAACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTATAAATACT ATGCAGACCCCTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |
| 2G10.324 | AA | <p>(SEQ ID NO: 757) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVLSHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAITRAITGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQYQNWPLTFGGGTKVEIK</p> | <p>(SEQ ID NO: 758) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPPD YWGQGLVTYSS</p> |
| 2G10.322 | NA | <p>(SEQ ID NO: 759) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTATGAGTCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGCATATCAGAACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 760) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTATAAATACT ATGCAGACCCCTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC</p> |

[0217]

| | | |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 762) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVPD YWQQGTLVTYSS |
| | (SEQ ID NO: 761) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVMSHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAA TRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYQNWPLTFGGGTKVEIK | (SEQ ID NO: 764) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATA TGGTTTGTGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 766) |
| | (SEQ ID NO: 763) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTCTGACGCACCTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAAGGGCCACTGGTATCCCAAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTTCA TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTTC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGA ACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA | (SEQ ID NO: 765) (SEQ ID NO: 766) |
| | AA | NA |
| | | 2G10.315 |

[0218]

| | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVLTHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYQNWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 767)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVVYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 768)</p> |
| NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGATCTGCACCTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 769)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCACTCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCACCCGTGTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 770)</p> |
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVLHAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYQNWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 771)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVVYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 772)</p> |

2G10.331

[0219]

| | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.328 | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCGAACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGCATATCAGAACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATCTGGCGATTTTGGAGTGATCC CGACTACTGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |
| 2G10.328 | AA | <p>(SEQ ID NO: 773) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAITRAITGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYQNWPLTFGGGTKVEIK</p> | <p>(SEQ ID NO: 774) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVIPDY WGQGTLLVTVSS</p> |
| 2G10.328 | NA | <p>(SEQ ID NO: 775) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCGAACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGCATATCAGAACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 776) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATCTGGCGATTTTGGAGTGATCC CGACTACTGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |

[0220]

| | | | |
|----------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 777) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSEHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYQNWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 778) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVPD YWGQGTLLVTVSS | (SEQ ID NO: 779) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCCGGCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAAGGGCCACTGGTATCCCCAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTTC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGCACTGGCCTCT CACTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 781) |
| 2G10.333 | AA NA | (SEQ ID NO: 780) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTGTATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 782) | |

[0221]

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQYQHWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 783) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 784) |
| NA | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCAGCCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACG CAGGTTCAAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 785) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTCCAGAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCGTCTGACAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCACTCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATCTTGGGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT (SEQ ID NO: 786) |
| AA | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFSLAWYQQ KPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTISL QSEDFAVYYCQYQNWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 787) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 788) |

2C10.301

[0222]

| | | | |
|----------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCAGCCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGGTCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCA CTCTACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAAGCTGGCCTC TCACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCCAGAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCGTCTGACAAATACT ATGCAGACCCCGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATCTTGGGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |
| 2G10.601 | AA | <p>(SEQ ID NO: 789) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFSLAWYQQ KPGQAPRLLIYEAAATRAITGIPARVSGSGTEFTLTIS LQSEDFAVYYCQQYNWPLTFGGGTKVEIK</p> | <p>(SEQ ID NO: 790) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPPD YWGQGLVTYSS</p> |
| 2G10.326 | NA | <p>(SEQ ID NO: 791) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCAGTCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTTCA TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGCAGTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 792) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCCAGAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCGTCTGACAAATACT ATGCAGACCCCGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATCTTGGGATTTTGGAGTGGTCCC</p> |

[0223]

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 793) |
| AA | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVLSHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYQQWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 795) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVPD YWQQGTLVTYSS (SEQ ID NO: 796) |
| NA | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCAGCCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAAGGGCCACTGGTATCCCAAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTTC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGCAGTGGCCTCT CACTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 797) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 798) |
| 2G10.308 | | |

[0224]

| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFSLHAWYQQ KPGQAPRLIYEAAATRAATGIPARVSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYYCQQYQQWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 799)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 800)</p> |
| NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCGTGCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCAGCCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACAGC CAGGGTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACACAGAGTTCA CTCTACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGCAGTGGCCTC TCACTTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 801)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCACCCGTGTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 802)</p> |
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFSLHAWYQQ KPGQAPRLIYEAAATRAATGIPARVSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYYCQQYQQWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 803)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 804)</p> |

2C10.608

[0225]

| | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCAGAGCCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGATATCAGAACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGATGCAAGTATAAATACT ATGCAGACCCCTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATATTGGGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGCCAGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |
| 2G10.336 | AA | <p>(SEQ ID NO: 805) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVQSHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAITRAITGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYQNWPLTFGGGTKVEIK</p> | <p>(SEQ ID NO: 806) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVVDY WGQGTLLVTVSS</p> |
| 2G10.344 | NA | <p>(SEQ ID NO: 807) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCAGAGCCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGATATCAGAACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 808) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGATGCAAGTATAAATACT ATGCAGACCCCTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATATTGGGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGCCAGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |

[0226]

| | | | |
|----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.310 | NA | <p>(SEQ ID NO: 809)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSHLAWYQQ KPGQAPRLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYYCQQYQQWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 811)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTTTACGCACCTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACG CAGGTTCAAGTGCAGTGGTCTGGACAGAGTTTAC TTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAACCTGGCCTCT CACTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 813)</p> | <p>CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTGTCTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 810)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVVDY WGQGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 812)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTACCTTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCAACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTGTGTATTA CTGTGGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTGTCTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 814)</p> |
| AA | | <p>(SEQ ID NO: 809)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSHLAWYQQ KPGQAPRLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYYCQQYQQWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 811)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTTTACGCACCTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACG CAGGTTCAAGTGCAGTGGTCTGGACAGAGTTTAC TTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAACCTGGCCTCT CACTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 813)</p> | <p>CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTGTCTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 810)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVVDY WGQGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 812)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTACCTTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCAACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTGTGTATTA CTGTGGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTGTCTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 814)</p> |

[0227]

| | | | |
|----------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFTHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARVSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYNNWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 815)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 816)</p> |
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCGTGCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCACGCACCTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACAGC CAGGGTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACACAGAGTTCA CTCTACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAACCTGGCCTC TCACTTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATAATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |
| 2010.610 | AA | <p>(SEQ ID NO: 817)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFTHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARVSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYNNWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 819)</p> | <p>(SEQ ID NO: 818)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 820)</p> |

[0228]

| | | | |
|----------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.312 | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGTTTGAACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGATATAACAACCTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACCCCTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |
| 2G10.312 | AA | <p>(SEQ ID NO: 821) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFEHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGTKVEIK</p> | <p>(SEQ ID NO: 822) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPPD YWGQGLVTYSS</p> |
| 2G10.329 | NA | <p>(SEQ ID NO: 823) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGTTGAAACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGATATAACAACCTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 824) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACCCCTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC</p> |

[0229]

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 826) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVPD YWQQGTLVTYSS |
| | (SEQ ID NO: 825) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSV EQHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAA TRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGTKVEIK | (SEQ ID NO: 828) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATA TGGTTTGTGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 830) |
| | (SEQ ID NO: 827) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCGGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCATAGCCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAAGGGCCACTGGTATCCCAAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTCAAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTTC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACCAAGTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA | (SEQ ID NO: 829) NA |
| 2G10.327 | | |

[0230]

| | | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVHSHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYNQWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 831)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 832)</p> |
| NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCATCATCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACG CAGGTTCAAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 833)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATAATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGT TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 834)</p> |
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVHSHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYNQWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 835)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGTLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 836)</p> |

2G10.338

[0231]

| | | | |
|----------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCATAGCCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGATATAACAAGTGGCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTATAAATACT ATGCAGACCCCTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |
| 2G10.314 | AA | <p>(SEQ ID NO: 837) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVHSHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAITRAITGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGTKVEIK</p> | <p>(SEQ ID NO: 838) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPPD YWGQGLVTYSS</p> |
| 2G10.337 | NA | <p>(SEQ ID NO: 839) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCATAGCCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGATATAACCAGTGGCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 840) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTATAAATACT ATGCAGACCCCTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC</p> |

[0232]

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 842) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVPD YWQQGTLVTYSS |
| | (SEQ ID NO: 841) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSDVNLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAA TRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNQWPLTFGGGTKVEIK | (SEQ ID NO: 844) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATA TGGTTTGTGTCGAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 846) |
| | (SEQ ID NO: 834) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGATGTCACCTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCCAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTTC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA | (SEQ ID NO: 845) (SEQ ID NO: 846) |
| | AA | (SEQ ID NO: 845) |
| 2G10.341 | NA | (SEQ ID NO: 845) |

[0233]

| | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSDVHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYNNQWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 847)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDIAIFGVVFPD YWQQGTLVTYSS</p> <p>(SEQ ID NO: 848)</p> |
| NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTITTTGAACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCACCAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAACCTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 849)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATA TGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCACTCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATATTGGGATTTTGGAGTGTITCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCACCCGTGTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 850)</p> |
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFEHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYNNQWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 851)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDIAIFGVVFPD YWQQGTLVTYSS</p> <p>(SEQ ID NO: 852)</p> |

2G10.302

[0234]

| | | | |
|----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTTTGAACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGGTCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCA CTCTACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAACCTGGCCTC TCACTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATATTGGGATTTTGGAGTGTTC CGACTACTGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT |
| 2G10.602 | AA | (SEQ ID NO: 853) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFEHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAITRAITGIPARVSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGKVEIK | (SEQ ID NO: 854) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVFPDY WGQGTLLVTVSS |
| 2G10.325 | NA | (SEQ ID NO: 855) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTTTGAACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTTCA TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA | (SEQ ID NO: 856) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATATTGGGATTTTGGAGTGTTC |

[0235]

| | | | |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT (SEQ ID NO: 857) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFEHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNQWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 858) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVVDY WQQGTLVTSS | 2G10.343 |
| | (SEQ ID NO: 859) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTCTTGGAAACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAAGGGCCACTGGTATCCCAAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTTCA TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTTC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAACCTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 861) | (SEQ ID NO: 860) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATATTGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT (SEQ ID NO: 862) | |

[0236]

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVLEHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYNQWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 863) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDIAIFGVVFPDY WGQGTLLVTYSS (SEQ ID NO: 864) |
| NA | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGATAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACCAAGTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 865) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATA TGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCGGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATATTGGGATTTTGGAGTGTITCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCACCCGTGTC TAGT (SEQ ID NO: 866) |
| AA | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYNQWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 867) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDIAIFGVVFPDY WGQGTLLVTYSS (SEQ ID NO: 868) |

2G10.313

[0237]

| | | | |
|----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTAACCCGGCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTCCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGATATCAGCAGTGGCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATAATTGGGATTTTGGAGTGTITCC CGACTACTGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCC TAGT</p> |
| 2G10.317 | AA | <p>(SEQ ID NO: 869) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAITRAITGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYQQWPLTFGGGKVEIK</p> | <p>(SEQ ID NO: 870) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVFPDY WGQGTLLVTVSS</p> |
| 2G10.311 | NA | <p>(SEQ ID NO: 871) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTAACCGTACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACCAGGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGA GTTTTATTACTGTACAGATATAACAGTGGCTCTC ACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 872) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACAACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTGTATTA CTGTGGAGAGATAATTGGGATTTTGGAGTGTITCC</p> |

[0238]

| | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 874) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDIAIFGVFPDY WGQGLVTVSS |
| | (SEQ ID NO: 873) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNVHLAWYQ QKPGQAPRLLIYQAAATRAITGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNQWPLTFGGGTKVEIK | (SEQ ID NO: 876) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATATTGCGATTTTGGAGTGTATCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCCACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 878) |
| | (SEQ ID NO: 875) GAAATAGTGATGACGCCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTCTGACGCACCTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCCAGC CAGGTTTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTTC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGA ACTGGCCTCT CACTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA | (SEQ ID NO: 877) |
| | AA | |
| 2G10.306 | NA | |

[0239]

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVLTHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARVSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYQNWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 879)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVVYCARDIAIFGVIPDY WQGGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 880)</p> |
| NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTCTGACGCACCTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACAGC CAGGGTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACACAGAGTTCA CTCTACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGA ACTGGCCTC TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 881)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATA TGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATATTGGGATTTTGGAGTGATCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCT TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 882)</p> |
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVLTHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPARVSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQYQNWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 883)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVVYCARDIAIFGVIPDY WQGGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 884)</p> |

2C10.606

[0240]

| | | | |
|----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATGGTCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCC AGGTTCACTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCAC CTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTGCA GTTTATTACTGTGACAGTATAATACTGGCCTCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCAC GGTCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTATAAATACT ATGCAGACCCCTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTATTA CTGTGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGT TAGT</p> |
| 2G10.347 | AA | <p>(SEQ ID NO: 885) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGAAATRAITGIPARFSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYYCQYNNWPLTFGGGTKVEIK</p> | <p>(SEQ ID NO: 886) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPPD YWGQGLVTYSS</p> |
| 2G10.348 | NA | <p>(SEQ ID NO: 887) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATGGTCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCC AGGTTCACTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCAC CTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTGCA GTTTATTACTGTGACAGTATAATACTGGCCTCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 888) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCAC GGTCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTATAAATACT ATGCAGACCCCTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAATCCAAAGAACACCGCTGTATCTGCCAAATG AACAGCTGAGAGCCGAGGACACCGGCTGTATTA CTGTGGAGAGATCAGGCGAATTTTGGAGTGGTCCC</p> |

[0241]

| | | | |
|----------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>(SEQ ID NO: 889) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLIYGAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGTKVEIK</p> | <p>CGATTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCCGTGTC TAGT</p> |
| | AA | <p>(SEQ ID NO: 891) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATGGTCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAAGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAATACTGGCCTCTC ACTTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 890) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDQAIFGVVVPD YWQQGTLVTSS</p> |
| 2G10.346 | NA | <p>(SEQ ID NO: 893) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATGGTCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAAGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAATACTGGCCTCTC ACTTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 892) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCCTCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATA TGGTTTGTGATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCAATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATATTGGGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCCGTGTC TAGT</p> |
| | | <p>(SEQ ID NO: 894) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATGGTCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAAGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAATACTGGCCTCTC ACTTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 894) GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATGGTCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAAGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAATACTGGCCTCTC ACTTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> |

[0242]

| | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLIYGAATRAATGIPARVSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYYCQYNNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 895)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCLAAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIIWFDASDKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDIAIFGVVVDY WGQGTLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 896)</p> |
| AA | <p>GAAATAGTGATGACCGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATGGTGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCC AGGGTCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 897)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATA TGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACCGCTGATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCT TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 898)</p> |
| AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLIYGAATRAATGIPARVSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYYCQYNNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 899)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCLAAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIIWFDASDKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDIAIFGVVVDY YWQGTLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 900)</p> |

2G10.647

[0243]

| | | | |
|----------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.649 | NA | <p>GAAATAGTGATGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATGAAGCAGCCACCAGGCCACTGGTATCCAGCC AGGGTCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTACTGTACAGCATATAAATACTGGCCTCT CACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 901)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTATAAATACT ATGCAGAGCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACCGTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATCAGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGATTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCCTGTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 902)</p> |
| 2G10.305 | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYEAAATRATGIPARVSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYYCQYNNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 903)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDQAIFGVVVPD YWGQGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 904)</p> |
| 2G10.305 | NA | <p>GAAATAGTGATGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACAACGAGCCACCAGGCCACTGGTATCCAGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCAC CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGA GTTTACTGTACAGCATATAAATACTGGCCTCTC ACTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCAAGTATAAATACT ATGCAGAGCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACCGTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC</p> |

[0244]

| | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 906) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAADKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVD YWGQGLVTSS (SEQ ID NO: 908) |
| | (SEQ ID NO: 905) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSDVNVNLAWYQ QKPGQAPRLLIYNAAATRAITGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 907) GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGATGTTAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACAACGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCC AGGTCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 909) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACTTCAAGTAACTATGGCATGCACTG GGTCGCCAGGCTCCAGGGCGAGGGCTGGAGTGG TGGCAGCTATATGGTTTGGATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGAGCCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACCTCAAGAACACCGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 910) |
| AA | NA | |
| | | 2G10.605 |

[0245]

| | | | |
|----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSDVNLAWYQ QKPGQAPRLLIYNAAATRATGIPARVSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQQYNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 911)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLRSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDIAIFGVVDPD YWGQGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 912)</p> |
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCATACGAACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGA GTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTCTC ACTTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACTTCAAGTAACTATGGCATGCACTG GGTCGCCAGGCTCCAGGGCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGGATGCAAGTGATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACCTCCAGAACACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATATTGGGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> |
| 2G10.340 | AA | <p>(SEQ ID NO: 913)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVHTNLAWYQ QKPGQAPRLLIYNAAATRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVVYCCQQYNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 915)</p> | <p>(SEQ ID NO: 914)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLRSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDIAIFGVVDPY WGQGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 916)</p> |

[0246]

| | | | |
|----------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAACTGAACCTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACCAGGCAGCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCAC CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAACCCAGTGGCCTCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAAGTAACTATGGCATGCAC GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAA AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGT TAGT</p> |
| 2G10.334 | AA | <p>(SEQ ID NO: 917) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNINLAWYQ QKPGQAPRLLIYQAAATRAITGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNQWPLTFGGGKVEIK</p> | <p>(SEQ ID NO: 918) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVPPD YWGQGLVTVSS</p> |
| 2G10.339 | NA | <p>(SEQ ID NO: 919) GAAATAGTGATGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAACTGAACCTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACCAGGCAGCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTCAC CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAACCCAGTGGCCTCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>(SEQ ID NO: 920) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACCTTCAAGTAACTATGGCATGCAC GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTGCAAGTATAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAA AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCC</p> |

[0248]

| | | | |
|----------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNQWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 927)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCLAAASGFTFQNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAYGKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDQITFGVVVVD YWGQGTLLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 928)</p> |
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGATAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGGTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACCCAGTGGCCTC TCACCTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACTTCCAGAACTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATA TGGTTTGATGCGTACGGTAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACA ACTCCAGAACACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATCAGACGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCT TAGT</p> |
| 2G10.607 | AA | <p>(SEQ ID NO: 929)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRATGIPARVSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNQWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 931)</p> | <p>(SEQ ID NO: 930)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCLAAASGFTFQNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAYGKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDQITFGVVVVD YWGQGTLLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 932)</p> |

[0249]

| | | | |
|----------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAAACCGCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGCATATAACCAAGTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 933)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTACCTTCCAGAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCGTACGGTAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACCGTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATAAGACGATTTTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCGTGTCT TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 934)</p> |
| 2G10.321 | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNQWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 935)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTTFQNYGMHW VRQAPGLEWVAIWFDAYGKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDKTIFFGVVPPD YWGQGTLLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 936)</p> |
| 2G10.342 | NA | <p>GAAATAGTGATGACGAGTCCAGCCACCCCTGTCT GTGTCTCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTAAACCGCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTACAGCATATAACCAAGTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTACCTTCCAGAACTATGGCATGCACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCGTACGGTAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACTCCAAGAACACCGTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATAAGACGATTTTTTGGAGTGGTCCC</p> |

[0250]

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 938) QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLRSCAASGFTFQNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAYGKYVADAVKGRFTISR DNSKNLTYLQMNSLRAEDTAVYYCARDKTIQGVVVD YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 940) |
| | AA (SEQ ID NO: 937) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVRHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAIATRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYQQWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 939) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACTTTCAGTAACTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATATGGTTTGTATGCGTACGGTAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACCTCCAAGAACAACCGTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTGTTA CTGTGCGAGAGATAAGACGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 942) |
| | NA (SEQ ID NO: 941) | GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTTCAGACACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 941) |
| 2G10.319 | | |

[0251]

| | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVFRIHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 943)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLRSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAYGKYVADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDKTFIVVVPD YWGQGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 944)</p> |
| | NA | <p>GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTCTGAGTCACCTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACGAAGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGC AGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAACCTGGCCTCT CACTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAAA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACTTCCAGAACTATGGCATGCACCTG GGTCGCCAGGCTCCAGGGCAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGCTATAATGGTTTGGATGCGTACGACAAATACT ATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACCTCCAGAACACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATAAGTCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTC TAGT</p> <p>(SEQ ID NO: 945)</p> |
| 2G10.332 | AA | <p>(SEQ ID NO: 945)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVLSHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAAATRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 947)</p> | <p>(SEQ ID NO: 946)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLRSCAASGFTFQNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAYDKYVADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDKSIKIFVVPD YWGQGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 948)</p> |

[0253]

| | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 954) QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLRSCAASGFTFQNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAYDKYYADA VKGRFTISR DNSKNLTYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVD YWGQGLVTSS (SEQ ID NO: 956) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGC ATCTGGATTCACTTCCAGAACTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGG TGGCAGCTATA TGGTTTGGATGCGGCTTTCAATACT ATGCAGAGCCGTGAAGGCGGATTCACCATCTCCA GAGACA ACTCCAAGAACAACCGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCGAGAGATCTCGCGATTTTGGAGTGGTCCC CGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTAGT (SEQ ID NO: 958) |
| | (SEQ ID NO: 953) EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVTSHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAA TRATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNQWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 955) GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCT GTGTCTCCAGGGGAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGG GCCAGTCAGAGTGTGATCAGCACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TACCAGGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCC AGGTTCA GTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGGCCTCTC ACTTTCGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 957) | |
| AA | | |
| NA | | |
| 2G10.330 | | |

[0254]

| | | | |
|----------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSDQHILAWYQ QKPGQAPRLLIYQAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQYQNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 959)</p> <p>ATGGACATGAGGGTCCCCTCAGCTCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCCCGCTGTGAAATC GTGATGACGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCAGGGCCAG TCAGAGTGTAGCGAACACTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTACGA AGCAGCCAGGCGCCACTGGTATCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTCACTCTCAC CATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTT</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPRSLRSLSCAASGFTFQNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAAFKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVD YWQGGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 960)</p> <p>ATGGACATGAGGGTCCCCTCAGCTCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCCCGCTGTGAGGTG CAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCC TGGAGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCATCTGG ATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTGGGTCCG CCAGGCTCCAGGCGAGGGCTGGAGTGGGTGGCAG CTATCTGTTTGTATGCAAGTGATAAATACTATGCAG AGCCCGTGAAGGGCGATTCAACCATCTCCAGAGAC AACTCCAAGAACACCGCTGTATCTGCAAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGA</p> |
| | AA | <p>(SEQ ID NO: 1377)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQVSEHLAWYQ QKPGQAPRLLIYEAATRAATGIPARFSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQYQNWPLTFGGGKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 1086)</p> <p>ATGGACATGAGGGTCCCCTCAGCTCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCCCGCTGTGAAATC GTGATGACGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCAGGGCCAG</p> | <p>(SEQ ID NO: 1378)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPRSLRSLSCAASGFTFQNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIFGVIPDY WQGGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 1287)</p> <p>ATGGACATGAGGGTCCCCTCAGCTCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCCCGCTGTGAGGTG CAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCC TGGAGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCATCTGG ATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTGGGTCCG CCAGGCTCCAGGCGAGGGCTGGAGTGGGTGGCAG CTATCTGTTTGTATGCAAGTGATAAATACTATGCAG AGCCCGTGAAGGGCGATTCAACCATCTCCAGAGAC AACTCCAAGAACACCGCTGTATCTGCAAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGA</p> |
| !PS:52938 2 | NA | | |

[0255]

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | TCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCAGCCACCAGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTCACCTCAC CATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTT (SEQ ID NO: 1379) | ATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTGGGTCCG CCAGGCTCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG CTATCTGGTTTATGCAAGTATAAATACTATGCAG ACGCCGTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCAGAGAC AACTCCAAGAACAACCGTGTATCTGCAAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGA (SEQ ID NO: 1380) |
| AA | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLIYGAAATRAATGIPARFSGSGTEFTLISS LQSEDFAVYYCQYNNWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 1296) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGLEWVAAIWFDASDKYYADA VKGRFTISR DNSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVVDY WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 1297) |
| NA | ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAAATC GTGCTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCAGCCACCAGGCCACTGGTATCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAGTTCACCTCAC CATCAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTT (SEQ ID NO: 1381) | TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGG ATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACCTGGGTCCG CCAGGCTCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG CTATCTGGTTTATGCAAGTATAAATACTATGCAG ACGCCGTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCAGAGAC AACTCCAAGAACAACCGTGTATCTGCAAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGA (SEQ ID NO: 1382) |
| AA | EIVLTSQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ (SEQ ID NO: 1381) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLCAASGFTFSNYGMHW |

!PS:529397

[0256]

| | | |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | KPGQAPRLIYGAAATRAATGIPDRFSGSGTEFTLTISR LEPEDFAVYYCQYNNWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 1306) | VRQAPGEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISR DNSKNLTYLQMNLSRAEDTAVYYCARDQAIFGVVDP YWQQTGLVTVSS (SEQ ID NO: 1307) |
| !PS:529399 | ATGGACATGAGGGTGCCCGTCAGTCCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAAATC GTGCTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTAGCGAACACTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTACGA AGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGACAGGT TCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCACCTCA CCATCAGCAGGCTGGAGCCTGAAAGATTTGCAGTT NA | ATGGACATGAGGGTGCCCGTCAGTCCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAAATC CAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGG ATTACCTTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCG CCAGGCTCCAGGGCAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG CTATCTGTTTTGATGCAAGTGATAAATACTATGCAG ACGCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAC AACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGA (SEQ ID NO: 1384) |
| | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSEHLAWYQQ KPGQAPRLIYEAAATRAATGIPDRFSGSGTEFTLTISR LEPEDFAVYYCQYNNWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 1383) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCLAAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISR DNSKNLTYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLAIFGVIPDY WQQTGLVTVSS (SEQ ID NO: 1317) |
| !PS:529400 | ATGGACATGAGGGTGCCCGTCAGTCCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAAATC GTGCTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCA NA | ATGGACATGAGGGTGCCCGTCAGTCCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAAATC CAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGG ATTACCTTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCG (SEQ ID NO: 1316) |

[0257]

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>GAAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCAGCCACAGGGCCACTGGTATCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCAC CATCAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTT</p> <p>(SEQ ID NO: 1385)</p> | <p>CCAGGCTCAGGCGAGGGCTGGAGTGGGTGGCAG CTATCTGTTTTGATGCAAGTGATAAATACTATGCAG ACGCCGTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCAGAGAC AACTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGA</p> <p>(SEQ ID NO: 1386)</p> |
| AA | <p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGAATRAATGIPDRFSGSGTEFTLTISR LEPEDEFAVYYCQQYNNWPLTFGGGTKVEIK</p> <p>(SEQ ID NO: 1326)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCLAAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIIWFDASDKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRRAEDTAVYYCARDIAIFGVVVDY WGQGLVTVSS</p> <p>(SEQ ID NO: 1327)</p> |
| NA | <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAAATC GTGCTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGCT CCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTGATCTGCACCTTAGCCTGGTACCAGCA GAAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTACGA AGCAGCCACAGGGCCACTGGTATCCAGACAGGT TCAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGAGTTCACCTCA CCATCAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTT</p> <p>(SEQ ID NO: 1387)</p> | <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTC CTGCTGCTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAAATC CAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCTGAGACTCTCTGTGCAGCATCTGG ATTACCTTCAAGTAACTATGGCATGCACCTGGGTCCG CCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG CTATCTGTTTTGATGCAAGTGATAAATACTATGCAG ACGCCGTGAAGGCCGATTCCACCATCTCCAGAGAC AACTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGA</p> <p>(SEQ ID NO: 1388)</p> |
| AA | <p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDLHLAWYQQ KPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPDRFSGSGTEFTLTISR</p> <p>(SEQ ID NO: 1387)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCLAAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIIWFDASDKYYADAVKGRFTISR</p> |

!PS:5293403

[0258]

| | | |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | LEPEDFAVYYCQQYNQWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 1336) | DNSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPD YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1337) |
| | ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTC CTGCTGTGGCTGAGAGGTGGCGCTGTGAAATC GTGCTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTAACTGAACCTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTACCA GGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGACAGGT TCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACCTCA CCATCAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTGCAGTT | ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTC CTGCTGTGGCTGAGAGGTGGCGCTGTGAAATC CAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGCCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCTGAGACTCTCTGTGCAGCATCTGG ATTACCTTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCG CCAGGCTCCAGGGCAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG CTATCTGGTTTTGATGCAAGTGATAAATACTATGCAG ACGCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGAC AACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGA |
| !PS:529404 | NA | |
| | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNINLAWYQQ KPGQAPRLIYQAATRAIGIPDRFSGSGTEFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYNQWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 1389) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCLAAASGFTFSNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIIWFDASDKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPD YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1390) |
| | ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTC CTGCTGTGGCTGAGAGGTGGCGCTGTGAAATC GTGCTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTAACTGAACCTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTACCA GGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGACAGGT TCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACCTCA CCATCAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTGCAGTT | ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTC CTGCTGTGGCTGAGAGGTGGCGCTGTGAAATC CAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGCCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCTGAGACTCTCTGTGCAGCATCTGG ATTACCTTCCAGAACTATGGCATGCACTGGGTCCG CCAGGCTCCAGGGCAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG |
| !PS:529405 | NA | |

[0259]

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | AGCAGCCACCAGGGCCACTGGTATCCACAGACAGGT TCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACCTCA CCATCAGCAGGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTT | CTATCTGGTTTGGATGCGTCTGACAAAATACTATGCAG ACGCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAC AACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGA |
| | (SEQ ID NO: 1391) | (SEQ ID NO: 1392) |
| AA | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVFSLAWYQQ KPGQAPRLLIYEAAATRAATGIPDRFSGSGTEFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYNWPLTFGGGTKEIK | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCLASGFTFQNYGMHW VRQAPGEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVD YWGQGLVTVSS |
| | (SEQ ID NO: 1356) | (SEQ ID NO: 1357) |

[0260]

表 4. 示例性 CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 核酸 (“NA”) 及氨基酸 (“AA”) 序列

表 4A. 示例性 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 核酸 (“NA”) 及氨基酸 (“AA”) 序列

| Ab | 类型 | CDRL1 | CDRL2 | CDRL3 |
|----------|----|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 2G10.303 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTGATAG ACACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 1) RASQSVDRHLA (SEQ ID NO: 4) | (SEQ ID NO: 2) EAATRAT (SEQ ID NO: 5) | (SEQ ID NO: 3) QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 6) |
| 2G10.304 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTAAACAG ACACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 7) RASQSVNRHLA (SEQ ID NO: 10) | (SEQ ID NO: 8) EAATRAT (SEQ ID NO: 11) | (SEQ ID NO: 9) QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 12) |
| 2G10.323 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTTCATAG ACACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 13) RASQSVHRHLA (SEQ ID NO: 16) | (SEQ ID NO: 14) EAATRAT (SEQ ID NO: 17) | (SEQ ID NO: 15) QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 18) |
| 2G10.309 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTGAAAAG ACACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 19) RASQSVRHLA (SEQ ID NO: 22) | (SEQ ID NO: 20) EAATRAT (SEQ ID NO: 23) | (SEQ ID NO: 21) QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 24) |

[0261]

| | | | | |
|----------|----|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 2G10.316 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTTCAG ACACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAAGCTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 25) RASQSVRHLA (SEQ ID NO: 28) | (SEQ ID NO: 26) EAATRAT (SEQ ID NO: 29) | (SEQ ID NO: 27) QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 30) |
| 2G10.604 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTAACAG ACACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAAGCTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 31) RASQSVRHLA (SEQ ID NO: 34) | (SEQ ID NO: 32) EAATRAT (SEQ ID NO: 35) | (SEQ ID NO: 33) QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 36) |
| 2G10.609 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTGAAAG ACACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAAGCTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 37) RASQSVRHLA (SEQ ID NO: 40) | (SEQ ID NO: 38) EAATRAT (SEQ ID NO: 41) | (SEQ ID NO: 39) QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 42) |
| 2G10.603 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTGATAG ACACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAAGCTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 43) RASQSVRHLA (SEQ ID NO: 46) | (SEQ ID NO: 44) EAATRAT (SEQ ID NO: 47) | (SEQ ID NO: 45) QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 48) |
| 2G10.318 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTCTGAG TCACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACAAGCTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 49) RASQSVLHLA (SEQ ID NO: 52) | (SEQ ID NO: 50) EAATRAT (SEQ ID NO: 53) | (SEQ ID NO: 51) QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 54) |

[0262]

| | | | | |
|----------|----|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 2G10.324 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTCTGAG TCACTTAGCC (SEQ ID NO: 55) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 56) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 57) |
| | AA | RASQSVLHLA (SEQ ID NO: 58) | EAATRAT (SEQ ID NO: 59) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 60) |
| 2G10.322 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTATGAG TCACTTAGCC (SEQ ID NO: 61) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 62) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 63) |
| | AA | RASQSVMSHLA (SEQ ID NO: 64) | EAATRAT (SEQ ID NO: 65) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 66) |
| 2G10.315 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTCTGAC GCACTTAGCC (SEQ ID NO: 67) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 68) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 69) |
| | AA | RASQSVLHLA (SEQ ID NO: 70) | EAATRAT (SEQ ID NO: 71) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 72) |
| 2G10.331 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTGATCT GCACTTAGCC (SEQ ID NO: 73) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 74) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 75) |
| | AA | RASQSVLHLA (SEQ ID NO: 76) | EAATRAT (SEQ ID NO: 77) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 78) |
| 2G10.320 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTAGCGA ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 79) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 80) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 81) |
| | AA | RASQSVSEHLA (SEQ ID NO: 82) | EAATRAT (SEQ ID NO: 83) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 84) |

[0263]

| | | | | |
|----------|----|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.328 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTAGCGA ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 85) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 86) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 87) |
| | AA | RASQSVSEHLA (SEQ ID NO: 88) | EAATRAT (SEQ ID NO: 89) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 90) |
| 2G10.333 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTAGCCG GCACTTAGCC (SEQ ID NO: 91) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 92) | CAGCAGTATCAGCACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 93) |
| | AA | RASQSVSRHLA (SEQ ID NO: 94) | EAATRAT (SEQ ID NO: 95) | QQYQHWPLT (SEQ ID NO: 11) |
| 2G10.301 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTTCAG CCACTTAGCC (SEQ ID NO: 97) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 98) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 99) |
| | AA | RASQSVFHLA (SEQ ID NO: 100) | EAATRAT (SEQ ID NO: 101) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 102) |
| 2G10.601 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTTCAG CCACTTAGCC (SEQ ID NO: 103) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 104) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 105) |
| | AA | RASQSVFHLA (SEQ ID NO: 106) | EAATRAT (SEQ ID NO: 107) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 108) |
| 2G10.326 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTCTGAG TCACTTAGCC (SEQ ID NO: 109) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 110) | CAGCAGTATCAGCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 111) |
| | AA | RASQSVLHLA (SEQ ID NO: 112) | EAATRAT (SEQ ID NO: 113) | QQYQOWPLT (SEQ ID NO: 114) |

[0264]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 2G10.308 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTTCAG CCACTTAGCC (SEQ ID NO: 115) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 116) | CAGCAGTATCAGCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 117) |
| | AA | RASQSVFSLA (SEQ ID NO: 118) | EAATRAT (SEQ ID NO: 119) | QQYQQWPLT (SEQ ID NO: 120) |
| 2G10.608 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTTCAG CCACTTAGCC (SEQ ID NO: 121) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 122) | CAGCAGTATCAGCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 123) |
| | AA | RASQSVFSLA (SEQ ID NO: 124) | EAATRAT (SEQ ID NO: 125) | QQYQQWPLT (SEQ ID NO: 126) |
| 2G10.336 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTCAGAG CCACTTAGCC (SEQ ID NO: 127) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 128) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 129) |
| | AA | RASQSVQSHLA (SEQ ID NO: 130) | EAATRAT (SEQ ID NO: 131) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 132) |
| 2G10.344 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTAGTAG CCACTTAGCC (SEQ ID NO: 133) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 134) | CAGCAGTATCAGCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 135) |
| | AA | RASQSVSSHLA (SEQ ID NO: 136) | EAATRAT (SEQ ID NO: 137) | QQYQQWPLT (SEQ ID NO: 138) |
| 2G10.310 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTTCAC GCACTTAGCC (SEQ ID NO: 139) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 140) | CAGCAGTATAACAACACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 141) |
| | AA | RASQSVFTHLA (SEQ ID NO: 142) | EAATRAT (SEQ ID NO: 143) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 144) |

[0265]

| | | | | |
|----------|----|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| 2G10.610 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTTTTCAC GCACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACAACACTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 145) RASQSVFHILA | | |
| 2G10.312 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTTTGA ACACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACAACACTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 148) RASQSVFHILA | | |
| 2G10.329 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTGAACA GCACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACAACACTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 151) RASQSVFHILA | | |
| 2G10.327 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTCATAG CCACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 154) RASQSVFHILA | | |
| 2G10.338 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTCATCA TCACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 157) RASQSVFHILA | | |
| 2G10.337 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTCATAG CCACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 160) RASQSVFHILA | | |
| 2G10.338 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTCATCA TCACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 163) RASQSVFHILA | | |
| 2G10.338 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTCATCA TCACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 166) RASQSVFHILA | | |
| 2G10.338 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTCATCA TCACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 169) RASQSVFHILA | | |
| 2G10.338 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTTCATCA TCACTTAGCC | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 172) RASQSVFHILA | | |

[0266]

| | | | | |
|----------|----|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 2G10.314 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTTCATAG CCACTTAGCC (SEQ ID NO: 175) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 176) | CAGCAGTATAACAACCTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 177) |
| | AA | RASQSVHSHLA (SEQ ID NO: 178) | EAATRAT (SEQ ID NO: 179) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 180) |
| 2G10.337 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTGATGT CAACTTAGCC (SEQ ID NO: 181) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 182) | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 183) |
| | AA | RASQSVNVNLA (SEQ ID NO: 184) | EAATRAT (SEQ ID NO: 185) | QQYNQWPLT (SEQ ID NO: 186) |
| 2G10.341 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTGATGT CCACTTAGCC (SEQ ID NO: 187) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 188) | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 189) |
| | AA | RASQSVVHHLA (SEQ ID NO: 190) | EAATRAT (SEQ ID NO: 191) | QQYNQWPLT (SEQ ID NO: 192) |
| 2G10.302 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTGTTTTGA ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 193) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 194) | CAGCAGTATAACAACCTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 195) |
| | AA | RASQSVFEHLA (SEQ ID NO: 196) | EAATRAT (SEQ ID NO: 197) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 198) |
| 2G10.602 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTGTTTTGA ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 199) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 200) | CAGCAGTATAACAACCTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 201) |
| | AA | RASQSVFEHLA (SEQ ID NO: 202) | EAATRAT (SEQ ID NO: 203) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 204) |

[0267]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 2G10.325 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTTTCGA ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 205) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 206) | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 207) |
| | AA | RASQSVFHLA (SEQ ID NO: 208) | EAAATRAT (SEQ ID NO: 209) | QQYNQWPLT (SEQ ID NO: 210) |
| 2G10.343 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTTCTGGA ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 211) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 212) | CAGCAGTATAACAACACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 213) |
| | AA | RASQSVLEHLA (SEQ ID NO: 214) | EAAATRAT (SEQ ID NO: 215) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 216) |
| 2G10.313 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTTGATAG ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 217) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 218) | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 219) |
| | AA | RASQSVDRHLA (SEQ ID NO: 220) | EAAATRAT (SEQ ID NO: 221) | QQYNQWPLT (SEQ ID NO: 222) |
| 2G10.317 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTTAACCG GCACTTAGCC (SEQ ID NO: 223) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 224) | CAGCAGTATCAGCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 225) |
| | AA | RASQSVNRHLA (SEQ ID NO: 226) | EAAATRAT (SEQ ID NO: 227) | QQYQQWPLT (SEQ ID NO: 228) |
| 2G10.311 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTTAACGT ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 229) | CAGGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 230) | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 231) |
| | AA | RASQSVNVHLA (SEQ ID NO: 232) | QAAATRAT (SEQ ID NO: 233) | QQYNQWPLT (SEQ ID NO: 234) |

[0268]

| | | | | |
|----------|----|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.306 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTCTGAC GCACTTAGCC (SEQ ID NO: 235) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 236) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 237) |
| | AA | RASQSVLTHLA (SEQ ID NO: 238) | EAAATRA (SEQ ID NO: 239) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 240) |
| 2G10.606 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTCTGAC GCACTTAGCC (SEQ ID NO: 241) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 242) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 243) |
| | AA | RASQSVLTHLA (SEQ ID NO: 244) | EAAATRA (SEQ ID NO: 245) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 246) |
| 2G10.347 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAACTTAGCC (SEQ ID NO: 247) | GGTGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 248) | CAGCAGTATAATAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 249) |
| | AA | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 250) | GAATRA (SEQ ID NO: 251) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 252) |
| 2G10.348 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAACTTAGCC (SEQ ID NO: 253) | GGTGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 254) | CAGCAGTATAATAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 255) |
| | AA | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 256) | GAATRA (SEQ ID NO: 257) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 258) |
| 2G10.346 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAACTTAGCC (SEQ ID NO: 259) | GGTGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 260) | CAGCAGTATAATAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 261) |
| | AA | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 262) | GAATRA (SEQ ID NO: 263) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 264) |

[0269]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.647 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAACTTAGCC (SEQ ID NO: 265) | GGTGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAATAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 267) |
| | AA | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 268) | GAATRAT (SEQ ID NO: 269) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 270) |
| 2G10.649 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAACTTAGCC (SEQ ID NO: 271) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAATAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 273) |
| | AA | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 274) | EAATRAT (SEQ ID NO: 275) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 276) |
| 2G10.305 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTGATGT TAACTTAGCC (SEQ ID NO: 277) | AAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 279) |
| | AA | RASQSVDVNLA (SEQ ID NO: 280) | NAATRAT (SEQ ID NO: 281) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 282) |
| 2G10.605 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTGATGT TAACTTAGCC (SEQ ID NO: 283) | AAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 285) |
| | AA | RASQSVDVNLA (SEQ ID NO: 286) | NAATRAT (SEQ ID NO: 287) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 288) |
| 2G10.340 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTTCATAC GAACTTAGCC (SEQ ID NO: 289) | AAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 291) |
| | AA | RASQSVHTNLA (SEQ ID NO: 292) | NAATRAT (SEQ ID NO: 293) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 294) |

[0270]

| | | | | |
|----------|----|----------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.334 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTAACT GAACTTAGCC (SEQ ID NO: 295) | CAGGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 297) |
| | AA | RASQSVNLA (SEQ ID NO: 298) | | |
| 2G10.339 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTC GAACTTAGCC (SEQ ID NO: 301) | CAGGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 303) |
| | AA | RASQSVNLA (SEQ ID NO: 304) | | |
| 2G10.307 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTGATAG ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 307) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 309) |
| | AA | RASQSVDRHLA (SEQ ID NO: 310) | | |
| 2G10.607 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTGATAG ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 313) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 315) |
| | AA | RASQSVDRHLA (SEQ ID NO: 316) | | |
| 2G10.321 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTAAACCG GCACTTAGCC (SEQ ID NO: 319) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 321) |
| | AA | RASQSVDRHLA (SEQ ID NO: 322) | | |

[0271]

| | | | | |
|----------|----|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 2G10.342 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTGAAAG ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 325) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 326) | CAGCAGTATCAGCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 327) |
| | AA | RASQSVRHLA (SEQ ID NO: 328) | EAATRAT (SEQ ID NO: 329) | QQYQQWPLT (SEQ ID NO: 330) |
| 2G10.319 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTCAG ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 331) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 332) | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 333) |
| | AA | RASQSVRHLA (SEQ ID NO: 334) | EAATRAT (SEQ ID NO: 335) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 336) |
| 2G10.332 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTTCAG TCACTTAGCC (SEQ ID NO: 337) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 338) | CAGCAGTATAACAACCTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 339) |
| | AA | RASQSVLSHLA (SEQ ID NO: 340) | EAATRAT (SEQ ID NO: 341) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 342) |
| 2G10.345 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTAAACAG ACACTTAGCC (SEQ ID NO: 343) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 344) | CAGCAGTATAACAACCTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 345) |
| | AA | RASQSVRHLA (SEQ ID NO: 346) | EAATRAT (SEQ ID NO: 347) | QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 348) |
| 2G10.335 | NA | AGGCCAGTCAGAGTGTACCAG CCACTTAGCC (SEQ ID NO: 349) | GAAGCAGCCACCAGGGCCACT (SEQ ID NO: 350) | CAGCAGTATAACCAGTGGCCTCT CACT (SEQ ID NO: 351) |
| | AA | RASQSVTSHLA (SEQ ID NO: 352) | EAATRAT (SEQ ID NO: 353) | QQYNQWPLT (SEQ ID NO: 354) |

[0272]

| | | | | |
|------------|----|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 2G10.330 | NA | AGGGCCAGTCAGAGTGTGATCA GCACTTAGCC | CAGGCAGCCACCAGGGCCACT | CAGCAGTATCAGAACTGGCCTCT CACT |
| | AA | (SEQ ID NO: 355) RASQSVLQHLA (SEQ ID NO: 358) | (SEQ ID NO: 356) QAATRAT (SEQ ID NO: 359) | (SEQ ID NO: 357) QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 360) |
| IPS:529381 | AA | RASQSVSEHLA (SEQ ID NO: 1290) | EAATRAT (SEQ ID NO: 1291) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 1292) |
| IPS:529382 | AA | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 1300) | GAATRAT (SEQ ID NO: 1301) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 1302) |
| IPS:529397 | AA | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 1310) | GAATRAT (SEQ ID NO: 1311) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 1312) |
| IPS:529399 | AA | RASQSVSEHLA (SEQ ID NO: 1320) | EAATRAT (SEQ ID NO: 1321) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 1322) |
| IPS:529400 | AA | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 1330) | GAATRAT (SEQ ID NO: 1331) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 1332) |
| IPS:529403 | AA | RASQSVLHLA (SEQ ID NO: 1340) | EAATRAT (SEQ ID NO: 1341) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 1342) |
| IPS:529404 | AA | RASQSVNLNLA (SEQ ID NO: 1350) | QAATRAT (SEQ ID NO: 1351) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 1352) |
| IPS:529405 | AA | RASQSVFHLA (SEQ ID NO: 1360) | EAATRAT (SEQ ID NO: 1361) | QQYQNWPLT (SEQ ID NO: 1362) |

[0273]

表 4B. 示例性 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 核苷酸及氨基酸序列

| Ab | 类型 | CDRH1 | CDRH2 | CDRH3 |
|----------|----|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.303 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 361) NYGMH (SEQ ID NO: 364) | (SEQ ID NO: 362) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 365) | (SEQ ID NO: 363) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 366) |
| 2G10.304 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 367) NYGMH (SEQ ID NO: 370) | (SEQ ID NO: 368) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 371) | (SEQ ID NO: 369) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 372) |
| 2G10.323 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 373) NYGMH (SEQ ID NO: 376) | (SEQ ID NO: 374) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 377) | (SEQ ID NO: 375) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 378) |
| 2G10.309 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 379) NYGMH | (SEQ ID NO: 380) AIWFDASDKYYADAVKG | (SEQ ID NO: 381) DLAIFGVVPDY |

[0274]

| | | | | |
|----------|----|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.316 | NA | (SEQ ID NO: 382) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 383) GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 384) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 385) NYGMH (SEQ ID NO: 388) AIWFDASDKYYADAVKG | (SEQ ID NO: 386) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 389) GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 387) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 390) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCCGACTAC |
| 2G10.604 | NA | (SEQ ID NO: 391) NYGMH (SEQ ID NO: 394) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 392) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 395) GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 393) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 396) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 397) NYGMH (SEQ ID NO: 400) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 398) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 401) GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 399) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 402) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCCGACTAC |
| 2G10.603 | NA | (SEQ ID NO: 403) NYGMH (SEQ ID NO: 406) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 404) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 407) GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 405) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 408) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 403) NYGMH (SEQ ID NO: 406) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 404) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 407) GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 405) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 408) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCCGACTAC |

[0275]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.318 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 409) NYGMH (SEQ ID NO: 412) | (SEQ ID NO: 410) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 413) | (SEQ ID NO: 411) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 414) |
| 2G10.324 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 415) NYGMH (SEQ ID NO: 418) | (SEQ ID NO: 416) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 419) | (SEQ ID NO: 417) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 420) |
| 2G10.322 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 421) NYGMH (SEQ ID NO: 424) | (SEQ ID NO: 422) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 425) | (SEQ ID NO: 423) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 426) |
| 2G10.315 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 427) NYGMH (SEQ ID NO: 430) | (SEQ ID NO: 428) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 431) | (SEQ ID NO: 429) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 432) |

[0276]

| | | | | |
|----------|----|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.331 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 433) NYGMH (SEQ ID NO: 436) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 434) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 437) GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 435) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 438) GATCTGGCGATTTTGGAGTGGT TCCCCGACTAC |
| 2G10.320 | AA | (SEQ ID NO: 439) NYGMH (SEQ ID NO: 442) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 440) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 443) GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 441) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 444) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | NA | (SEQ ID NO: 445) NYGMH (SEQ ID NO: 448) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 446) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 449) GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 447) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 450) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| 2G10.333 | AA | (SEQ ID NO: 451) NYGMH (SEQ ID NO: 454) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 452) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 455) GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 453) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 456) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | NA | (SEQ ID NO: 451) NYGMH (SEQ ID NO: 454) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 452) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 455) GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 453) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 456) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |

[0277]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.301 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTGGTCTGA CAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATCTTGGGATTTTGGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 457) NYGMH (SEQ ID NO: 460) | (SEQ ID NO: 458) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 461) | (SEQ ID NO: 459) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 462) |
| 2G10.601 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTGGTCTGA CAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATCTTGGGATTTTGGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 463) NYGMH (SEQ ID NO: 466) | (SEQ ID NO: 464) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 467) | (SEQ ID NO: 465) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 468) |
| 2G10.326 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTGGTCTGA CAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATCTTGGGATTTTGGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 469) NYGMH (SEQ ID NO: 472) | (SEQ ID NO: 470) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 473) | (SEQ ID NO: 471) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 474) |
| 2G10.308 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTGGTCTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATCTTGGGATTTTGGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 475) NYGMH (SEQ ID NO: 478) | (SEQ ID NO: 476) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 479) | (SEQ ID NO: 477) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 480) |

[0278]

| | | | | |
|----------|----|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.608 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 481) NYGMH (SEQ ID NO: 484) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 482) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 485) GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 483) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 486) GATATTGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| 2G10.336 | NA | (SEQ ID NO: 487) NYGMH | (SEQ ID NO: 488) AIWFDASDKYYADAVKG | (SEQ ID NO: 489) DIAIFGVVPDY |
| | AA | (SEQ ID NO: 490) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 491) GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 492) GATATTGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| 2G10.344 | NA | (SEQ ID NO: 493) NYGMH | (SEQ ID NO: 494) AIWFDASDKYYADAVKG | (SEQ ID NO: 495) DIAIFGVVPDY |
| | AA | (SEQ ID NO: 496) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 497) GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 498) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| 2G10.310 | NA | (SEQ ID NO: 499) NYGMH | (SEQ ID NO: 500) AIWFDASDKYYADAVKG | (SEQ ID NO: 501) DLAIFGVVPDY |
| | AA | (SEQ ID NO: 502) | (SEQ ID NO: 503) | (SEQ ID NO: 504) |

[0279]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.610 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 505) NYGMH (SEQ ID NO: 508) | (SEQ ID NO: 506) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 509) | (SEQ ID NO: 507) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 510) |
| 2G10.312 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 511) NYGMH (SEQ ID NO: 514) | (SEQ ID NO: 512) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 515) | (SEQ ID NO: 513) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 516) |
| 2G10.329 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 517) NYGMH (SEQ ID NO: 520) | (SEQ ID NO: 518) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 521) | (SEQ ID NO: 519) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 522) |
| 2G10.327 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 523) NYGMH (SEQ ID NO: 526) | (SEQ ID NO: 524) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 527) | (SEQ ID NO: 525) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 528) |

[0280]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.338 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 529) NYGMH (SEQ ID NO: 532) | (SEQ ID NO: 530) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 533) | (SEQ ID NO: 531) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 534) |
| 2G10.314 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 535) NYGMH (SEQ ID NO: 538) | (SEQ ID NO: 536) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 539) | (SEQ ID NO: 537) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 540) |
| 2G10.337 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 541) NYGMH (SEQ ID NO: 544) | (SEQ ID NO: 542) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 545) | (SEQ ID NO: 543) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 546) |
| 2G10.341 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 547) NYGMH (SEQ ID NO: 550) | (SEQ ID NO: 548) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 551) | (SEQ ID NO: 549) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 552) |

[0281]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.302 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGGGATTTTGGAGTGTTT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 553) NYGMH (SEQ ID NO: 556) | (SEQ ID NO: 554) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 557) | (SEQ ID NO: 555) DIAIFGVFPDY (SEQ ID NO: 558) |
| 2G10.602 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGGGATTTTGGAGTGTTT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 559) NYGMH (SEQ ID NO: 562) | (SEQ ID NO: 560) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 563) | (SEQ ID NO: 561) DIAIFGVFPDY (SEQ ID NO: 564) |
| 2G10.325 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGGGATTTTGGAGTGTTT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 565) NYGMH (SEQ ID NO: 568) | (SEQ ID NO: 566) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 569) | (SEQ ID NO: 567) DIAIFGVFPDY (SEQ ID NO: 570) |
| 2G10.343 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGGGATTTTGGAGTGTTT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 571) NYGMH (SEQ ID NO: 574) | (SEQ ID NO: 572) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 575) | (SEQ ID NO: 573) DIAIFGVFPDY (SEQ ID NO: 576) |

[0282]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.313 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGCGATTTTGGAGTGTTT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 577) NYGMH (SEQ ID NO: 580) | (SEQ ID NO: 578) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 581) | (SEQ ID NO: 579) DIAIFGVFPDY (SEQ ID NO: 582) |
| 2G10.317 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGCGATTTTGGAGTGTTT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 583) NYGMH (SEQ ID NO: 586) | (SEQ ID NO: 584) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 587) | (SEQ ID NO: 585) DIAIFGVFPDY (SEQ ID NO: 588) |
| 2G10.311 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGCGATTTTGGAGTGTTT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 589) NYGMH (SEQ ID NO: 592) | (SEQ ID NO: 590) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 593) | (SEQ ID NO: 591) DIAIFGVFPDY (SEQ ID NO: 594) |
| 2G10.306 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGTGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGCGATTTTGGAGTGAT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 595) NYGMH (SEQ ID NO: 598) | (SEQ ID NO: 596) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 599) | (SEQ ID NO: 597) DIAIFGVIPDY (SEQ ID NO: 600) |

[0283]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.606 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGGGATTTTGGAGTGAT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 601) NYGMH (SEQ ID NO: 604) | (SEQ ID NO: 602) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 605) | (SEQ ID NO: 603) DIAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 606) |
| 2G10.347 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 607) NYGMH (SEQ ID NO: 610) | (SEQ ID NO: 608) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 611) | (SEQ ID NO: 609) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 612) |
| 2G10.348 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATCAGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGATTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 613) NYGMH (SEQ ID NO: 616) | (SEQ ID NO: 614) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 617) | (SEQ ID NO: 615) DQAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 618) |
| 2G10.346 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGGGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 619) NYGMH (SEQ ID NO: 622) | (SEQ ID NO: 620) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 623) | (SEQ ID NO: 621) DIAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 624) |

[0284]

| | | | | |
|----------|----|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.647 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 625) NYGMH (SEQ ID NO: 628) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 626) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 629) GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 627) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 630) GATCAGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGATTAC |
| 2G10.649 | AA | (SEQ ID NO: 631) NYGMH (SEQ ID NO: 634) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 632) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 635) GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 633) DQAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 636) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | NA | (SEQ ID NO: 637) NYGMH (SEQ ID NO: 640) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 638) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 641) GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 639) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 642) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| 2G10.605 | AA | (SEQ ID NO: 643) NYGMH (SEQ ID NO: 646) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 644) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 647) GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 645) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 648) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | NA | (SEQ ID NO: 643) NYGMH (SEQ ID NO: 646) AACTATGGCATGCAC | (SEQ ID NO: 644) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 647) GCTATATGGTTTGATGCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 645) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 648) GATTTGGCGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |

[0285]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 2G10.340 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGGGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 649) NYGMH (SEQ ID NO: 652) | (SEQ ID NO: 650) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 653) | (SEQ ID NO: 651) DIAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 654) |
| 2G10.334 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATTTGGGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 655) NYGMH (SEQ ID NO: 658) | (SEQ ID NO: 656) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 659) | (SEQ ID NO: 657) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 660) |
| 2G10.339 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATATTGGGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 661) NYGMH (SEQ ID NO: 664) | (SEQ ID NO: 662) AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 665) | (SEQ ID NO: 663) DIAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 666) |
| 2G10.307 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTCAAGTGA TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATCAGACGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 667) NYGMH (SEQ ID NO: 670) | (SEQ ID NO: 668) AIWFDAYGKYYADAVKG (SEQ ID NO: 671) | (SEQ ID NO: 669) DQTIIFGVVPDY (SEQ ID NO: 672) |

[0286]

| | | | | |
|----------|----|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.607 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTACCGG TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATCAGACGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 673) NYGMH (SEQ ID NO: 676) | (SEQ ID NO: 674) AIWFDAYGKYYADAVKG (SEQ ID NO: 677) | (SEQ ID NO: 675) DQTIFGVVPDY (SEQ ID NO: 678) GATAAGACGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| 2G10.321 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTACCGG TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 681) DKTIFGVVPDY |
| | AA | (SEQ ID NO: 679) NYGMH (SEQ ID NO: 682) | (SEQ ID NO: 680) AIWFDAYGKYYADAVKG (SEQ ID NO: 683) | (SEQ ID NO: 684) GATAAGACGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| 2G10.342 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTACCGG TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 687) DKTIFGVVPDY |
| | AA | (SEQ ID NO: 685) NYGMH (SEQ ID NO: 688) | (SEQ ID NO: 686) AIWFDAYGKYYADAVKG (SEQ ID NO: 689) | (SEQ ID NO: 690) GATAAGACGATTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| 2G10.319 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGGTACCGG TAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | (SEQ ID NO: 693) DKTIFGVVPDY |
| | AA | (SEQ ID NO: 691) NYGMH (SEQ ID NO: 694) | (SEQ ID NO: 692) AIWFDAYGKYYADAVKG (SEQ ID NO: 695) | (SEQ ID NO: 696) DKTIFGVVPDY |

[0287]

| | | | | |
|------------|----|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 2G10.332 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCGTACGA CAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATAAGTCGATTTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 697) NYGMH (SEQ ID NO: 700) | (SEQ ID NO: 698) AIWFDAYDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 701) | (SEQ ID NO: 699) DKSIFGVVPDY (SEQ ID NO: 702) |
| 2G10.345 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCGTACGA CAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATAAGTCGATTTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 703) NYGMH (SEQ ID NO: 706) | (SEQ ID NO: 704) AIWFDAYDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 707) | (SEQ ID NO: 705) DKSIFGVVPDY (SEQ ID NO: 708) |
| 2G10.335 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCGTACGA CAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATCTCGCGATTTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 709) NYGMH (SEQ ID NO: 712) | (SEQ ID NO: 710) AIWFDAYDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 713) | (SEQ ID NO: 711) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 714) |
| 2G10.330 | NA | AACTATGGCATGCAC | GCTATATGGTTTGATGCGGCTTT CAAATACTATGCAGACGCCGTGA AGGGC | GATCTCGCGATTTTTGGAGTGGT CCCCGACTAC |
| | AA | (SEQ ID NO: 715) NYGMH (SEQ ID NO: 718) | (SEQ ID NO: 716) AIWFDAAFKYYADAVKG (SEQ ID NO: 719) | (SEQ ID NO: 717) DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 720) |
| iPS:529381 | AA | NYGMH (SEQ ID NO: 1293) | AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 1294) | DLAIFGVIPDY (SEQ ID NO: 1295) |

[0288]

| | | | | |
|------------|----|----------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| IPS:529382 | AA | NYGMH (SEQ ID NO: 1303) | AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 1304) | DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 1305) |
| IPS:529397 | AA | NYGMH (SEQ ID NO: 1313) | AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 1314) | DQAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 1315) |
| IPS:529399 | AA | NYGMH (SEQ ID NO: 1323) | AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 1324) | DLAIFGVIPDY (SEQ ID NO: 1325) |
| IPS:529400 | AA | NYGMH (SEQ ID NO: 1333) | AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 1334) | DIAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 1335) |
| IPS:529403 | AA | NYGMH (SEQ ID NO: 1343) | AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 1344) | DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 1345) |
| IPS:529404 | AA | NYGMH (SEQ ID NO: 1353) | AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 1354) | DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 1355) |
| IPS:529405 | AA | NYGMH (SEQ ID NO: 1363) | AIWFDASDKYYADAVKG (SEQ ID NO: 1364) | DLAIFGVVPDY (SEQ ID NO: 1365) |

[0289]

表 5. 示例性轻链和重链核酸 (“NA”) 及氨基酸 (“AA”) 序列

| Ab | 说明 | 类型 | LC | HC |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.303 | [Hu 抗 - <huGIPR> 2G10.303 VK3 (1- 236) VL]::huKL C-CL + [未 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26180 | NA | GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTGATAGACACTTAGCCCTG GTACCAGCAAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTTCACCAATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGCA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGGAAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACACAGAGCA | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCATCTGGAATTCA CCTTTCACTAATAATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTIGATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACAACGGTGTATCTGCCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATTTGGCGATTTTTGGAGTGGTCCCGGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAAGAG CACCTCTGGGGCCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGTGCACACACTTCCCCGGCTGTCCCTACA GTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGTACCCTGC CCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCAACCCGTGC CCAGCACCTGAACTCTGGGGGGACCGTCAAGTCTTCCCTCTTC CCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAAACCTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCCGTGCAGGAGGACAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTCAAGCGTCTCACCCGCTCCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA |

[0290]

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>(SEQ ID NO: 12)</p> | <p>ACAAGCCCTCCAGCCCAATCGAGAAAACCACTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCTTGCC CCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCGCTGCTGACTCCGACGGCTCTCTTCTCCTC TATAGCAAGCTCACCTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACAGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 13)</p> | <p>(SEQ ID NO: 14)</p> | <p>(SEQ ID NO: 15)</p> |
| <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCCARDLAIFGVVVDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVQLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCYSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK</p> | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVDRHLAWYQQKPGQ APRLIYEAAATRAATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSTLTLSKADYEEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT</p> |
| <p>2G10.3 04</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.304</p> | <p>NA</p> |

[0291]

| | | | |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>VK3 (1-236) VL)::huKL C-CL + [本 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1-472) VH)::huIg GlzSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26181</p> | <p>CTCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAACAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAAGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGCAGTGGTCTGGAC AGAGTCACTCACCACATCAG CAGCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCCGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG</p> | <p>GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAAGCGGTGCAACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGGTGGTGTACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCGTAGTCTTCTCTTC CCCCCAAACCCAAAGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATCGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGCCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTACAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG</p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0292]

| | | | | |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>CCTGAGCTGCCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> <p>(SEQ ID NO: 16)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVNRHLAWYQQKPGQ APRLIYEAAATRAATGIPARFSGS GSGTEFLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNFFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNREGC</p> <p>AA</p> | <p>ACCAAGCCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCCTCTCCTC TATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGACAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> <p>(SEQ ID NO: 17)</p> <p>QVQLVESGGGVQPGRSLRSLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCARDLAIIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLAQSSGLYSLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKVKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 19)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATATGGCATGCGACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACCCCGTGAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTAATCTG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTTGGAGTGGTCCCGACTACT</p> |
| <p>2G10.323</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.323 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [未 知 抗 -</p> | <p>NA</p> | <p>(SEQ ID NO: 18)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTCATAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC</p> | <p>(SEQ ID NO: 18)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTCATAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC</p> |

[0293]

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><huGIPR> 2G10.610 VH3 (1-472) VH]::huIgG1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26200</p> | <p>ACTGGTATCCACGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATCAGAACTGGCCTCAC TTTTGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAECTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>GGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCCCTGGCACCCCTCCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTAC GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGACGGTGGTGCACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAACAACAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATCGTGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCCGTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGGCCGT GGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAAGTCACTCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACACTACCCGACAGAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0294]

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | AA | (SEQ ID NO: 20) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVIHRHLAWYQQKPGQ APRLLIYEAAATRAATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNFFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSPVTKSFNRGEC | (SEQ ID NO: 21) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLTVTSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGLVLDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EYQGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 2G10.309 [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.309 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIg | NA | (SEQ ID NO: 22) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTGAAAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCACATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGCA | (SEQ ID NO: 23) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACTATGGCATGGACTGGGTCCGGCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAA ATGAACAAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCCCTCCCTGGCACCCCTCCCAAGAG AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCCCTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGGGCGTGCACACCTTCCCGGGCTGTCTTACA | |

[0295]

| | | |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26186</p> | <p>GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTTGCTGCTGTAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCAAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAAGGACAGCACT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGCTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCATGATCTCCCCGACCCC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCCGACCCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGCGTGGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGGTCAAGCTGCTCACCGTCTGCAACAG GACTGGCTGAAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCAAGCCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCGTTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTC TATAGCAAAGTCAAGCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAAGAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| <p>AA</p> | <p>(SEQ ID NO: 24) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVRHLAWYQQKPGQ APRLLIYEAAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC</p> | <p>(SEQ ID NO: 25) QVQLVESGGGVQPRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVDPYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT</p> |

[0296]

| | | | |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>QQYQNWPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASV VCLLNFFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS LSSTLTLKADYKHKIKVYACE VTHQGLSSPVTKSNRGECE</p> | <p>SGVIHTPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSFLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| <p>2G10.316</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.316 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:hulig G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26193</p> | <p>(SEQ ID NO: 26) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTTTCAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGA GTATCAGAAGTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT</p> | <p>(SEQ ID NO: 27) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACAGCATCTGGATTCA CCTTCAAGTAACATA TGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGGTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCAACCTCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCAACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGGAAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGGTGTCTTACA GTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGCTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGCTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCCCTCTTC</p> |

[0297]

| | | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTTGCTGCTGTAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGTAACCTC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGCGTCCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTG ACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCCTC TATAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 28)</p> | <p>(SEQ ID NO: 29)</p> |
| <p>AA</p> | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVFRHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAAATRAITGIPARFSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEV</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHCTCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV</p> |

[0298]

| | | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | HQGLSPVTKSNRGECE (SEQ ID NO: 30) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAACAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTCACTCACCACATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATCAGAACTGGCCTCAG TTTCCGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCACTCTGTCTTCACTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGGAAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC |
| 2G10.604 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.604 VK3 (1- 236) VL];:huKL C-CL + [木 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH];:huIlg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26229 | EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALINHYTKLSLSLSPGK (SEQ ID NO: 31) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATATGGCATGACACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTATGATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGCCAGGGAACCTGGTCACTGACCTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCCAGGCAACCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGCCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACCTCAGGC GCCCTGACCAGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTCCTACA GTCTCAGGACTTACTCCTCAGACGGTGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AATCAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAATCTTGTGACAAAATCTCACACATGCCCAACCGTGC CCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTC CCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCTGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTCAAGCGTCTCACCGTCTGACCCAG | |

[0299]

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>CAGGAGAGTGTCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>(SEQ ID NO: 32)</p> | <p>GACTGGTGAA TGGCAAGGAGTCAAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAAGGGCAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTACAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCGTGTGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTC TATAGCAAGCTACCCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAAGAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 33)</p> | <p>(SEQ ID NO: 32)</p> | <p>(SEQ ID NO: 33)</p> |
| <p>QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLSQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHREALHNYTQKSLSPGK</p> | <p>(SEQ ID NO: 34)</p> | <p>(SEQ ID NO: 35)</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 34)</p> | <p>(SEQ ID NO: 34)</p> | <p>(SEQ ID NO: 35)</p> |
| <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT</p> | <p>(SEQ ID NO: 34)</p> | <p>(SEQ ID NO: 35)</p> |
| <p>2G1</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR></p> | <p>NA</p> |

[0300]

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2G10.609 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26234</p> | <p>CCAGGGAAAGAGCCACCCCT CTCCTGACGGCCAGTCAGAG TGTTGAAAGACACCTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC</p> | <p>CCTTCAAGTAACTATGGGATGCACTGGGTCCGCCAGGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGACAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGGTGCTGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAAGCGGTGCAACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCACTGTCTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGGGTGGTGGACCGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGGCA GCACGTACCGTTTGGCTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTCAAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGCCGT</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0301]

| | | | | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCGTGCTGAGACTCCGACGGCTCTTCTTCCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 36)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVERHLAWYQQKPGQ APRLIYEAAATRAATGIPARVSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>(SEQ ID NO: 37)</p> <p>QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCARDLAIFGVVPDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSN TKVDKKEPKSCDKTHCTPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| | <p>AA</p> | | <p>(SEQ ID NO: 38)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTGATAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCT</p> | <p>(SEQ ID NO: 39)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATATGGCATGACACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCCTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG</p> |
| <p>2G10.603</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.603 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木</p> | <p>NA</p> | | |

[0302]

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26228</p> | <p>ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTTGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAECTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCAAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>TGCGAGAGATTTGGCGATTTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAAACCTTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTCTACA GTCTCAGGACTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCAACCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTGGTCAAGCTCCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTCAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCCGTGGACTCCGACGGTCTCTTCTCTCTC TATAGCAAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGTCCCGTGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0303]

| | | | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | <p>A</p> <p>(SEQ ID NO: 41)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFLPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EYQGSTYRVCVSIVLVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| | | <p>(SEQ ID NO: 40)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSDRHLAWYQQKPGQ APRLLIYEAASTRATGIPARVSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNFFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSLTILSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | AA | |
| | | <p>(SEQ ID NO: 42)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTCTGAGTCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT</p> | NA | |
| 2G10.318 | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.318 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VIB (1- 472)</p> | | | <p>(SEQ ID NO: 43)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTTCAGTAACTATGGCAATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGGCAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCACTGGTCACTGTGTGTGTGTGTGTGT AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGGCTGGTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAAACCGGTGACGGGTGTCGTGGAACTCAGGC</p> |

[0304]

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26195 | TGCAGTTTATTACTGTGAGCA GTATAACAACACTGGCCTCTCAC TTTCCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGGAGAGT GT | GCCCTGACCAGGGGGTGACACCTTCCCGGGCTGCTCTACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAAGTTG AGCCCCAAATCTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTTG CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCCCTCTC CCCCCAAAACCAAGACACCTCATGATCTCCCGACCCC TGAGGTACATCGTGGTGGACCGTGGACCGCAAGAAC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACCGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGCGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCAAGCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGACAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGCCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A | (SEQ ID NO: 44) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVLSHLAWYQQKPGQA PRLIYEAASTRATGIPARFSGSG | (SEQ ID NO: 45) QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK |
| AA | | | | |

[0305]

| | | | |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>SGTEFTLTISSLQSEDFAVVYCYQ QYNNWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIIPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSTLS STLTLISKADYKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFRGEC</p> | <p>GPSVFPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVIHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDDKKVEPKSCDKTHCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPETCVVVDVSHIEDPEVFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| <p>2G10.324</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.324 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [未 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIlg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26201</p> | <p>(SEQ ID NO: 46) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTCTGAGTCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGCA GTATCAGA ACTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT</p> | <p>(SEQ ID NO: 47) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTATGATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATCTACTG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCACTGGTCACTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCAACCTCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCC GGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAACCAAGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGGC</p> |

[0306]

| | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACCTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CCAGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGGCTCCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGCGAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCTTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCCGT GGAGTGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACACTACCGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 48)</p> | <p>(SEQ ID NO: 49)</p> |
| | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVLSHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAATRAITGIPARFSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSYTRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI</p> |
| AA | | |

[0307]

| | | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | STLTLKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 50) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTATGAGTCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGCA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTGCGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC |
| 2G10.322 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.322 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:hulg GlzSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26199 | (SEQ ID NO: 51) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGGCAATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGCAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGAAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAG CACCTCTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACCTCAGGC GCCCTGACCAGGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCAAAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCGTCAGTCTTCCCTTTC CCCCCAAAACCCAAAGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA | |

[0308]

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAACACAAAGTCTACGC CTCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>(SEQ ID NO: 52)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVMSHLAWYQQKPGQ APRLIYEAAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNIFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFRGEC</p> | <p>(SEQ ID NO: 53)</p> <p>QVQLVESGGGVQPGRSRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELLEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 54)</p> <p>GAAATAGTAGTACGCGAGTCT</p> | <p>(SEQ ID NO: 55)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC</p> | <p>AA</p> <p>NA</p> |

[0309]

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><huGIPR> 2G10.306 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26192</p> | <p>CCAGCCACCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCT CTCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTCTGACGCACCTTAGCCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTCC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAACA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC</p> | <p>TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTA ACTATGGCA TGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCA CAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCCCTAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGC CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTCTCCCTCTTC CCCCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACTGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTCAAGCGTCTCCACCGTCCCTGCACCAG GACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAACCAAGGTACAGCCTG</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0310]

| | | | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> <p>(SEQ ID NO: 56)</p> | <p>ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCGGAGAA CAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAGAAGGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> <p>(SEQ ID NO: 57)</p> |
| 2G10.331 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.331 VK3 (1- 236) VL]::huKL | NA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVLTHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAATRAITGIPARFSGS SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 58)</p> | <p>QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPDYWGQGTLLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCYSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 59)</p> |
| | | | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTGATCTGCACCTTAGCCTG GTACCAGCAGAAAACCTGGCC</p> <p>(SEQ ID NO: 59)</p> | <p>CAGGTGCAGTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGCATGACACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCCTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAA</p> |

[0311]

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>C-CL + [本 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26208</p> | <p>AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAAGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATCAGAACTGGCCTTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGTGAACAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATTTGGCGA TTTTGGAGTGGTCCCGGACTACT GGGGCCAGGGAACCTTGGTCACTGGTCACTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCCTCCAAAG CACCTCTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAATCTCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGGTCAAGCGTCCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCAAGCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACCAACTACAAG ACCCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTC TATAGCAAGCTCACCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCAC</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0312]

| | | | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | <p>A</p> <p>(SEQ ID NO: 61)</p> <p>QVQLVESGGGVQGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 60)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVDLIHLAWYQQKPGQ APRLLIYEAAATRAITGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSLTLTSKADYEEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>AA</p> | |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 62)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCGAACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTCC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG</p> <p>NA</p> | |
| 2G10.320 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.320 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.320 VH3 (1- | | <p>(SEQ ID NO: 63)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGGCAGAGATCTGGCGATTTTGGAGTGTATCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTGTGTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCCAGCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGGCTGGTCAAGG</p> | |

[0313]

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>472) VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26197</p> | <p>CAGCCTGCAAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGCA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCAAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAAGCGGTGCAACCTTCCCGGCTGTCTAC GTCTCAGGACTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTGTGACAAAACACTCACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTC CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCC TGAGGTACATGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACAGCTCCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 64)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSEHLAWYQQKPGQA</p> | <p>(SEQ ID NO: 65)</p> <p>QVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQ</p> |
| <p>AA</p> | | |

[0314]

| | | | | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>PRLLIYEAAATRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIIPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 66)</p> | <p>MNSLRAEDTAVYCARDLAIFGVIPIVYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSKCDKHTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVVDVSHIEDPEVFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 67)</p> |
| <p>2G10.328</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.320 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [未 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIlg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID:</p> | <p>NA</p> | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCGAACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAAACCGGTG</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGCATGACACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGTGTGTATTAATG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTGGTACCTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGGCTGTCTTACA GTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACCGTG AATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTG</p> |

[0315]

| | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SS-26205 | <p>CTGCACCATCTGCTTCACTTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGTAACCTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCAAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>AGCCAAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCCTGTC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCTGTCAGTCTTCTCTTC CCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCCGGACCC TGAGGTACATCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 68)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVSEHLAWYQQKPGQA PRLLYEAAATRAITGIPARFSGG SGTFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNIFYPREAKVQWKVDNAL</p> | <p>(SEQ ID NO: 69)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE</p> |

[0316]

| | | | | |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>QSGNSQESVTEQDSKDYSLSL STLTLKADYKHKVYACEVT HQGLSPVTKSFRNREC</p> <p>(SEQ ID NO: 70)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCCGGCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTGACGA GTATCAGCACTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAAG</p> | <p>EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHINIHYTQKLSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 71)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAATAAGGCAATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTATGTC AAGTGATAAATACTATGACAGCCGCTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGAAACCTGGTCACTCCCTGGCACCTCTCCAAAG AAGGGCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTGGTCCCTCCAAAG CACCTTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGGGGTGCAACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAAGTTG AGCCCAAATCTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTC CCAGCACCTGAATCCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACCTGGACCGGCTGGAGGTG</p> |
| | | | | 2G10.333 |
| | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.333 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26210</p> | NA | | |

[0317]

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCTGTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGACAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 72) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVSRHLAWYQKPGQA PRLLIYEAAATRAATGIPARFSGS SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQHWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWVKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>(SEQ ID NO: 73) QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCYSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 74)</p> | <p>(SEQ ID NO: 75)</p> |

[0318]

| | | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.301 | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.301 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.301 VH3 (1- 472) VH]:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26178</p> | <p>GAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAAG TGTTTTCAAGCCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCCAAAG TACAGTGGAAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTTGA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCCAGAACTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC GTCTGACAAATACTATGCAGAGCCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTAATG TGGGAGAGATCTTGGGATTTTTGGAGTGGTCCCGACTACTG GGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCTCCGCAACCTCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCAACGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGGC CCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAG TCCTCAGGACTTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCCGTGGCC AGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCC CCCAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCAATGCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACCTT GAGGTCAAAGTTCAAACCTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGCGTACGCTCCTCACCGTCTGCACCCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCTTGCCCC</p> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0319]

| | | | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> <p>(SEQ ID NO: 76)</p> | <p>ATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCT GCCTGGTCAAAGGTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCCTCTATA GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGAGGGGAA CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTTGCACAACCA CTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA</p> <p>(SEQ ID NO: 77)</p> |
| 2G10.601 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.601 VK3 (1- 236) VL]::huKL | NA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVFSHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAATRATGIPARFSGS SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLSSLSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 78)</p> | <p>QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHVVQRAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPDYWGQGTLLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDDKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCYSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 79)</p> |
| | | AA | <p>(SEQ ID NO: 76)</p> | <p>(SEQ ID NO: 77)</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 78)</p> | <p>(SEQ ID NO: 79)</p> |

[0320]

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>C-CL + [hu 抗 <huGIPR> 2G10.301 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26226</p> | <p>AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAAGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATCAGAACTGGCCTCAG TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATCTTGCAGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACTG GGGCCAGGGAACCTGGTACCCGTGTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGGC CCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGTCTCTACAG TCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGGTGCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACATGCCACCCGTGCC AGCACCTGAATCTCTGGGGGACCCGTACGTCTTCTTCCC CCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTT GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGAGCAGTACGGCAGC TAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGGTCAGCGTCTCAACCGTCTGCACCCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCAACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAAGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTACAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATA GCAAGCTCACCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA CGTCTTCTCATGCTCCCGTATGATGAGGCTGTGCACAACCA</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0321]

| | | | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | (SEQ ID NO: 80) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSFVSHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAAATRAATGIPARVSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ ID NO: 81) CTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 81) QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCARDLAIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFLPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| | | AA | (SEQ ID NO: 82) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTCTGAGTCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCACCACATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT | (SEQ ID NO: 83) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCCAGAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC GTCTGACAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATCTTGGATTTTTGGAGTGGTCCCAGCTACTG GGGCCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTCCCTGGCACCTCCTCCAAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGGTCAAGGA CTACTTCCCAGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGGC |
| 2G10.326 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.326 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.301 VIB (1- 472) | NA | | |

[0322]

| | | |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26203</p> | <p>TGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTATCAGCAGTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGGAGAGT GT</p> | <p>CCCTGACCAGGGGGTGCACACCTTCCCGGGTGTCTACAG TCCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGGTGCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACCGTGA TCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTGAG CCCAAAATCTTGTGACAAAACACATGACATGCCACCCGTC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCCCTTCCC CCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTG AGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTT GAGGTCAAAGTTCAACTGTCAGTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAAGCAAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGGCTCAGCGTCTCAGCGTCTGCACCAAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTGTGTCACAA AAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCCGTGCCCC ATCCCGGGAGGAGATGCCAAGAACAGGTCAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATA GCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA CGTCTTCTCATGTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 84) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVLSHLAWYQQKPGQA PRLIYEAAATRAITGIPARFSGS SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ</p> | <p>(SEQ ID NO: 85) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVDPYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT</p> |
| <p>AA</p> | | |

[0323]

| | | | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>QYQWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSFIFFPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLISKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSNRGECE</p> | <p>SGVIHTPAVLQSSGLYSLSVVTVVSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| <p>2G10.308</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.308 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26185</p> | <p>(SEQ ID NO: 86) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTTAGCCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATCAGCAGTGGCCTCTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTCATCTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT</p> | <p>(SEQ ID NO: 87) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACAGCATCTGGATTCA CCTTCAAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGGTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCAACCTCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCAACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGGAAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGCTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTTCCCTCTTC</p> |

[0324]

| | | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTTGCTGCTGTAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGTAACCTC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGCGTCCCTACCGTCTGCACCAAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACAGCTG ACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 88)</p> | <p>(SEQ ID NO: 89)</p> |
| <p>AA</p> | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVFSHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAAATRAITGIPARFSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQQWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLTKADYEEKHKVYACEVT</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTCPAPELLEGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV</p> |

[0325]

| | | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | HQGLSSPVTKSNRGECE (SEQ ID NO: 90) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTTACGCCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATCAGCAGTGGCCTCAG TTTCCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGGAAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC |
| 2G10.608 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.608 VK3 (1- 236) VL];:huKL C-CL + [木 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH];:huIlg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26233 | EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALINHYTKLSLSLSPGK (SEQ ID NO: 91) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGCATGGCATGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTATGATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGCCAGGGAACCTGGTACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGCCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACA GTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCAACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAACTTTGTGACAAAATCTCACACATGCCCAACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCCGTCACTTCTCTCTTC CCCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCTGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTCAAGCGTCTCACCGTCTGACCCAG | |

[0326]

| | | | | |
|-----|------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>GACTGGTGTAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTACAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGAGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCGTGTGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTC TATAGCAAGCTACCCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAAGAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 92)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSFHSLAWYQQKPGQA PRLIYEAAATRATGIPARVSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQQWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLTKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>(SEQ ID NO: 93)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLSQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPGK</p> |
| | | AA | | <p>(SEQ ID NO: 94)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT</p> |
| 2G1 | 0.33 | [hu 抗 - <huGIPR> | NA | |

[0327]

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2G10.336 VK3 (1- 236) VL)::huKL C-CL + [hu 抗 <huGIPR> 2G10.325 VH3 (1- 472) VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26213</p> | <p>CCAGGGAAAGAGCCACCCCT CTCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTACAGAGCCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC</p> | <p>CCTTCAAGTAACTATGGGATGCACTGGGTCCGCCAGGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGACAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGGGAGAGATAATTGGATTTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCACTCTCCTCTTC CCCCAAAACCCAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGGTGGTGGACCGTGGACCGCCAGGAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGCGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTCAAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGCCGT</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0328]

| | | | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT (SEQ ID NO: 96) | GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCGTGCTGAGACTCCGACGGCTCTTCTTCCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A (SEQ ID NO: 97) |
| | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.344 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu | AA | EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVQSHLA WYQQKPGQ APRLLIYEAAATRAATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLISKADYKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 98) | QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYFCARDIAIFGVVDPYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHREALHNYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO: 99) |
| 2G10.344 | | NA | GAAATAGTGTGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGTAGCCACTTAGCCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCT (SEQ ID NO: 99) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATATGGCATGACACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCCTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG |

[0329]

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>抗 <huGIPR> 2G10.325 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-2621</p> | <p>ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTATCAGCAGTGGCCTCTCAC TTTTGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCCTTCACTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCAAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>TGCGAGAGATATTGGGATTTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAAACCTTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTCTACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCAACCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCGTGAGTCTTCTCTTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTGGTCAAGCTCCACCGTCTGCACCCAG GACTGGTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCCGTGGACTCCGACGGTCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACAGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0330]

| | | | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | <p>A</p> <p>(SEQ ID NO: 101)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK GPSVFLPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 100)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVSSHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAAATRAITGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQQWPLTFGGGTKEIKRTV AAPSVFIPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLTKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>AA</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 102)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGITTTACGCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT</p> | <p>NA</p> |
| 2G10.310 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.310 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) | | <p>(SEQ ID NO: 103)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTTCAGTAACTATGGCAATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGGCAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCACTGTCAGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAAACCGGTGACGGGTGTCGTGGAACTCAGGC</p> | |

[0331]

| | | |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26187</p> | <p>TGCAGTTTATTACTGTACAGCA GTATAACAACACTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>GCCCTGACCAGGGGTGCAACCTTCCCGGCTGTCTACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGCCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAAGTTG AGCCCCAAATCTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCC TGAGGTACATCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACCGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGCGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCAAGCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGCCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 104) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSFTHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAASTRATGIPARFSGSG</p> | <p>(SEQ ID NO: 105) QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVROAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK</p> |
| <p>AA</p> | | |

[0332]

| | | | |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>SGTEFTLTISSLQSEDFAVVYCYQ QYNNWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIIPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSTYSL STLTLKADYKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFRGEC</p> | <p>GPSVFPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSKCDKHTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVVDVSHIEDPEVFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| <p>2G10.610</p> | <p>[未 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [未 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIlg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26235</p> | <p>(SEQ ID NO: 106) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTTACCGCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGTCACCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCAATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTATAACAACCTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCACTGTCTTCATCTT</p> | <p>(SEQ ID NO: 107) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTATGATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATCTACTG TGGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCC GGCTGTCTCTACA GTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAACCAAGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGTG</p> |

[0333]

| | | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACCTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTGCCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CCAGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGGCTCCTCACCGTCTGCACCAAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACAGCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCCGT GGAGTGGAGAGCAATGGGACAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACACTACAGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 108)</p> | <p>(SEQ ID NO: 109)</p> |
| <p>AA</p> | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSFTHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAATRAITGIPARVSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHCTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSYTRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI</p> |

[0334]

| | | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | STLTLKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 110) GAAATAGTGATGAGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTTGAACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTATAACAACCTGGCCTCTCAC TTTGCGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC |
| 2G10.312 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.302 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:hulg GlzSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26189 | (SEQ ID NO: 111) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGGCAATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGAAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAG CACCTCTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACCTCAGGC GCCCTGACCAGGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCAAAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCTCAGTCTTCCCTTTC CCCCCAAAACCCAAAGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA | |

[0335]

| | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>GCACGTACCGTTGGTCAAGCGTCCACCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTC TATAGCAAGCTCACCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACAGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 112) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVFEHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAAATRATGIPARFSGS SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>(SEQ ID NO: 113) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELLEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 114) GAAATAGTAGTACGCGAGTCT</p> | <p>(SEQ ID NO: 115) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCC</p> |
| <p>③</p> | <p>hu 批</p> | <p>NA</p> |

[0336]

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><huGIPR> 2G10.329 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26206</p> | <p>CCAGCCACCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCT CTCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTGAACAGCACCTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTCC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAACA GTATAACAACCTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC</p> | <p>TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAAGCATCTGGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGGCAATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGATGC AAGTGATAAATACTATGACAGCCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTGTGTATTACTG TGGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCAACGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGGTGCTGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTCTACA GTCCCTAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGC CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTCTCCCTCTTC CCCCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACTGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTCAAGCGTCTCCACCGTCCCTGCACCAG GACTGGTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0337]

| | | | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> <p>(SEQ ID NO: 116)</p> | <p>ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCGGAGAAACAACACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> <p>(SEQ ID NO: 117)</p> |
| 2G10.327 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.327 VK3 (1- 236) VL]::huKL | NA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVEQHLAWYQQKPGQ APRLIYEAAATRAATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNNWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS LSSTLTLTKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 118)</p> | <p>QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLSQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSN TKVDDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 119)</p> |
| | | AA | <p>(SEQ ID NO: 116)</p> | <p>(SEQ ID NO: 117)</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 118)</p> | <p>(SEQ ID NO: 119)</p> |

[0338]

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>C-CL + [本 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26204</p> | <p>AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAAGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAACCAAGTGGCCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATTTGGCGA TTTTGGAGTGGTCCCGGACTACT GGGGCCAGGGAACCTTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAATCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGGTCAAGCGTCCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCAATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTC TATAGCAAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCAC</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0339]

| | | | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | AACCCTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A (SEQ ID NO: 121) QVQLVESGGGVQGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLTVVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| | | (SEQ ID NO: 120) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVHSHILAWYQQKPGQ APRLIYEAAATRAITGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVEFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC | AA | |
| | | (SEQ ID NO: 122) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTCATCATCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTCC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCATCTCACCATCAG | NA | |
| 2G10.338 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.338 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [未 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- | | | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGGCAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTGTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGGCTGGTCAAGG |

[0340]

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>472) VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26215</p> | <p>CAGCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAACCAAGTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTGCCCGTCAAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAAGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTGTGACAAAACACTCACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTC CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTAGCGCA GCACGTACCGTTGCGTACAGCTCCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> | <p>(SEQ ID NO: 124) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVHHHLAWYQQKPGQ</p> | <p>(SEQ ID NO: 125) QVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQ</p> |
| <p>AA</p> | | | | |

[0341]

| | | | | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>APRLIYEAAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYBREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS LSSTLTLKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>MNSLRAEDTAVYCARDLAIFGVVDPYWGQGLTVTSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSKCDKTHCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNYHTQKLSLSLSPGK</p> |
| <p>2G10.314</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.314 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [未 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIlg GlzSEFL2 -2 (mAb): LMR ID:</p> | <p>NA</p> | <p>(SEQ ID NO: 126) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTCCATAGCCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGCA GTATAACAACACTGGCCTCTCAC TTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAAACCGGTGG</p> | <p>(SEQ ID NO: 127) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGCATGACACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGTGTGTATTAATCTG TGGCAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAAACCTGGTACCCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGGCTGTCTCTACA GTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACCGTG AATCACAAGCCCCAGCAACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTG</p> |

[0342]

| | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SS-26191 | <p>CTGCACCATCTGTCTTCACTTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGTAACCTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>AGCCAAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCCTGTC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCTGTCAGTCTTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCC TGAGGTACATCGTGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCACGGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 128)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVHSHLAWYQQKPGQ APRLLIYEAAATRAITGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNNWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN</p> | <p>(SEQ ID NO: 129)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE</p> |

[0343]

| | | | | |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | ALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYS LSSTLTLISKADYKIKHYVACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 130) | EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFLLYSLKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMIHEALHINIHYTKLSLSLSPGK (SEQ ID NO: 131) |
| | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.337 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:hulfg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26214 | NA | GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCT CTCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTGATGTCAACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAAGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTGACGA GTATAACCAGTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAAG | CAGGTGCAGCTGGTGAGTCTGGGGAGGCCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAATA TGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGACAGCCGCTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGAAACCTGGTCACTCCCTGGCACCTCTCCAAAG AAGGGCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTGGTGCCTGGTCAAGG CACCTTGGGGCCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGGGCGTGCAACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCCAACCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACCTGGACCGGCTGGAGGTG |
| | 2G10.337 | | | |

[0344]

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGGAAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTGCCCGTCAAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTCAAGGTCTCACCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGTCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGACAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA A</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 132)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSDVNLAWYQQKPGQ APRLLIYEAAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSLTLTKADYKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 134)</p> | <p>(SEQ ID NO: 133)</p> <p>QVQLVIESGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVPDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHITCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 135)</p> |
| <p>AA</p> | |

[0345]

| | | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.341 | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.341 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26218</p> | <p>GAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTGATGTCCACTTAGCCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGTCACCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGCA GTATAACCAGTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGGCCAAAG TACAGTGGAAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTTGA</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTTCAGTAACATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTGTGTATTAATG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGGTCTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTCTACA GTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGGTGGTGCACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTTCTCCTCTTC CCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACTGCGTGGTGGACGTTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAAACCTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGCGTCTCACCCTCCTGCAACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGCC</p> |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0346]

| | | | | |
|----------|----------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> <p>(SEQ ID NO: 136)</p> | <p>CCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTC TATAGCAAGCTACCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTTGCAC AACCACTACACGCAGAGAAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> <p>(SEQ ID NO: 137)</p> |
| | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.302 VK3 (1- 236) | NA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSDVHLAWYQQKPGQ APRLIYEAAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTS LSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 138)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDDKKVEPKSCDKTHITCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 139)</p> |
| 2G10.302 | | | | |

[0347]

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>VL]:huKL C-CL + [hu 抗 <huGIPR> 2G10.302 VH3 (1- 472) VH]:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26179</p> | <p>GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGCTCCACAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAAGGGCC ACTGGTATCCACAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCACATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGCA GTATAACAACCTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCCGTACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT</p> | <p>CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGAGATATTGCGATTTTTGGAGTGTTCCTCCGACTACTG GGGCCAGGGAACCTGGTACCGTGTCTAGTGCCTCCCAAGAGC AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGGCG CCCTGACCAGGGGTGCACACCTTCCCAGGCTGTCTACAG TCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGGCCC TCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAGCCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTCGCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTATCTCCCCGACCCCTG CCCAAAACCCAGGACACCCCTCATGATCTCCCCGACCCCTG AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTT GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGAGTACGGCAGC TAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGGCTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAAGCC AAAAGGCAGCCCCGAGAACCAACAGGTGTACACCCCTGCCCCC ATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCACGGGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGCAGCCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCTATA GCAAGCTCACCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0348]

| | | | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | GT (SEQ ID NO: 140) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVFEHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAAATRAITGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGTKEIKRTV AAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLLTSLKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC | CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 141) QVQLVESGGGVQPGRLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVPDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV'PSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| | | AA | (SEQ ID NO: 142) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTTTGAACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTCACTCTCACCATCAG | (SEQ ID NO: 143) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTTCAGTA ACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTA CTG TGGCAGAGATATTGCGATTTTGGAGTGTTCGCCACTACTG GGGCCAGGGAACCTGGTACCCTGTACTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTCCCTTGGCACCCCTCTCCAAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA |
| 2G10.602 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.602 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.302 VH3 (1- | NA | | |

[0349]

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>472) VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26227</p> | <p>CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAACAACACTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CTACTTCCCGAAACCGGTGACGGTGTGTTGGAACTCAGGGC CCCTGACACGGGGTGCACACCTTCCGGGTCTCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGGTGAACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAAGCCAGCAACCAAGTGGACAAAGAAAGTTGAG CCCAAACTTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTCGCC AGCACCTGAACCTCTGGGGACCGTCACTCTTCTCTCCC CCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCTG AGGTCACATGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTT GAGGTCAAAGTTCAAAGTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGGCTCAGCGTCTCAACCGTCTGCACCAAGGA CTGGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGTGAAGGTGTCCAACA AAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTGAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATA GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA CGTCTTCTCATGTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 144)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVFEHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAASTRATGIPARVSGSG</p> | <p>(SEQ ID NO: 145)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVROAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGFPDYWGQGLTVTVSSASTK</p> |
| <p>AA</p> | | |

[0350]

| | | | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>SGTEFTLTISSLQSEDFAVVYCYQ QYNNWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIIPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSTYSL STLTLKADYKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 146)</p> | <p>GPSVPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPVAVLQSSGLYSLSVTVVTPSSSLGTQYICNVNHHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVVDVSHIEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCYSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 147)</p> |
| 2G10.325 | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.325 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.325 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26202</p> | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTTCGAACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTATAACCAAGTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGCTTCATCTT</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGTGTGTATCTACTG TGCGAGAGATAATTGGGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCACTGGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCAGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAACCAAGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGG</p> | |

[0351]

| | | |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTTGCTGCTGTAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAAGTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTGCCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CCAGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGCGTCCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGAGAGCAATGGGACAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 148)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVFEHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAATRAITGIPARFSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNQWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS</p> | <p>(SEQ ID NO: 149)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHCTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSYTRCVSLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI</p> |
| AA | | |

[0352]

| | | | | |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------|
| | | STLTLKADYKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 150) GAAATAGTGATGAGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTCTGGAAACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAACAACCTGGCCTCTCAC TTTGCGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC | | 2G10.343 |
| | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.343 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.325 VH3 (1- 472) VH]:hulg GlzSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26220 | (SEQ ID NO: 151) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGGCAATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TCGAGAGATAATTGGATTTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGCCAGGAAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAG CACCTCTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCAAAAGCCACGAAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCTCAGTCTTCCCTTTC CCCCCAAAACCCAAAGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCCTGGAGGAGCAGTACGGCA | | |

[0353]

| | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>GCACGTACCGTTGGTCAAGCGTCTCACCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCGTGTGGACTCCGACCGGCTCTTCTTCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 152)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVLEHLAWYQKPGQA PRLLIYEAAATRATGIPARFSGS SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>(SEQ ID NO: 153)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 154)</p> <p>GAAATAGTAGTACGCAGTCT</p> | <p>(SEQ ID NO: 155)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCC</p> |
| <p>③</p> | <p>hu 批</p> | <p>NA</p> |

[0354]

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><huGIPR> 2G10.307 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.302 VH3 (1- 472) VH]:hufg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26190</p> | <p>CCAGCCACCTGTCTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCT CTCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTGATAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAACA GTATAACCAGTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC</p> | <p>TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTA ACTATGGCACTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGGTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATA TTGGATTTTTGGAGTGTTCCTCCGACTACTG GGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCTCCTCCAAAGAGC ACCTCTGGGGGCA CAGGGCCCTGGGCTGGCTGGTCAAGGA CTACTTCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGGCG CCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCC TCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCC AGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTCTTCTTCCC CCCAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCAATGCGTGGTGGACGTCGTCAGCCACGAAGACCTT GAGGTCAAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAGCCCGTGCAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGGCTCAGCGTCCCTCACCGTCCCTGCACCAAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTTGCCTCC ATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCT</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0355]

| | | | | |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>GAGAAACACAAAGTCTAGCG CTGGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> <p>(SEQ ID NO: 156)</p> | <p>GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCCTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATA GCAAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> <p>(SEQ ID NO: 157)</p> |
| | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.317 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu</p> | <p>AA</p> | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVDRHLAWYQKPGQ APRLIYEAAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYIS LSSTLTLISKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 158)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVFPDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPFLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT SGVHTFPAVLAQLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHNKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTCPPELLEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 159)</p> |
| <p>2G10.317</p> | | | | |
| | | | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAACCGGCACCTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCT</p> <p>(SEQ ID NO: 158)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATATGGCATGCACCTGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACCCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGGTGTGTATTACTG</p> <p>(SEQ ID NO: 159)</p> |

[0356]

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>抗 <huGIPR> 2G10.302 VH3 (1-472) VH]::huIgG1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26194</p> | <p>ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCACGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGCA GTATCAGCAGTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTTGCCTGTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCAAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>TGCGAGAGATATTGCGATTTTGGAGTGTTCGCCGACTACTG GGGCCAGGAAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGGC CCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCC TCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTGTGACAAAATCTCACATGCCACCCGTGCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCTCTTCCC CCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAAGACCT GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGGTCAAGCTCCTACCCTCCAGCAGGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGACAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATA GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTTGCACAACCA CTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0357]

| | | | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | AA | <p>(SEQ ID NO: 160)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVNRHLAWYQKPGQ APRLIYEAAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDAVYYC QQYQQWPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNFFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYYS LSSLTSLKADYEEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>(SEQ ID NO: 161)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVFDPYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT SGVHTFPAVLOQSSGLYSLSVVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| 2G10.311 | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.311 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.302 VH3 (1- 472) VH]:hu]g</p> | NA | <p>(SEQ ID NO: 162)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAACGTACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ACCAGGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGCA</p> | <p>(SEQ ID NO: 163)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACTATGGCATGGACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAA ATGAACAAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATATTGCGATTTTTGGAGTGTTCCTCCGACTACTG GGGCCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGCTTCCCTCCGACCCCTCCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAATCAGGGCG CCCTGACCAGGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAG</p> |

[0358]

| | | |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26188</p> | <p>GTATAACCAAGTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGTAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCAAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAAGGACAGCACT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGGTGCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACCGTGAA TCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACATGCCCCACCGTGCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTCCC CCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTACATGCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACCCCT GAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGGCTCAGCGTCTCACCGTCTGCACACAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACA AAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCC AAAGGGCAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCCCCC ATCCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCTATA GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 164) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSNVHLLAWYQQKPGQ APRLLIYQAATRAITGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGKVEIKRT</p> | <p>(SEQ ID NO: 165) QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCLAAASGFTFSNYGMHWVROAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGFPDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN</p> |
| | <p>AA</p> | |

[0359]

| | | | |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>VAAPSVFIFPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLISKADYKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSNRGECE</p> <p>(SEQ ID NO: 166)</p> | <p>TKVDDKVEPKSCDKTHITPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSYRCSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 167)</p> |
| <p>2G10.306</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.306 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.306 VH3 (1- 472) VH]:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26183</p> | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTCTGACGCACCTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTTCAGCA GTATCAGAAGTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGT</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACCGTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATATTGGATTTTTGGAGTGTATCCCGACTACT GGGGCCAGGAAACCCTGGTCAACCCTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCCAATCTGTGACAAAACACTCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCCCTCTTC CCCCCAAAACCCAGGACACCCCTCATGTATCTCCCGGACCCC</p> |

[0360]

| | | |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>TGTTGCTGCTGAAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCAATCGGTAECTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>TGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACAGCGTCCACCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCACAAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGCGAGCCCGAGAACACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGACAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGGACTCGACGACGGCTCTTCTTCTC TATAGCAAGCTACCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 168)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVLTHLAWYQQKPGQA PRLLYEAA TRATGIPARFSGG SGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNRFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLTKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>(SEQ ID NO: 169)</p> <p>QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCARDIAIFGVPDYWGQGLVTVSSASTKG PSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNT KYDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTRYCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEV ESNQGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS</p> |
| AA | | |

[0362]

| | | | | |
|--------------|----------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.3 47 | 批 <huGIPR> 21- | NA | <p>GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> <p>(SEQ ID NO: 172)</p> | <p>ACAAAGCCCTCCAGCCCCCA GCCAAAGGGCAGCCCGAGAAC CCCATCCGGGAGGAGATGACCA ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCA ACCAAGCTCCCGTGTGGACTCC TATAGCAAGCTCACCGTGGACA GGAACGTCTTCTCATGCTCCG AACCACACAGCAGAGAAGCCT A</p> <p>(SEQ ID NO: 173)</p> |
| | | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVLTHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAAATRAIGIPARVSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 174)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS GEGLEWVAIWFDAADSKYYADA MNSLRAEDTAVYCCARDIAIFG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV KVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPA SRTPETCVVDVSHEDPEVKFNW YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG AKGQPREPQVYTLPPSREEMTK ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS CSVMHEALTHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 175)</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 174)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCC CCTTCAGTAACATAAGGCAATG</p> |

[0363]

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>143_2G10_ LC1.005 (1- 237)(S73(8 5)A) VL + [未知抗- <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH];:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26224</p> | <p>CTCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ATGGTCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTTC AGTGCAGTGGTCTGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAACA GTATAATAACTGGCCTCTCAC TTTTGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAAGGACAGCACT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG</p> | <p>GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGATGC AAGTGATAAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTTACTG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCTCCAAGAG CACCTTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGGGGTGCAACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCAAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATCGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAAAGTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGGCTCAGCGTCTCAGCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0364]

| | | | | | |
|--|------------------------------------------------------------------------------------|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | CCTGAGCTGCCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT (SEQ ID NO: 176) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLIYGAAATRAATGIPARFSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 178) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATGGTGCAGCCACCAGGGCC | ACCACGCCTCCGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGACAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A (SEQ ID NO: 177) QVQLVESGGGVQPGRSLRSLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCARDLAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 179) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATATGGCATGCGACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACCCCGTGAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATACTG TGCGAGAGATCAGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGGATTACT |
| | | AA | | | |
| | 抗 * <huGIPR> 21- 143_2G10_ LC1.005 (1- 237)(S73(8 5A) VL + | NA | | 2G10.348 | |

[0365]

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.348 VH3 (1- 472) VH]::huIg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-2625</p> | <p>ACTGGTATCCACGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAATAACTGGCCTCTCAC TTTTGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAECTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCAACAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAATAACTGGCCTCTCAC TTTTGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAECTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCAACAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>GGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTGGTGTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCCCTGGCACCCCTCCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCCTGGTACCGGTCTCGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTCTACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGACGGTGGTGCACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGCCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATCGCTGGTGGACGTGAGCCACGAAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGGTCAAGCTCCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACAGCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGCCGT GGA GTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACA ACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCTCTTCTCCTC TATAGCAAAGTCACTCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACACTACCCGACAGAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0366]

| | | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | (SEQ ID NO: 180) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLLIYGAAATRAATGIPARFSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ ID NO: 181) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDQAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGT.AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| | AA | (SEQ ID NO: 182) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ATGGTGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGCA | (SEQ ID NO: 183) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACTATGGCATGGACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAA ATGAACAAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATATTGCGATTTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTACCGTACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAAGAG CACCTCTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA |
| 2G10.346 | 抗 <huGIPR> 21- 143_2G10_ LC1.005 (1- 237)S73(8 5)A) VL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.325 VIB (1- 472) | | |

[0367]

| | | |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26223</p> | <p>GTATAAATACTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTTGCTGCTGTAATACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCAAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAAGGACAGCACT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>GTCCTCAGGACTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCCAAATCTTGTGACAAAATCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCATGATCTCCCGGACCCC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATCGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGGTCAAGCTGCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACAGCCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCGTTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTC TATAGCAAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| <p>AA</p> | <p>(SEQ ID NO: 184) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLIYGAAATRAITGIPARFSGS SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ</p> | <p>(SEQ ID NO: 185) QVQLVESGGGVQPRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT</p> |

[0368]

| | | | |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>QYNNWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSFIFFPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLISKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSNRGECE</p> | <p>SGVIHTPAVLQSSGLYSLSVVTVVSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVVDKKVEPKSCDKTHHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSFLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| <p>2G10.647</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.647 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木 和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26236</p> | <p>(SEQ ID NO: 186)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ATGGTGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACAGA GTATAATAAAGTGGCCTCTCAC TTTCCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT</p> | <p>(SEQ ID NO: 187)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGACAGCATCTGGATTCA CCTTCAAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGGTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCAACCTCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCAACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGGTGTCTCTACA GTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGCTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGGTGACGTCTTCCCTCTC</p> |

[0369]

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>CCCCAAACCCAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGCGTCCCTACCCTCTGCACCAAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACAGCCTG ACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> | <p>GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTTGCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGTAACCTC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>(SEQ ID NO: 188)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLLYGAATRAITGIPARVSGS GSGTEFTLTISSLSQSEDFAVYYC QQYNNWPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSTLTLSKADYEEKHKVYACE</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 189)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHCTCPAPELLEGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV</p> | <p>(SEQ ID NO: 189)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHCTCPAPELLEGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV</p> | <p>AA</p> |

[0370]

| | | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | VTIHQGLSPVTKSFRNGEC (SEQ ID NO: 190) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ATGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAATAACTGGCCTCTCAC TTTCCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGGAAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC |
| 2G10.649 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.649 VK3 (1- 236) VL];:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.348 VH3 (1- 472) VH];:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26237 | (SEQ ID NO: 191) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATATGGCATGACACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTATGATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATCAGGCGATTTTGGAGTGGTCCCAGATTACT GGGCCAGGGAACCTGGTCACTGTCACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGCCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACCTCAGGC GCCCTGACCAGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACCA GTCTCAGGACTTACTCCTCAGACGCTGTGTGACCCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAATCTTGTGACAAAATCTCACACATGCCCAACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCCGTCACTTCTCTCTTC CCCCCAAAACCCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCTGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTCAAGCGTCTCACCGTCTGACCCAG | |

[0371]

| | | | | |
|-----|---------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | CAGGAGAGTGTCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT | GACTGGTGTAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTACAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGAGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCGTGTGACTCCGACGGCTCTCTTCTCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAAGAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A |
| | | | (SEQ ID NO: 192) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLIYEAAATRAIGIPARVSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLTKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC | (SEQ ID NO: 193) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDQAIFGVVPDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLSQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 2G1 | [hu 抗 - <huGIPR> | NA | (SEQ ID NO: 194) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT | (SEQ ID NO: 195) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA |

[0372]

| | | |
|-----------|-------------------------|-----------------------------------------------|
| 2G10.305 | CCAGGGAAAGAGCCACCCCT | CCTTCAGTA ACTATGGGCA TGCACTGGGTCCGCCAGGGCTCCA |
| VK3 (1- | CTCCTGCAGGGCCAGTCAAGAG | GGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC |
| 236) | TGTTGATGTTAACTTAGCCGTG | AAGTGATAAATACTATGACAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA |
| VL)::huKL | GTACCAGCAGAAACCTGGCC | CCATCTCCAGAGACA ACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA |
| C-CL + [未 | AGGCTCCAGGCTCCTCATCT | ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG |
| 知 抗 - | ACAACGCAGCCACCAGGGCC | TGCGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT |
| <huGIPR> | ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT | GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC |
| 2G10.610 | AGTGGCAGTGGTCTGGGAC | AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCCCAAGAG |
| VH3 (1- | AGAGTCACTCTCACCATCAG | CACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG |
| 472) | CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT | ACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGGTGCTGTGGAACTCAGGC |
| VH)::hulg | TGCAGTTTATTACTGTACAGA | GCCCTGACCAGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTCTACA |
| G1zSEFL2 | GTATCAGA AACTGGCCTCTCAC | GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGC |
| -2 (mAb); | TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT | CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG |
| LMR ID: | GGAGATCAACGAAACGGTGG | AATCACAAGCCCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG |
| SS-26182 | CTGCACCATCTGTCTTCATCTT | AGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGC |
| | CCCGCCATCTGATGAGCAGTT | CCAGCACCTGA ACTCTCTGGGGGACCGTCACTGTCTTCTCTTC |
| | GAAATCTGGA ACTGCCTCTGT | CCCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC |
| | TGTGTGCTGCTGAATAACTT | TGAGGTACATGGGTGGTGGACCGTGAGCCACGAAGACC |
| | CTATCCCAGAGAGGCCAAAG | CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTG |
| | TACAGTGAAGGTGGATAAC | CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGGCA |
| | GCCCTCCAATCGGGTAACTCC | GCACGTACCGTTTGGCTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCCAG |
| | CAGGAGAGTGTACAGAGCA | GACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCA |
| | GGACAGCAAGGACAGCACCT | ACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA |
| | ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA | GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAACAGGTGTACACCCCTGCC |
| | CGCTGAGCA AAGCAGACTAC | CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTCAAGCCTG |
| | GAGAAACACA AAGTCTACGC | ACCTGCCTGGTCAAAGGGTCTCTATCCAGGGACATCGCCGT |

[0373]

| | | | | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCGTGCTGAGACTCCGACGGCTCTTCTTCCCTC TATAGCAAAGCTACCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 196) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSDVNLAWYQQKPGQ APRLIYNAAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>(SEQ ID NO: 197) QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCARDLAIFGVVPDYWGQGTILVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSN TKVDKKEPKSCDKTHCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.605 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [木</p> | <p>AA</p> | <p>(SEQ ID NO: 198) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTGATGTTAACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCT</p> | <p>(SEQ ID NO: 199) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG</p> |
| <p>2G10.605</p> | | | | |

[0374]

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>和 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26230</p> | <p>ACAACGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGCA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTTGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAECTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCAAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>TGCAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTCTCGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTACTCCCTCAGCAGGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCAACCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTGGTCAAGCTCCACCGTCTGCACCCAG GACTGGTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGGAGAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGTCTCTTCTTCTC TATAGCAAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0375]

| | | | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | <p>A</p> <p>(SEQ ID NO: 201)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCARDLAIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHPKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELLEGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSYRCVSVLTVLVHQQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHFEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 200)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSDVNLAWYQQKPGQ APRLLIYNAATRATGIPARVSG SSGTEFTLTISSLQSEDFAVY CQQYQNWPLTFGGGKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSLSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>AA</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 202)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTCT CCAGGGGAAAGACCCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTCATACGAACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ACAACGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCAATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT</p> | <p>NA</p> |
| 2G10.340 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.340 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.325 VH3 (1- 472) | | <p>(SEQ ID NO: 203)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAATAAGCATGACACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TCGAGAGATATTGGGATTTTTGGAGTGGTCCCAGCTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTACCCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCCAAGAG CACTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCCGGTGACGGGTGCTGTGGAACTCAGGC</p> | |

[0376]

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26217 | TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCCGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGGAGAGT GT | GCCCTGACCAGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGCCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAAGTTG AGCCCCAAATCTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTCG CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCCCTCTC CCCCCAAAACCAAGACACCTCATGATCTCCCGACCCC TGAGGTACATCGTGGTGGACGCGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACCGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGCGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACAGCCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGGACATCGCCGT GGAGTGGGAGACAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTCCTC TATAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGCCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A | (SEQ ID NO: 204) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVHTNLAWYQQKPGQ APRLLIYNAAATRAITGIPARFSGS | (SEQ ID NO: 205) QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVROAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK |
| AA | | | | |

[0377]

| | | | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>GSSTFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS LSSTLTLKADYKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>GPSVPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPVAVLQSSGLYSLSVVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| <p>2G10.334</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.334 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [未 知 抗 - <huGIPR> 2G10.610 VH3 (1- 472) VH]:huIlg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26211</p> | <p>(SEQ ID NO: 206) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAACCTGAACCTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACCAGGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTATAACCAAGTGGCCTCTCAC TTTCCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGCTTCATCTT</p> | <p>(SEQ ID NO: 207) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTATGATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATCTACTG TGGGAGAGATTTGGCGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTACCCCTGGCAACCTCCTCCCAAGAG AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTGGTCAAGG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCAGGCTGTCTTACA GTCCCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCCAACCAAGGAGGACCAAGAAAGTTG AGCCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCCAACCGTGC</p> |

[0378]

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>CCC GCC ATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCAAATCGGGTAACCTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTGCCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CCAGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTTC CCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGGACAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGGCTCCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCCGT GGAGTGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCGAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 208)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVNLNLAWYQQKPGQ APRLLIYQAA TRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYS</p> <p>AA</p> | <p>(SEQ ID NO: 209)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDA SDKYYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVV PDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTV PSSLGTQTYICNVN HKPSN TKVDK KVEPKSCDKTHCTPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI</p> |

[0379]

| | | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>LSSTLTLKADYKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 210)</p> <p>GAAATAGTGATGAGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTTTCCAGAACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACCAGGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC</p> <p>AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTATAACCAGTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC</p> | <p>SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 211)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCAGTAACATAAGGCAATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTATATGGTTTGTATGC AAGTGATAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGGAGAGATAATTGGATTTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGAAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAG CACCTCTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCAAAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCGTCAGTCTTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA</p> |
| 2G10.339 | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.339 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.325 VH3 (1- 472) VH]:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26216</p> <p>NA</p> | | |

[0380]

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>(SEQ ID NO: 212)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVFQNLAWYQKPGQ APRLLYQAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNIFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNREGC</p> | <p>(SEQ ID NO: 213)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVPDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELLEGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 215)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC</p> |
| <p>GACCGTACCGTTGGGTCAAGCGTCTCACCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAAGCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> | <p>(SEQ ID NO: 214)</p> <p>GAAATAGTAGTACGCGAGTCT</p> | <p>AA</p> <p>hu 批 · NA</p> |

[0381]

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><huGIPR> 2G10.307 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.307 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26184</p> | <p>CCAGCCACCTGTCTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCT CTCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTGATAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAACA GTATAACCAGTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC</p> | <p>TGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAAGCATCTGGATTCA CCTTCCAGAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC GTACGGTAAATACTATGACAGCCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTGTGTATTACTG TGGGAGAGATCAGACGATTTTTGGAGTGGTCCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCAACGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGGTGCTGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCCCTAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCAACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGC CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTTCCCTCTTC CCCCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACTGCGTGGTGGACGTTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTCAAGCGTCCCTCACCGTCCCTGCACCAG GACTGGTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTG</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0382]

| | | | | |
|----------|----------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> <p>(SEQ ID NO: 216)</p> | <p>ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCGGAGAAACAACACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCGGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> <p>(SEQ ID NO: 217)</p> |
| 2G10.607 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.607 VK3 (1- 236) VL]:huKL | NA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVDRHLAWYQQKPGQ APRLIYEAAATRAATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNFFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYIS LSSTLTLTKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 218)</p> | <p>QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHWRQAP GEGLEWVAIWFDAYGKYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARDQITIFGVVPDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLSQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDDKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 219)</p> |
| | | AA | <p>(SEQ ID NO: 216)</p> | <p>(SEQ ID NO: 217)</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 218)</p> | <p>(SEQ ID NO: 219)</p> |

[0383]

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>C-CL + [hu 抗 <huGIPR> 2G10.307 VH3 (1- 472) VH]:huIg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26232</p> | <p>AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAAGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGGTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAACCAAGTGGCCTTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATCAGACGATTTTGGAGTGGTCCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTTGGTACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCAAGCCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCGTCAAGTCTTCTCTTC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGGCTCCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC TATAGCAAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCAC</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0384]

| | | | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | <p>A</p> <p>(SEQ ID NO: 221)</p> <p>QVQLVESGGGVQGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHIVRQAP GEGLEWVAIWFDAYGKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDQITFGVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV'PSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITL MISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EYQGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| | | | <p>(SEQ ID NO: 220)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVDRHLAWYQQKPGQ APRLLIYEAAATRATGIPARVSGS GSGTEFLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSLTLSKADYEEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>AA</p> | <p>(SEQ ID NO: 222)</p> <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAACCGGCACITTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTCC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG</p> |
| | | | <p>NA</p> | <p>(SEQ ID NO: 223)</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCCAGAACTATGGCATTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC GTACGGTAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATTAATG TGGGAGAGATAAGACGATTTTGGAGTGGTCCCGGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGGCTGGTCAAGG</p> |
| 2G10.321 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.321 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.321 VH3 (1- | | | |

[0385]

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>472) VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26198</p> | <p>CAGCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAACCAAGTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCAAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAAGCGGTGCAACCTTCCCGGCTGTCTAC GTCTCAGGACTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGTGGACAAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTGTGACAAAACACTCACATGCCACCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGACCGTCACTTCTCTTC CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCC TGAGGTACATGGTGGTGGACGTGAGCCAGAAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACAGCTCCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACAGCCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGACAGAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| <p>AA</p> | <p>(SEQ ID NO: 224) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVNRHLAWYQQKPGQ</p> | <p>(SEQ ID NO: 225) QVQLVESGGGVQPGRSRLRSLCAASGFTFQNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAVYKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ</p> |

[0386]

| | | | | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>APRLIYEAAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNQWPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYBREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS LSSTLTLKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 226)</p> | <p>MNSLRAEDTAVYCARDKTFIGVVPDYWGQGLTVTSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHIEDPEVFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNYTKQSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 227)</p> |
| <p>2G10.342</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.342 VK3 (1- 236) VL)::huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.321 VH3 (1- 472) VH)::huIlg GlzSEFL2 -2 (mAb): LMR ID:</p> | <p>NA</p> | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTGAAAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCACATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTATCAGCAGTGGCCTCTCAC TTTCCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAAACCGGTGG</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCCAGAACTATGGCATGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTATATGGTTTGTATGC GTACGGTAAATACTATGCAGACCCGTGAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGTGTGTATTAATG TGGCAGAGATAAGACGATTTTGGAGTGGTCCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCCTGACCGGTGTCGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTCACA GTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCCACCCAGACCTACATCTGCCAACGTG AATCACAAGCCCCAGCAACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTG</p> |

[0387]

| | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SS-26219 | <p>CTGCACCATCTGCTTCACTTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTGCTGCTGAAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGTAACCTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCAACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>AGCCAAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCCTGTC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCTGTCAGTCTTCTCTTC CCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCCGGACCCC TGAGGTACATCGTGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTTGCC CCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCACGGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGACAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 228)</p> <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVRHLAWYQQKPGQ APRLLIYEAAATRAITGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQQWPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN</p> | <p>(SEQ ID NO: 229)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAYGKYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDKTIIGVVPDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE</p> |

[0388]

| | | | |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | ALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYS LSSLTLTSLKADYKIKHYVACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC | | EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFLLYSLKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMIHEALHINIHYTQKLSLSLSPGK |
| | (SEQ ID NO: 230) | | (SEQ ID NO: 231) |
| | GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAAGAG TGTTTTAGACACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTCAACA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAAG | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTATGATGC GTACGGTAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATAAGACGATTTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCACTCCCTGGCACCTCTCCCAAGAG AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTGGTCCCAAGAG CACCTCTGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCTGCAACCTTCCCGGCTGTCTTACA GTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACACCAAGTGGACAAAGAAAGTTG CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGACGCTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACCTGGACCGGCTGGAGGTG | |
| | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.316 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.319 VH3 (1- 472) VH]:hulfg G1zSEFL2 -2 (mAb); LMR ID: SS-26196 | NA | |
| | 2G10.319 | | |

[0389]

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCTGTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 232) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVFRHLAWYQKPGQA PRLLIYEAAATRAATGIPARFSGS SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>(SEQ ID NO: 233) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAYGKYYADA VKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDKTIQGVVPDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLAQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKDKVEPKSCDKHTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCYSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 234)</p> | <p>(SEQ ID NO: 235)</p> |

[0390]

| | | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.332 | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.318 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.332 VH3 (1- 472) VH]:hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26209</p> | <p>GAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCTGTGTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTCTGAGTCACTTAGCCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAACAACCTGGCCTCTCAC TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCACTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGGAAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGA</p> | <p>CAGGTGACGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCCAGAACTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC GTACGACAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTGTGTATTACTG TGGGAGAGATAAGTGGATTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGAAACCTGGTCAACCGTGTAGTGCCTCCACC AAGGGCCATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGGTCTGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTCTACA GTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGGTGGTGCACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGC CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTTTC CCCCCAAACCCAAAGGACACCTCTATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACTGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAAACCTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACGCGTCTCACCGTCCCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCTGCC</p> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0391]

| | | | | |
|----------|-----------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2G10.345 | [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.345 VK3 (1- | NA | <p>CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> <p>(SEQ ID NO: 236)</p> | <p>CCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC TATAGCAAGCTACCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTTGCAC AACCACTACACGCAGAGAAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> <p>(SEQ ID NO: 237)</p> |
| | | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVLSHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAATRATGIPARFSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(SEQ ID NO: 238)</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAYDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDKSIQFVVPDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFP LAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDDKKVEPKSCDKTHITCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGTSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(SEQ ID NO: 239)</p> |
| | | | <p>GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG</p> <p>(SEQ ID NO: 238)</p> | <p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCCAGAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGCAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC</p> |

[0393]

| | | | | |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT (SEQ ID NO: 240) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVNRHLAWYQQKPGQ APRLIYEAAATRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYNNWPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYS LSSTLTLKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNREGC</p> | <p>TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGTAA A (SEQ ID NO: 241) QVQLVESGGGVQPRSLRSLCAASGFTFQNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAYDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCARDKSIQVVDYWGQGLTVYSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQYICNVNHHKPSN TKVDKDKVEPKSCDKTHCTPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| <p>2G10.335</p> | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.335 VK3 (1- 236) VL]:huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR></p> | <p>NA</p> | <p>(SEQ ID NO: 242) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGCTGTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTACCAGCCACTTAGCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCAGGCTCCTCATCT ACGAAGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTCT</p> | <p>(SEQ ID NO: 243) CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCAGCATCTGGATTCA CCTTCCAGAAACTATGGCATGCACTGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC GTACGACAATACTATGCAGACCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCGAGAGATCTCGGATTTTTGGAGTGGTCCCGGACTACT GGGGCCAGGGAAACCCTGGTCCAGCCGTGTAGTGCCTCCACC</p> |

[0394]

| | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| <p>2GJ10.335 VH3 (1-472) VH)::hulg G1zSEFL2 -2 (mAb): LMR ID: SS-26212</p> | <p>AGTGGCAGTGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGA GTATAACCAAGTGGCCTCAC TTTTGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTTCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAGTCTACGC CTGCGAAGTCA CCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCAAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGGACCCCTCCTCCAAGAG CACCTTGGGGGCACAGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCAGGTGTCTCTACA GTCCCTAGGACTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCAATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAAACCTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGCGTACAGCTCCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCAGGGAGGAGTACCAAGAACCAAGGTACAGCCTG ACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT GGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA CA ACTACAAG ACCACGCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCCTC TATAGCAAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> | (SEQ ID NO: 244) | (SEQ ID NO: 245) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|

[0395]

| | | | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | AA | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQVTSHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAAATRAATGIPARFSGG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNQWPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHWRQAP GEGLEWVAAIWFDAYDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARDLAIFGVVPDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| 2G10.330 | <p>[hu 抗 - <huGIPR> 2G10.330 VK3 (1- 236) VL)::huKL C-CL + [hu 抗 - <huGIPR> 2G10.330 VH3 (1- 472) VH)::hulg G1zSEFL2</p> | NA | <p>(SEQ ID NO: 246) GAAATAGTGATGACGCAGTCT CCAGCCACCCTGTCTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTGATCAGCACTTAGCCCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ACCAGGCAGCCACCAGGGCC ACTGGTATCCCAGCCAGGTTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACCTCACCATCAG CAGCCTGCAGTCTGAAGATTT TGCAGTTTATTACTGTACGCA GTATCAGAACTGGCCTCTCAC</p> | <p>(SEQ ID NO: 247) CAGGTGCAGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA CCTTCCAGAACTATGGCATGCACCTGGTCCGCCAGGCTCCA GGCGAGGGGTGGAGTGGTGGCAGCTATATGGTTTGTATGC GGCTTTCAAATACTATGCAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTG TGCAGAGATCTCGCGATTTTTTGGAGTGGTCCCGACTACT GGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCCAGCCCTCCCAAGAG CACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAACCTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCAGGCTGTCTTACA GTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGC</p> |

[0396]

| | | |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>-2 (mAb): LMR ID: SS-26207</p> | <p>TTTCGGGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGAACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACCTGCCTCTGT TGTGTCCCTGCTGAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p> | <p>CTCCAGCAGCTTGGGCCACCCAGACCCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCACGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTTGC CCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC CCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATCGCTGGTGGTGGACGTTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAGCCGTGGAGGAGCAGTACGGCA GCACGTACCGTTGGTTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCGTTGGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTC TATAGCAAGCTCACCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAAGAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A</p> |
| <p>AA</p> | <p>(SEQ ID NO: 248) EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSDQHLAWYQQKPGQ APRLLIYQAATRAITGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC QQYQNWPLTFGGGTKVEIKRT</p> | <p>(SEQ ID NO: 249) QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAAAGFTFQNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAAFKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLTVVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN</p> |

[0398]

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <p>GGGACCGTCAGTCTTCTCTCCCTCCCAAAAACCCAAAGGACA CCCTTACATCACCCGGGAGCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAAG CCGTGGCAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAG CGTCTCACCGTCTGCACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTCAAGGTGTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGGAG AACACAGGTGTACCCCTGCCCTCCCTCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTT CTA TCCCAGCGATATGCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAAACAATAAGACCAACGCTCCCTCCCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGTCAACCGTGGAC AAGAGTAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | <p>TGGTGCAACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACCTGCCT CTGTTGTGCTGCTGTAATA ACTTCTATCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCAACCCATCA GGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC AAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT</p> | <p>(SEQ ID NO: 1361)</p> |
| <p>(SEQ ID NO: 1362)</p> <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIIFGVIPDYWGQGTLLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHCTCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLY ITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE</p> | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSEHLAWYQQKPGQA PRLLIYEAA TRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLSQSEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLTKADYEEKHKVYACEVT</p> | <p>AA</p> |

[0399]

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <p>WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMIEALHNIHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1289)</p> | <p>HQGLSSPVTKSNRGECE (SEQ ID NO: 1288)</p> | |
| <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGTCTCTGGGGTCTCTGCT GCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGTGTCCAGTGCAGTGTGGTGG AGTCTGGGGAGGCGTGTCCAGCTGGAGGTCCTGAGAG CTCTCTGTGCAGCATCTGGATTACCTTCAGTAACTATGGC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGCTGGAGTG GGTGGCAGCTATCTGGTTTGTATGCAAGTGATAAATACTATG CAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC TCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGC CGAGGACACGGCTGTGTAATTAATGTGCGAGAGATAATTGCGA TTTTTGGAGTGGTCCCGACTACTGGGCGCAGGGAACCCCTG GTCACCGTGTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTC CCCCCTGGCACCCCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAACCCGG TGACCGTGTCTGGAACTCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGGCCAAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCACAGCACCTGAACCTCTGGG GGGACCGTCACTCTCTCTTCCCGCCAAACCCCAAGGACA CCCTCTACATCACCGGGAGCCGTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGCCCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAG</p> | <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCT CAGTCTCTGGGGTCTCTGCTG CTGTGGCTGAGAGGTGCGCGC TGTGAAATCGTGTATGACGCAG TCTCCAGCCACCCCTGTCTGTG TCTCCAGGGGAAGAGCCAC CCTCTCTGCAGGGCCAGTCA GAGTGTIAGCAGCAACTIAGC CTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCAGGCTCTCA TCTATGGTGCAGCCACCAGGG CCACTGGTATCCAGCCAGGT TCAGTGGCAGTGGTCTGGGA CAGAGTTCACCTCACCATCA GCAGCCTGCAGTCTGAAGATT TTGCAGTTTATTACTGTGACG AGTATAATAACTGGCCTCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAG GTGGAGATCAACGAACCGT GGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACCTGCCTC TGTTGTGTCCTGTGAATAA</p> | <p>NA</p> |
| | | <p>!PS:529382</p> |

[0400]

| | | | |
|----------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>CTTCTATCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGAAGGTGGATA ACGCCCTCCAATCGGGTAAC CCCAGGAGAGTGTACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCAC CTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAGCAGACT ACGAGAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCAACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACA AAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT</p> | <p>CCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGCGTCAG CGTCTCACCGTCTGCACAGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGCCCTCCACAGCCCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCGAG AACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTT CTATCCAGCGGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGTAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAGAAGCC TCTCCTGTCTCCGGGTAATA</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 1363)</p> | <p>(SEQ ID NO: 1364)</p> | |
| | <p>AA</p> | <p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQA PRLIYGAAATRAIGIPARFSGS SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNLFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLTKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC</p> | <p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHCTCPAPELLEGPSVFLFPPKPKDITLY ITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLSPGK</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 1299)</p> | <p>(SEQ ID NO: 1300)</p> | |
| <p>4</p> | <p>NA</p> | <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCT</p> | <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCT</p> |

[0401]

| | |
|-------------------------|-----------------------------|
| CAGCTCCTGGGGTCTCTGCTG | GCTGTGGCTGAGAGGTGGCGGCTGT |
| CTGTGGCTGAGAGGTGGCGC | AGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT |
| TGTGAAATCGTGTGACGCAG | CTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTCA |
| TCTCCAGCCACCCCTGTCTCTG | ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG |
| TCTCCAGGGGAAAGAGCCAC | GGTGGCAGCTATCTGGTTTGTGATG |
| CCTCTCTGCAGGGCCAGTCA | CAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCA |
| GAGTGTAGCAGCAACTTAGC | TCCAAGAACAACCGTGTATCTGCAAT |
| CTGGTACCAGCAGAAACCTG | CGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCG |
| GCCAGGCTCCAGGCTCTCA | TTTTTGGAGTGGTCCCCGATTACTGG |
| TCTATGGTGCAGCCACCAAGGG | GTCAACCGTGTCTAGTGGCTCCACCA |
| CCACTGGTATCCCAGACAGGT | CCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCAC |
| TCAGTGGCAGTGGTCTGGGA | GGCCCTGGGCTGCCCTGTC AAGGACT |
| CAGAGTTCACCTCACCATCA | TGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCG |
| GCAGGCTGGAGCCTGAAGATT | CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC |
| TTGCAGTTTATTACTGTCAGC | CTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCCCT |
| AGTATAATAACTGGCCTCTCA | CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC |
| CTTTCCGGGGAGGGACCAAG | CCAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCCCAA |
| GTGGAGATCAAACGAACGGT | ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCA |
| GGCTGCACCACTCTGCTTCA T | GGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCC |
| CTTCCCGCCATCTGATGAGCA | CCCTCTACATCACCCGGGAGCCCTG |
| GTTGAAA TCTGGAAC TGCCTC | GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG |
| TGTTGTGTGCCCTGCTGAATAA | GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA |
| CTTCTATCCCAGAGAGGCCAA | CCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCAC |
| AGTACAGTGGAGGTGGATA | CGTCTCACCGTCTGCACACAGGACT |
| ACGCCCTCCAATCGGGTA ACT | AGTACAAGTCAAGGTGTCCACAAGCC |
| CCCAGGAGAGTGTACACAGAG | ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA |

[0402]

| | | | |
|-----------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | CAGGACAGCAAGGACAGCAC CTACAGCCTCAGCAGCACCCCT GACGCTGAGCAAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTACCCCATCAG GGCTGAGCTCGCCCGTCACA AAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT (SEQ ID NO: 1365) | AACCACAGGTGTACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT CTATCCAGCGGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTACCCGTGGAC AAGAGTAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGTAAA (SEQ ID NO: 1366) |
| AA | | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSNLAWYQQKPKQAP RLLIYGAAATRAIGIPDRFSGSGS GTEFTLISRLEPEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNIFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLTKADYEEKHKVYACEVT HQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1309) | QVQLVESGGGVVQPGRSRLRSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDQAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLY ITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1310) |
| !PS:52939 | NA | ATGGACATGAGGGTGCCCGCT CAGTCCTGGGGTCCCTGCTG CTGTGGCTGAGAGGTGCGCGC TGTGAAATCGTGTGACGCAG (SEQ ID NO: 1309) | ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGTCCCTGCT GCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTCAGGTGACAGTGGTGG AGTCTGGGGAGGGCTGTCCAGCTGGGAGGTCCTGAGA CTCCTGTGTGACGATCTGGATTACCTTACAGTAACTATGGC (SEQ ID NO: 1310) |

[0403]

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TCTCAGCCACCCTGTCTCTG TCTCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCTGCAGGGCCAGTCA GAGTGTTAGCGAACACTTAGC CTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCAGGCTCCTCA TCTACGAAGCAGCCACCAGG GCCACTGGTATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATC AGCAGGCTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTCAG CAGTATCAGAACTGGCCTCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAA GGTGGAGATCAAACGAACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACCTGCCT CTGTTGTGCTGCTGTAATA ACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAAGGTGGAT AACGCCCTCCAAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGAC | ATGCACTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGCTACTGGTTTGTATGCAAGTGATAAAATACTATG CAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC TCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGC CGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGATCTGGCGA TTTTTGGAGTATCCCGACTACTGGGGCCAGGAAACCCCTG GTCAACCGTGTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTC CCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGC GGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAACCCGG TGACGGTGTCTGGAACTCAGGGCCCTGACCAAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGGCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACCCTGCCCCAGCACCTGAACCTCTGGG GGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACA CCCTTACATCACCCGGGAGCCTGAGGTCACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGAAAGCCCTGAGGTCAAAGTTCAAAGT GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAG CCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAAG CGTCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTCAAGGTGTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCC ATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCGAG AACCACAGGTGTACACCTGCCCCCAATCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTT CTATCCCAGCGGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0404]

| | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | TACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCAACCCATCA GGGCTGAGCTCGCCCGTCAC AAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID NO: 1367) | AGCGGAGAAACAACAAGACCACGCCTCCCGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTCCTCTA TAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGTAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACACCCTACACGCAGAAGAGCC TCTCCTGTCTCCGGGTA (SEQ ID NO: 1368) |
| AA | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQVSEHLAWYQQKPGQAP RLLIYEAATRAIGIPDRFSGSGS GTEFTLISRLEPEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1319) | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCARDLAIFGVIPDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKCKVEPKSCDKTHCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLY ITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPPVLDSGDSFLLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1320) |

[0405]

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCT CAGCTCCTGGGGTCTCTGCTG CTGTGGCTGAGAGGTTGCGCGC TGTAATTCGTGCTGACGCAG TCTCCAGCCACCCCTGCTCTG TCTCCAGGGGAAGAGCCAC CCTCTCTGCAGGGCCAGTCA GAGTGTAGCAGCAACTTAGC CTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCAGGCTCTCA TCTATGGTGCAGCCACCAGGG CCACTGGTATCCCAGACAGGT TCAGTGGCAGTGGGTCTGGGA CAGAGTTCACCTCACCATCA GCAGGCTGGAGCCTGAAGATT TTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGTATAATAACTGGCTCTCA CTTTCCGGGGAGGGACCAAG GTGGAGATCAAACGAACGGT GGCTGCACCACTCTGCTTCA CTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACCTGCCTC TGTGTGTGCCCTGCTGAATAA CTTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGAAGGTGGATA ACGCCCTCCAATCGGGTAACT</p> | <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCT GCTGTGGCTGAGAGGTGCGGCTGT AGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT CTCTCCTGTGCAGCATCTGGATT ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GGTGGCAGCTATCTGGTTGATGCAAG CAGACGCCGTGAAGGCCGATTACCA TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAA CGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCG TTTTTGGAGTGGTCCCCGACTACTGG GTCAACCGTGTCTAGTGCCTCCACCA CCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCAC GGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGAC TGACCGGTGCTGTGGAACCTCAGGCG CACACCTTCCCGGCTGCTACAGTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC CCAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCCAA ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCA GGGACCGTCACTTCTCTTCCCCC CCCTCTACATCACCCGGGAGCCTGAG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT CCGTGCGGAGGAGCAGTACGGCAGCA CGTCTCACCGTCTGCACCAAGGACTG AGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGC</p> |
| NA | |
| | !PS:529400 |

[0406]

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <p>ATCAGAAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAG AACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT CTATCCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGAGAGACAATGGC AGCCGGAGAACAACACTAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGTAGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCGCACACCCTACACGCAGAAAGACC TCTCCCTGTCTCCGGTAAA (SEQ ID NO: 1370)</p> | <p>CCCAGGAGGTGCACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCAC CTACAGCCTCAGCAGCACCCCT GACGCTGAGCAAGCAGACT ACGAGAAACACAAGTCTAC GCCTGGAAGTCAACCCATCAG GGCTGAGCTGCCCGTCACA AAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT (SEQ ID NO: 1369)</p> | |
| <p>QVQLVESGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADSKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDIAIFGVVVDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLY ITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTIPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1230)</p> | <p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGAAATRAIGIPDRFSGSGS GTEFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYNNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPSDEQLKSGTASVV CLLNIFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLTKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1329)</p> | <p>AA</p> |
| <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCT GCTGTGGCTGAGAGGTGCCCGCTGTCAGGTGCAGCTGGTGG AGTCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCTGGGAGGTCCTGAGA CTCTCCTGTGCAGCATCTGGATTACCTTACAGTAACTATGGC (SEQ ID NO: 1230)</p> | <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCT CAGCTCCTGGGGCTCCTGCTG CTGTGGCTGAGAGGTGCCCGC TGTGAAATCGTGTGACGCAG (SEQ ID NO: 1329)</p> | <p>NA</p> |
| <p>!PS:52934 03</p> | | |

[0407]

| | |
|-------------------------|-----------------------------------------------|
| TCTCAGCCACCCTGTCTCTG | ATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCGGAGGGGCTGGAGTGG |
| TCTCAGGGGAAAGAGCCAC | GGTGGCAGCTACTGGTTTGATGCAAGTGATAAAATACTATG |
| CCTCTCTGCAGGGCCAGTCA | CAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC |
| GAGTGTGATCTGCACCTTAGC | TCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGC |
| CTGGTACCAGCAGAAACCTG | CGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGATTTGGCGA |
| GCCAGGCTCCAGGCTCCTCA | TTTTTGGAGTGGTCCCGACTACTGGGCCAGGGAACCCCTG |
| TCTACGAAGCAGCCACCAGG | GTCAACCGTGTAGTGGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTC |
| GCCACTGGTATCCCAGACAGG | CCCCTGGCACCCCTCTCCAAAGACACCTCTGGGGGCACAGC |
| TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG | GGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCCGG |
| ACAGAGTTCACCTCAACATC | TGACGGTGTCTGGAACTCAGGGCCCTGACCAAGCGGGCTG |
| AGCAGGCTGGAGCCTGAAGA | CACACCTTCCGGGTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC |
| TTTTGCAGTTTATTACTGTCTAG | CTCAGCAGCGTGGTGACCCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC |
| CAGTATCAGAAGTGGCCTCTC | CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGGCCAGCAACA |
| ACTTTCGGCGGAGGGACCAA | CCAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA |
| GGTGGAGATCAACGAACGG | ACTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAACCTCCTGGG |
| TGGCTGCACCATCTGTCTTCA | GGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACA |
| TCTTCCGGCATCTGTATGAGC | CCCTTACATCACCCGGGAGCCCTGAGGTACACATGCGTGGTG |
| AGTTGAAATCTGGAACCTGCCT | GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTG |
| CTGTTGTGCTGCTGTAATA | GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAG |
| ACTTCTATCCCAGAGAGGCCA | CCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCTAG |
| AAGTACAGTGGAAAGGTGGAT | CGTCTCACCCGTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGG |
| AACGCCCTCCAAATCGGGTAAC | AGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCC |
| TCCCAGGAGAGTGTACAGA | ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGGAG |
| GCAGGACAGCAAGGACAGCA | AACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCCGGGAGGAGATG |
| CCTACAGCCTCAGCAGCACCC | ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGCTGTTCAAGGCTT |
| TGACGCTGAGCAAAGCAGAC | CTATCCCAGCGGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC |

[0408]

| | | | |
|-------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>TACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCAACCATCA GGCCTGAGCTGCCCGTCAC AAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID NO: 1371)</p> | <p>AGCGGAGAAACAACAAGACCACGCCTCCCGTGGAC TCCGACGGCTCTTCTCCTATAAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGTAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGTCCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACACCCTACACGCAGAGAGCC TCTCCTGTCTCCGGGTA (SEQ ID NO: 1372)</p> |
| | <p>AA</p> | <p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQVDLHLAWYQQKPGQAP RLIYEAATRAIGIPDRFSGSGS GTEFTLISRLEPEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1339)</p> | <p>QVQLVESGGGVQPGRSLRSLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDAADKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYCARDLAIFGVVDPYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDITLY ITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHREALHNIHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO: 1340)</p> |
| <p>!PS:529404</p> | | <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCT CAGCTCCTGGGGTCTCTGCTG CTGTGGCTGAGAGGTGCGCGC TGTGAAATCGTGTGACGCAG TCTCCAGCCACCCTGTCTGTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCTGCAGGGGCCAGTCA GAGTGTTAACCTGAACCTTAGC (SEQ ID NO: 1339)</p> | <p>ATGGACATGAGGGTGCCCGCT GCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGCAGGTGCAGCTGGTGG AGTCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCTGGGAGGTCCTGAGA CTCTCTGTGCAGCATCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGC ATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGCTATCTGGTTTGATGCAAGTATAAATACTATG CAGACGCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC TCCAAGAACACCGCTGTATCTGCATAATGAACACGCCTGAGAGC (SEQ ID NO: 1340)</p> |

[0409]

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>CGAGGACCGGCTGTGTTACTGTGCGAGAGATTTGGCGA TTTTGGAGTGTCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTG GTCACCGTGTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTC CCCTGGCACCCCTCTCAAGAGACACCTCTGGGGGCACAGC GGCCCTGGGTCGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCCGG TGACGGTGTCTGGAACTCAGGGCCCTGACCAGCGGGGTG CACACCTCCCGGTCTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAAGCAACA CCAAGTGGACAAGAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGG GGGACCGTCACTCTCTCTTCCCGCCAAAACCCAAAGGACA CCCTCTACATCACCCGGAGCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATATGCCAAGACAAAG CCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAG CGTCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTCAAGGTGTCCAAAGCCCAAGCCCTCCAGCCCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAG AACCAAGGTGTACCCCTGCCCCCAATCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTT CTATCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACTACAAGACCAAGCCCTCCCGTCTGGAC TCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGTCAACCGTGGAC AAGAGTAGTGGCAGCAGGGGAACGTTCTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCGCAGAGAGCC</p> | <p>CTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCAGGGCTCTCA TCTACCAGGCAGCCACCAGG GCCACTGGTATCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGTCTGGG ACAGAGTCACTCACCATC AGCAGGCTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTGAG CAGTATAACCAAGTGGCTCTC ACTTTCGGGGAGGGACCAA GGTGGAGATCAAAACGAACGG TGGCTGCACCACTCTGTCTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCT CTGTTGTGTCCTGTGAATA ACTTCTATCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCAACCCATCA GGCCCTGAGCTCGCCCGTCA AAAGAGCTCAACAGGGGAG</p> | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

[0410]

| | | | |
|--|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | AGTGT (SEQ ID NO: 1373) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVNLSLAWYQQKPKQAP RLLIYQAATRAITGIPDRFSGSGS GTEFTLISRLEPEDFAVYYCQ QYNQWPLTFGGGKVEIKRTV AA AAPSVFIPPSDEQLKSGTASVV CLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC | TCTCCTGTCTCCGGGTA (SEQ ID NO: 1374) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAP GEGLEWVAIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLAIFGVVVDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLY ITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK |
| | AA | (SEQ ID NO: 1349) ATGGACATGAGGGTGCCCGCT CAGCTCCTGGGGTCTCTGCTG CTGTGGCTGAGAGGTGCGCGC TGTGAAATCGTGTGACGCAG TCTCCAGCCACCCTGTCTCTG TCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCA GAGTGTTCAGCCACTTAGC CTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCAGGCTCCTCA TCTACGAAGCAGCCACCAGG GCCACTGGTATCCCAGACAGG | (SEQ ID NO: 1350) ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGTCTCTGCT GCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTCAGGTGCAGCTGGTGG AGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCTGGGAGGTCCCTGAGA CTCTCCTGTGCAGCATCTGGAATCACCTTCCAGAACTATGGC ATGCACTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGCGAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGCTATCTGGTTTGTGATGCGCTGACAAATACTATG CAGACGCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAAC TCCAAGAACAACCGTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGC CGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGATCTTGGCA TTTTTGGAGTGGTCCCGACTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTG GTACCCGTGTCTAGTGGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTC CCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC |
| | NA | | |
| | | | !PS:529405 |

[0411]

| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATC AGCAGGCTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTCAG CAGTATCAGAAGTGGCCTCTC ACTTTCGGGGAGGGACCAA GGTGAGATCAACGAACGG TGGCTGCACCATCTGCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTTGTGCTGCTGTAATA ACTTCTATCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGAAGGTGGAT AAGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCAACCCATCA GGCCTGAGCTCGCCCGTCC AAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT</p> | <p>GGCCCTGGGCTGCCTGAGGACTCTTCCCGGAACCGG TGACGGTGTGTGGAACTCAGGGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAACCTCTGGG GGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACA CCCTCTACATCACCCGGGAGCCTGAGGTACATGCCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGGTGGAGGTGATAATGCCAAGACAAG CCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAG CGTCTCACCGTCTGCACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGAAGGTGTCCAAAGCCCTCCAGCCCCC ATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG AACCACAGGTGTACACCTGCCCTCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTT CTATCCCAGCGGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGTAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAGAAGACC TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> |
| | <p>(SEQ ID NO: 1375)</p> | <p>(SEQ ID NO: 1376)</p> |
| AA | <p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVFSLAWYQQKPGQAP</p> | <p>QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFQNYGMHWRQAP GEGLEWVAIIWFDASDKYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQ</p> |

[0412]

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>MNSLRAEDTAVVYCARDLAIFGVVPDYWGQGLTVVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLY ITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1360)</p> | |
| <p>RLLIYEAATRATGIPDRFSGSGS GTEFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYQNWPLTFGGGTKEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1359)</p> | |
| | |

[0413] 在一个实施例中,该抗体或其片段包含轻链可变区,该轻链可变区包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:723、727、731、735、739、743、747、751、755、759、763、767、771、775、779、783、787、791、795、799、803、807、811、815、819、823、827、831、835、839、843、847、851、855、859、863、867、871、875、879、883、887、891、895、899、903、907、911、915、919、923、927、931、935、939、943、947、951、955、959、1286、1296、1306、1316、1326、1336、1346和1356。在一个实施例中,该抗体或其片段包含重链可变区,该重链可变区包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:724、728、732、736、740、744、748、752、756、760、764、768、772、776、780、784、788、792、796、800、804、808、812、816、820、824、828、832、836、840、844、848、852、856、860、864、868、872、876、880、884、888、892、896、900、904、908、912、916、920、924、928、932、936、940、944、948、952、956、960、1287、1297、1307、1317、1327、1337、1347和1357。

在一个实施例中,该抗体或其片段包含轻链可变区和重链可变区,该轻链可变区包含选自以下组成的组的序列:SEQ ID NO:723、727、731、735、739、743、747、751、755、759、763、767、771、775、779、783、787、791、795、799、803、807、811、815、819、823、827、831、835、839、843、847、851、855、859、863、867、871、875、879、883、887、891、895、899、903、907、911、915、919、923、927、931、935、939、943、947、951、955、959、1286、1296、1306、1316、1326、1336、1346和1356。该重链可变区包含选自以下组成的组的序列:SEQ ID NO:724、728、732、736、740、744、748、752、756、760、764、768、772、776、780、784、788、792、796、800、804、808、812、816、820、824、828、832、836、840、844、848、852、856、860、864、868、872、876、880、884、888、892、896、900、904、908、912、916、920、924、928、932、936、940、944、948、952、956、960、1287、1297、1307、1317、1327、1337、1347和1357。

[0414] 在一个实施例中,该抗体或其片段包含选自以下组成的组的轻链可变区与重链可变区的组合:包含SEQ ID NO:723的轻链可变区和SEQ ID NO:724的重链可变区;包含SEQ ID NO:727的轻链可变区和包含SEQ ID NO:728的重链可变区;包含SEQ ID NO:731的轻链可变区和包含SEQ ID NO:732的重链可变区;包含SEQ ID NO:735的轻链可变区和包含SEQ ID NO:736的重链可变区;包含SEQ ID NO:739的轻链可变区和包含SEQ ID NO:740的重链可变区;包含SEQ ID NO:743的轻链可变区和包含SEQ ID NO:744的重链可变区;包含SEQ ID NO:747的轻链可变区和包含SEQ ID NO:748的重链可变区;包含SEQ ID NO:751的轻链可变区和包含SEQ ID NO:752的重链可变区;包含SEQ ID NO:755的轻链可变区和包含SEQ ID NO:756的重链可变区;包含SEQ ID NO:759的轻链可变区和包含SEQ ID NO:760的重链可变区;包含SEQ ID NO:763的轻链可变区和包含SEQ ID NO:764的重链可变区;包含SEQ ID NO:767的轻链可变区和包含SEQ ID NO:768的重链可变区;包含SEQ ID NO:771的轻链可变区和包含SEQ ID NO:772的重链可变区;包含SEQ ID NO:775的轻链可变区和包含SEQ ID NO:776的重链可变区;包含SEQ ID NO:779的轻链可变区和包含SEQ ID NO:780的重链可变区;包含SEQ ID NO:783的轻链可变区和包含SEQ ID NO:784的重链可变区;包含SEQ ID NO:787的轻链可变区和包含SEQ ID NO:788的重链可变区;包含SEQ ID NO:791的轻链可变区和包含SEQ ID NO:792的重链可变区;包含SEQ ID NO:795的轻链可变区和包含SEQ ID NO:796的重链可变区;包含SEQ ID NO:799的轻链可变区和包含SEQ ID NO:800的重链可变区;包含SEQ ID NO:803的轻链可变区和包含SEQ ID NO:804的重链可变区;包含SEQ ID NO:807的轻链可变区和包含SEQ ID NO:808的重链可变区;包含SEQ ID NO:811的轻链可变区和包含SEQ ID NO:812的重链可变区;包含SEQ ID NO:815的轻链可变区和包含SEQ ID NO:816的重链可变区;包含SEQ ID NO:819的轻链可变区和包含SEQ ID NO:820的重链可变区;包含SEQ ID NO:823的轻链可变区和包含SEQ ID NO:824的重链可变区;包含SEQ ID NO:827的轻链可变区和包含SEQ ID NO:828的重链可变区;包含SEQ ID NO:831的轻链可变区和包含SEQ ID NO:832的重链可变区;包含SEQ ID NO:835的轻链可变区和包含SEQ ID NO:836的重链可变区;包含SEQ ID NO:839的轻链可变区和包含SEQ ID NO:840的重链可变区;包含SEQ ID NO:843的轻链可变区和包含SEQ ID NO:844的重链可变区;包含SEQ ID NO:847的轻链可变区和包含SEQ ID NO:848的重链可变区;包含SEQ ID NO:851的轻链可变区和包含SEQ ID NO:852的重链可变区;包含SEQ ID NO:855的轻链可变区和包含SEQ ID NO:856的重链可变区;包含SEQ ID NO:859的轻链可变区和包含SEQ ID NO:860的重链

可变区;包含SEQ ID NO:863的轻链可变区和包含SEQ ID NO:864的重链可变区;包含SEQ ID NO:867的轻链可变区和包含SEQ ID NO:868的重链可变区;包含SEQ ID NO:871的轻链可变区和包含SEQ ID NO:872的重链可变区;包含SEQ ID NO:875的轻链可变区和包含SEQ ID NO:876的重链可变区;包含SEQ ID NO:879的轻链可变区和包含SEQ ID NO:880的重链可变区;包含SEQ ID NO:883的轻链可变区和包含SEQ ID NO:884的重链可变区;包含SEQ ID NO:887的轻链可变区和包含SEQ ID NO:888的重链可变区;包含SEQ ID NO:891的轻链可变区和包含SEQ ID NO:892的重链可变区;包含SEQ ID NO:895的轻链可变区和包含SEQ ID NO:896的重链可变区;包含SEQ ID NO:899的轻链可变区和包含SEQ ID NO:900的重链可变区;包含SEQ ID NO:903的轻链可变区和包含SEQ ID NO:904的重链可变区;包含SEQ ID NO:907的轻链可变区和包含SEQ ID NO:908的重链可变区;包含SEQ ID NO:911的轻链可变区和包含SEQ ID NO:912的重链可变区;包含SEQ ID NO:915的轻链可变区和包含SEQ ID NO:916的重链可变区;包含SEQ ID NO:919的轻链可变区和包含SEQ ID NO:920的重链可变区;包含SEQ ID NO:923的轻链可变区和包含SEQ ID NO:924的重链可变区;包含SEQ ID NO:927的轻链可变区和包含SEQ ID NO:928的重链可变区;包含SEQ ID NO:931的轻链可变区和包含SEQ ID NO:932的重链可变区;包含SEQ ID NO:935的轻链可变区和包含SEQ ID NO:936的重链可变区;包含SEQ ID NO:939的轻链可变区和包含SEQ ID NO:940的重链可变区;包含SEQ ID NO:943的轻链可变区和包含SEQ ID NO:944的重链可变区;包含SEQ ID NO:947的轻链可变区和包含SEQ ID NO:948的重链可变区;包含SEQ ID NO:951的轻链可变区和包含SEQ ID NO:952的重链可变区;包含SEQ ID NO:955的轻链可变区和包含SEQ ID NO:956的重链可变区;包含SEQ ID NO:959的轻链可变区和包含SEQ ID NO:960的重链可变区;包含SEQ ID NO:1286的轻链可变区和包含SEQ ID NO:1287的重链可变区;包含SEQ ID NO:1296的轻链可变区和包含SEQ ID NO:1297的重链可变区;包含SEQ ID NO:1306的轻链可变区和包含SEQ ID NO:1307的重链可变区;包含SEQ ID NO:1316的轻链可变区和包含SEQ ID NO:1317的重链可变区;包含SEQ ID NO:1326的轻链可变区和包含SEQ ID NO:1327的重链可变区;包含SEQ ID NO:1336的轻链可变区和包含SEQ ID NO:1337的重链可变区;包含SEQ ID NO:1346的轻链可变区和包含SEQ ID NO:1347的重链可变区;以及包含SEQ ID NO:1356的轻链可变区和包含SEQ ID NO:1357的重链可变区。

[0415] 在一个实施例中,该抗体或其片段包含由选自由以下组成的组的多核苷酸序列编码的轻链可变区:SEQ ID NO:721、725、729、733、737、741、745、749、753、757、761、765、769、773、777、781、785、789、793、797、801、805、809、813、817、821、825、829、833、837、841、845、849、853、857、861、865、869、873、877、881、885、889、893、897、901、905、909、913、917、921、925、929、933、937、941、945、949、953、955、1377、1379、1381、1383、1385、1387、1389和1391。在一个实施例中,该抗体或其片段包含由选自由以下组成的组的多核苷酸序列编码的重链可变区:SEQ ID NO:722、726、730、734、738、742、746、750、754、758、762、766、770、774、778、782、786、790、794、798、802、806、810、814、818、822、826、830、834、838、842、846、850、854、858、862、866、870、874、878、882、886、890、894、898、902、906、910、914、918、922、926、930、934、938、942、946、950、954、958、1378、1380、1382、1384、1386、1388、1390和1392。在一个实施例中,该抗体或其片段包含轻链可变区和重链可变区,该轻链可变区由选自由以下组成的组的多核苷酸序列编码:SEQ ID NO:721、725、729、733、737、741、745、749、753、757、761、

765、769、773、777、781、785、789、793、797、801、805、809、813、817、821、825、829、833、837、841、845、849、853、857、861、865、869、873、877、881、885、889、893、897、901、905、909、913、917、921、925、929、933、937、941、945、949、953、955、1377、1379、1381、1383、1385、1387、1389和1391；该重链可变区由选自以下组成的组的多核苷酸序列编码：SEQ ID NO:722、726、730、734、738、742、746、750、754、758、762、766、770、774、778、782、786、790、794、798、802、806、810、814、818、822、826、830、834、838、842、846、850、854、858、862、866、870、874、878、882、886、890、894、898、902、906、910、914、918、922、926、930、934、938、942、946、950、954、958、1378、1380、1382、1384、1386、1388、1390和1392。在一个实施例中，该抗体或其片段包含选自以下组成的组的轻链可变区和重链可变区的组合：由包含SEQ ID NO:721的多核苷酸序列编码的轻链可变区编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:722的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:725的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:726的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:729的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:730的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:733的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:734的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:737的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:738的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:741的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:742的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:745的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:746的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:749的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:750的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:753的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:754的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:757的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:758的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:761的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:762的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:765的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:766的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:769的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:770的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:773的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:774的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:777的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:778的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:781的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:782的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:785的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:786的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:789的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:790的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:793的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:794的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:797的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:798的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:801的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:802的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:805的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:806的多核苷酸序列编码的重链可变区；由包含SEQ ID NO:809的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID

重链可变区;由包含SEQ ID NO:929的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:930的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:933的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:934的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:937的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:938的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:941的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:942的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:945的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:946的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:949的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:950的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:953的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:954的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:957的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:958的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:1377的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:1378的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:1379的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:1380的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:1381的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:1382的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:1383的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:1384的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:1385的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:1386的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:1387的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:1388的多核苷酸序列编码的重链可变区;由包含SEQ ID NO:1389的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:1390的多核苷酸序列编码的重链可变区;以及由包含SEQ ID NO:1391的多核苷酸序列编码的轻链可变区和由包含SEQ ID NO:1392的多核苷酸序列编码的重链可变区。

[0416] 一些抗原结合蛋白包含如表3中在针对所列出的诸抗体之一的各列之一中列出的可变轻链结构域及可变重链结构域。在一些情况下,该抗原结合蛋白包含来自于表3中所列出的诸抗体之一的两个一致的可变轻链结构域及两个一致的可变重链结构域。所提供的一些抗原结合蛋白包含如表3中在针对所列出的诸抗体之一的各列之一中列出的可变轻链结构域及可变重链结构域,但诸结构域中有一或两者在仅1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基处与该表中规定的序列不同,其中各此种序列差异独立地为单一氨基酸缺失、插入或取代,其中相对于表3中所规定的可变域序列,这些缺失、插入和/或取代引起不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸变化。在一个实施例中,该抗原结合蛋白包含来自表3但N末端甲硫氨酸缺失的可变区序列。其他抗原结合蛋白还包含如表3中在针对所列出的诸抗体之一的各列之一中列出的可变轻链结构域及可变重链结构域,但诸结构域有一或两者与该表中所规定的序列的不同之处在于,该重链可变域和/或轻链可变域包含与表3中所规定的重链可变域或轻链可变域序列的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列或由其组成。

[0417] 在另一个方面中,该抗原结合蛋白仅由来自于表3中所列出的抗体的可变轻链或可变重链结构域组成。在另一个方面中,该抗原结合蛋白包含与来自于表3中所列出者相同的可变重链结构域中的两个或更多个或者与来自于表3中所列出者相同的可变轻链结构域

中的两个或更多个。此类结构域抗体可融合在一起或经由接头连接,如以下更详细描述。结构域抗体还可与一个或多个分子融合或连接以延长半衰期(例如PEG或白蛋白)。

[0418] 在某些实施例中,希望抗原结合蛋白是具有降低粘度的抗体。通过修饰框架区和/或Fc结构域中显示与高粘度相关的序列,可以产生此类抗原结合蛋白。

[0419] 此类具有降低的粘度的抗原结合蛋白包括抗体,其中:

[0420] VH1|1-18种系亚家族序列包含选自82R、94S和95R的一个或多个取代;

[0421] VH3|3-33种系亚家族序列包含1E、17G和85A中的一个或多个取代;

[0422] VK3|L16种系亚家族序列包含选自4L、13L、76D、95R、97E和98P的一个或多个取代;

[0423] VK3|L6种系亚家族序列包含选自76D和95R的一个或多个取代;

[0424] Fc结构域序列包含选自253A、440K和439E中的一个或多个取代;以及

[0425] Fc结构域C末端包含选自KP、KKP、KKKP和E的序列。

[0426] 可变区中的所有前述优选降低粘度的氨基酸取代均通过Aho编号系统标识。包括Fc的保守区中的所有降低粘度的残基均通过EU编号系统标识。

[0427] 所提供的其他抗原结合蛋白为通过组合表3中所示的重链与轻链而形成的抗体变体,且包含各自与这些链的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链和/或重链。在一些情况下,此类抗体包括至少一个重链及一个轻链,而在其他情况下,这些变体形式含有两个一致的轻链及两个一致的重链。

[0428] 重链可变区的各种组合可与轻链可变区的各种组合中的任一种组合。

[0429] 在另一个实施例中,本文中所提供的分离的抗原结合蛋白为包含如表3中所阐述的序列的人类抗体,且属于IgG₁型、IgG₂型、IgG₃型或IgG₄型。

[0430] 本文中所披露的抗原结合蛋白为移植、插入和/或接合一个或多个CDR的多肽。抗原结合蛋白可具有1、2、3、4、5或6个CDR。抗原结合蛋白因而可具有例如一个重链CDR1(“CDRH1”)和/或一个重链CDR2(“CDRH2”)和/或一个重链CDR3(“CDRH3”)和/或一个轻链CDR1(“CDRL1”)和/或一个轻链CDR2(“CDRL2”)和/或一个轻链CDR3(“CDRL3”)。一些抗原结合蛋白包括CDRH3与及CDRL3。表4A及表4B中分别鉴定了特定轻链及重链CDR。

[0431] 可使用Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫学感兴趣的蛋白质序列],第5版,美国卫生与人类服务部(US Dept.of Health and Human Services),美国公共卫生署(PHS),美国国家卫生研究院(NIH),NIH公开号91-3242,1991所描述的系统来鉴定给定抗体的互补性决定区(CDR)及构架区(FR)。本文中所披露的某些抗体包含一个或多个与表4A及表4B中所提供的CDR中的一个或多个的氨基酸序列一致或具有实质性序列同一性的氨基酸序列。这些CDR使用如以上所指出的由Kabat等人描述的系统。

[0432] 已描述天然存在抗体内的CDR的结构及特性,同上。简而言之,在传统抗体中,CDR嵌埋于重链及轻链可变区中的构架内,在其中它们构成负责抗原结合及识别的区域。可变区包含至少三个重链或轻链CDR,参见同上(Kabat等人,1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫相关蛋白质序列],Public Health Service[公共卫生署]N.I.H.,贝塞斯达,马里兰州;还参见Chothia及Lesk,1987,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]196:901-917;Chothia等人,1989,Nature[自然]342:877-883),处于构架区(由Kabat等人,1991,同上命名为构架区1至4,FR1、FR2、FR3及FR4;还参见Chothia及Lesk,1987,同上)内。然而,本文中所提供的CDR不仅可用于定义传统抗体结构的抗原结合结构域,而且可嵌埋于

如本文中所描述的多种其他多肽结构中。

[0433] 在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL1,CDRL1包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:4、10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、88、94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184、190、196、202、208、214、220、226、232、238、244、250、256、262、268、274、280、286、292、298、304、310、316、322、328、334、340、346、352、358、1290、1300、1310、1320、1330、1340和1350。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL2,CDRL2包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:5、11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179、185、191、197、203、209、215、221、227、233、239、245、251、257、263、269、275、281、287、293、299、305、311、317、323、329、335、341、347、353、359、1291、1301、1311、1321、1331、1341和1351。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL3,CDRL3包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:6、12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、198、204、210、216、222、228、234、240、246、252、258、264、270、276、282、288、294、300、306、312、318、324、330、336、342、348、354、360、1292、1302、1312、1322、1332、1342和1352。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRH1,CDRL1包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:364、370、376、382、388、394、400、406、412、418、424、430、436、442、448、454、460、466、472、478、484、490、496、502、508、514、520、526、532、538、544、550、556、562、568、574、580、586、592、598、604、610、616、622、628、634、640、646、652、658、664、670、676、682、688、694、700、706、712、718、1293、1303、1313、1323、1333、1343和1353。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRH2,CDRL2包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:365、371、377、383、389、395、401、407、413、419、425、431、437、443、449、455、461、467、473、479、485、491、497、503、509、515、521、527、533、539、545、551、557、563、569、575、581、587、593、599、605、611、617、623、629、635、641、647、653、659、665、671、677、683、689、695、701、707、713、719、1294、1304、1314、1324、1334、1344和1354。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRH3,CDRH3包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:366、372、378、384、390、396、402、408、414、420、426、432、438、444、450、456、462、468、474、480、486、492、498、504、510、516、522、528、534、540、546、552、558、564、570、576、582、588、594、600、606、612、618、624、630、636、642、648、654、660、666、672、678、684、690、696、702、708、714、720、1295、1305、1315、1325、1335、1345和1355。在一个实施例中,该抗体或其片段包含CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2和CDRH3,其中CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2和CDRH3各分别包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:364、SEQ ID NO:365和SEQ ID NO:366;SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:370、SEQ ID NO:371和SEQ ID NO:372;SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:376、SEQ ID NO:377和SEQ ID NO:378;SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:382、SEQ ID NO:383和SEQ ID NO:384;SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:388、SEQ ID NO:389和SEQ ID NO:390;SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:394、SEQ ID NO:395和SEQ ID NO:396;SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:400、SEQ ID NO:

401和SEQ ID NO:402;SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:406、SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:408;SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:414;SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:418、SEQ ID NO:419和SEQ ID NO:420;SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:424、SEQ ID NO:425和SEQ ID NO:426;SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:430、SEQ ID NO:431和SEQ ID NO:432;SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:436、SEQ ID NO:437和SEQ ID NO:438;SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:442、SEQ ID NO:443和SEQ ID NO:444;SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:448、SEQ ID NO:449和SEQ ID NO:450;SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:454、SEQ ID NO:455和SEQ ID NO:456;SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:460、SEQ ID NO:461和SEQ ID NO:462;SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:466、SEQ ID NO:467和SEQ ID NO:468;SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:472、SEQ ID NO:473和SEQ ID NO:474;SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:478、SEQ ID NO:479和SEQ ID NO:480;SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:484、SEQ ID NO:485和SEQ ID NO:486;SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:490、SEQ ID NO:491和SEQ ID NO:492;SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:496、SEQ ID NO:497和SEQ ID NO:498;SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:502、SEQ ID NO:503和SEQ ID NO:504;SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:508、SEQ ID NO:509和SEQ ID NO:510;SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:514、SEQ ID NO:515和SEQ ID NO:516;SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:520、SEQ ID NO:521和SEQ ID NO:522;SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:526、SEQ ID NO:527和SEQ ID NO:528;SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:532、SEQ ID NO:533和SEQ ID NO:534;SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:538、SEQ ID NO:539和SEQ ID NO:540;SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:544、SEQ ID NO:545和SEQ ID NO:546;SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:550、SEQ ID NO:551和SEQ ID NO:552;SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:556、SEQ ID NO:557和SEQ ID NO:558;SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:562、SEQ ID NO:563和SEQ ID NO:564;SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:568、SEQ ID NO:569和SEQ ID NO:570;SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:574、SEQ ID NO:575和SEQ ID NO:576;SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:580、SEQ ID NO:581和SEQ ID NO:582;SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:586、SEQ ID NO:587和SEQ ID NO:588;SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:592、SEQ ID NO:593和SEQ ID NO:594;SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:598、SEQ ID NO:599和SEQ ID NO:600;SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245、SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:604、SEQ ID NO:605和SEQ ID NO:606;SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:610、SEQ ID

NO:611和SEQ ID NO:612;SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:257、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:616、SEQ ID NO:617和SEQ ID NO:618;SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:622、SEQ ID NO:623和SEQ ID NO:624;SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:270、SEQ ID NO:628、SEQ ID NO:629和SEQ ID NO:630;SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:634、SEQ ID NO:635和SEQ ID NO:636;SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:640、SEQ ID NO:641和SEQ ID NO:642;SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:646、SEQ ID NO:647和SEQ ID NO:648;SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:652、SEQ ID NO:653和SEQ ID NO:654;SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:658、SEQ ID NO:659和SEQ ID NO:660;SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:664、SEQ ID NO:665和SEQ ID NO:666;SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:670、SEQ ID NO:671和SEQ ID NO:672;SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:676、SEQ ID NO:677和SEQ ID NO:678;SEQ ID NO:322、SEQ ID NO:323、SEQ ID NO:324、SEQ ID NO:682、SEQ ID NO:683和SEQ ID NO:684;SEQ ID NO:328、SEQ ID NO:329、SEQ ID NO:330、SEQ ID NO:688、SEQ ID NO:689和SEQ ID NO:690;SEQ ID NO:334、SEQ ID NO:335、SEQ ID NO:336、SEQ ID NO:694、SEQ ID NO:695和SEQ ID NO:696;SEQ ID NO:340、SEQ ID NO:341、SEQ ID NO:342、SEQ ID NO:700、SEQ ID NO:701和SEQ ID NO:702;SEQ ID NO:346、SEQ ID NO:347、SEQ ID NO:348、SEQ ID NO:706、SEQ ID NO:707和SEQ ID NO:708;SEQ ID NO:352、SEQ ID NO:353、SEQ ID NO:354、SEQ ID NO:712、SEQ ID NO:713和SEQ ID NO:714;SEQ ID NO:358、SEQ ID NO:359、SEQ ID NO:360、SEQ ID NO:718、SEQ ID NO:719和SEQ ID NO:720;SEQ ID NO:1290、SEQ ID NO:1291、SEQ ID NO:1292、SEQ ID NO:1293、SEQ ID NO:1294和SEQ ID NO:1295;SEQ ID NO:1300、SEQ ID NO:1301、SEQ ID NO:1302、SEQ ID NO:1303、SEQ ID NO:1304和SEQ ID NO:1305;SEQ ID NO:1310、SEQ ID NO:1311、SEQ ID NO:1312、SEQ ID NO:1313、SEQ ID NO:1314和SEQ ID NO:1315;SEQ ID NO:1320、SEQ ID NO:1321、SEQ ID NO:1322、SEQ ID NO:1323、SEQ ID NO:1324和SEQ ID NO:1325;SEQ ID NO:1330、SEQ ID NO:1331、SEQ ID NO:1332、SEQ ID NO:1333、SEQ ID NO:1334和SEQ ID NO:1335;SEQ ID NO:1340、SEQ ID NO:1341、SEQ ID NO:1342、SEQ ID NO:1343、SEQ ID NO:1344和SEQ ID NO:1345;SEQ ID NO:1350、SEQ ID NO:1351、SEQ ID NO:1352、SEQ ID NO:1353、SEQ ID NO:1354和SEQ ID NO:1355;以及SEQ ID NO:1360、SEQ ID NO:1361、SEQ ID NO:1362、SEQ ID NO:1363、SEQ ID NO:1364和SEQ ID NO:1365。

[0434] 在另一个方面中,抗原结合蛋白包括表4A及表4B中所列出的CDR的1、2、3、4、5或6种变体形式,各CDR与表4A及表4B中所列出的CDR序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。一些抗原结合蛋白包括表4A及表4B中所列出的CDR中的1、2、3、4、5或6个,各自或总体与此表中所列出的CDR相差不超过1、2、3、4或5个氨基酸。

[0435] 在各种其他实施例中,该抗原结合蛋白来源于此类抗体。例如,在一个方面中,该抗原结合蛋白包含表4A及表4B中针对所列出的任何特定抗体的各列的一列中列出的CDR中的1、2、3、4、5或全部6个。在另一个方面中,抗原结合蛋白包括表4A及表4B中针对一种抗体的各列的一列中列出的CDR的1、2、3、4、5或6种变体形式,各CDR与表4A及表4B中所列出的

CDR序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。一些抗原结合蛋白包括表4A及表4B的各列的一列中所列出的CDR中的1、2、3、4、5或6个,各CDR与这些表中所列出的CDR相差不超过1、2、3、4或5个氨基酸。在另一个方面中,该抗原结合蛋白包含表4A及表4B的一列中所列出的CDR中的全部6个,且这些CDR全体的氨基酸变化的总数不超过1、2、3、4或5个氨基酸。

[0436] 在一个实施例中,该抗体或其片段包含轻链,该轻链包含选自以下组成的组的序列:SEQ ID NO:963、967、971、975、979、983、987、991、995、999、1003、1007、1011、1015、1019、1023、1027、1031、1035、1039、1043、1047、1051、1055、1059、1063、1067、1071、1075、1079、1083、1087、1091、1095、1099、1103、1107、1111、1115、1119、1123、1127、1131、1135、1139、1143、1147、1151、1155、1159、1163、1167、1171、1175、1179、1183、1187、1191、1195、1199、1288、1298、1308、1318、1328、1338、1348和1358。在一个实施例中,该抗体或其片段包含重链,该重链包含选自以下组成的组的序列:SEQ ID NO:964、968、972、976、980、984、988、992、996、1000、1004、1008、1012、1016、1020、1024、1028、1032、1036、1040、1044、1048、1052、1056、1060、1064、1068、1072、1076、1080、1084、1088、1092、1096、1100、1104、1108、1112、1116、1120、1124、1128、1132、1136、1140、1144、1148、1152、1156、1160、1164、1168、1172、1176、1180、1184、1188、1192、1196、1200、1289、1299、1309、1319、1329、1339、1349和1359。在一个实施例中,该抗体或其片段包含轻链和重链,该轻链包含选自以下组成的组的序列:SEQ ID NO:963、967、971、975、979、983、987、991、995、999、1003、1007、1011、1015、1019、1023、1027、1031、1035、1039、1043、1047、1051、1055、1059、1063、1067、1071、1075、1079、1083、1087、1091、1095、1099、1103、1107、1111、1115、1119、1123、1127、1131、1135、1139、1143、1147、1151、1155、1159、1163、1167、1171、1175、1179、1183、1187、1191、1195、1199、1288、1298、1308、1318、1328、1338、1348和1358,该重链包含选自以下组成的组的序列:SEQ ID NO:964、968、972、976、980、984、988、992、996、1000、1004、1008、1012、1016、1020、1024、1028、1032、1036、1040、1044、1048、1052、1056、1060、1064、1068、1072、1076、1080、1084、1088、1092、1096、1100、1104、1108、1112、1116、1120、1124、1128、1132、1136、1140、1144、1148、1152、1156、1160、1164、1168、1172、1176、1180、1184、1188、1192、1196、1200、1289、1299、1309、1319、1329、1339、1349和1359。在一个实施例中,该抗体或其片段包含选自以下组成的组的轻链和重链的组合:包含SEQ ID NO:963的轻链和包含SEQ ID NO:964的重链;包含SEQ ID NO:967的轻链和包含SEQ ID NO:968的重链;包含SEQ ID NO:971的轻链和包含SEQ ID NO:972的重链;包含SEQ ID NO:975的轻链和包含SEQ ID NO:976的重链;包含SEQ ID NO:979的轻链和包含SEQ ID NO:980的重链;包含SEQ ID NO:983的轻链和包含SEQ ID NO:984的重链;包含SEQ ID NO:987的轻链和包含SEQ ID NO:988的重链;包含SEQ ID NO:991的轻链和包含SEQ ID NO:992的重链;包含SEQ ID NO:995的轻链和包含SEQ ID NO:996的重链;包含SEQ ID NO:999的轻链和包含SEQ ID NO:1000的重链;包含SEQ ID NO:1003的轻链和包含SEQ ID NO:1004的重链;包含SEQ ID NO:1007的轻链和包含SEQ ID NO:1008的重链;包含SEQ ID NO:1011的轻链和包含SEQ ID NO:1012的重链;包含SEQ ID NO:1015的轻链和包含SEQ ID NO:1016的重链;包含SEQ ID NO:1019的轻链和包含SEQ ID NO:1020的重链;包含SEQ ID NO:1023的轻链和包含SEQ ID NO:1024的重链;包含SEQ ID NO:1027的轻链和包含SEQ ID NO:1028的重链;包含SEQ ID NO:1031的轻链和包含

SEQ ID NO:1032的重链;包含SEQ ID NO:1035的轻链和包含SEQ ID NO:1036的重链;包含SEQ ID NO:1039的轻链和包含SEQ ID NO:1040的重链;包含SEQ ID NO:1043的轻链和包含SEQ ID NO:1044的重链;包含SEQ ID NO:1047的轻链和包含SEQ ID NO:1048的重链;包含SEQ ID NO:1051的轻链和包含SEQ ID NO:1052的重链;包含SEQ ID NO:1055的轻链和包含SEQ ID NO:1056的重链;包含SEQ ID NO:1059的轻链和包含SEQ ID NO:1060的重链;包含SEQ ID NO:1063的轻链和包含SEQ ID NO:1064的重链;包含SEQ ID NO:1067的轻链和包含SEQ ID NO:1068的重链;包含SEQ ID NO:1071的轻链和包含SEQ ID NO:1072的重链;包含SEQ ID NO:1075的轻链和包含SEQ ID NO:1076的重链;包含SEQ ID NO:1079的轻链和包含SEQ ID NO:1080的重链;包含SEQ ID NO:1083的轻链和包含SEQ ID NO:1084的重链;包含SEQ ID NO:1087的轻链和包含SEQ ID NO:1088的重链;包含SEQ ID NO:1091的轻链和包含SEQ ID NO:1092的重链;包含SEQ ID NO:1095的轻链和包含SEQ ID NO:1096的重链;包含SEQ ID NO:1099的轻链和包含SEQ ID NO:1100的重链;包含SEQ ID NO:1103的轻链和包含SEQ ID NO:1104的重链;包含SEQ ID NO:1107的轻链和包含SEQ ID NO:1108的重链;包含SEQ ID NO:1111的轻链和包含SEQ ID NO:1112的重链;包含SEQ ID NO:1115的轻链和包含SEQ ID NO:1116的重链;包含SEQ ID NO:1119的轻链和包含SEQ ID NO:1120的重链;包含SEQ ID NO:1123的轻链和包含SEQ ID NO:1124的重链;包含SEQ ID NO:1127的轻链和包含SEQ ID NO:1128的重链;包含SEQ ID NO:1131的轻链和包含SEQ ID NO:1132的重链;包含SEQ ID NO:1135的轻链和包含SEQ ID NO:1136的重链;包含SEQ ID NO:1139的轻链和包含SEQ ID NO:1140的重链;包含SEQ ID NO:1143的轻链和包含SEQ ID NO:1144的重链;包含SEQ ID NO:1147的轻链和包含SEQ ID NO:1148的重链;包含SEQ ID NO:1151的轻链和包含SEQ ID NO:1152的重链;包含SEQ ID NO:1155的轻链和包含SEQ ID NO:1156的重链;包含SEQ ID NO:1159的轻链和包含SEQ ID NO:1160的重链;包含SEQ ID NO:1163的轻链和包含SEQ ID NO:1164的重链;包含SEQ ID NO:1167的轻链和包含SEQ ID NO:1168的重链;包含SEQ ID NO:1171的轻链和包含SEQ ID NO:1172的重链;包含SEQ ID NO:1175的轻链和包含SEQ ID NO:1176的重链;包含SEQ ID NO:1179的轻链和包含SEQ ID NO:1180的重链;包含SEQ ID NO:1183的轻链和包含SEQ ID NO:1184的重链;包含SEQ ID NO:1187的轻链和包含SEQ ID NO:1188的重链;包含SEQ ID NO:1191的轻链和包含SEQ ID NO:1192的重链;包含SEQ ID NO:1195的轻链和包含SEQ ID NO:1196的重链;包含SEQ ID NO:1199的轻链和包含SEQ ID NO:1200的重链;包含SEQ ID NO:1288的轻链和包含SEQ ID NO:1289的重链;包含SEQ ID NO:1298的轻链和包含SEQ ID NO:1299的重链;包含SEQ ID NO:1308的轻链和包含SEQ ID NO:1309的重链;包含SEQ ID NO:1318的轻链和包含SEQ ID NO:1319的重链;包含SEQ ID NO:1328的轻链和包含SEQ ID NO:1329的重链;包含SEQ ID NO:1338的轻链和包含SEQ ID NO:1339的重链;包含SEQ ID NO:1348的轻链和包含SEQ ID NO:1349的重链;以及包含SEQ ID NO:1358的轻链和包含SEQ ID NO:1359的重链。

[0437] 在一个实施例中,该抗体或其片段包含轻链,该轻链由选自以下组成的组的多核苷酸序列编码:SEQ ID NO:961、965、969、973、977、981、985、989、993、997、1001、1005、1009、1013、1017、1021、1025、1029、1033、1037、1041、1045、1049、1053、1057、1061、1065、1069、1073、1077、1081、1085、1089、1093、1097、1101、1105、1109、1113、1117、1121、1125、1129、1133、1137、1141、1145、1149、1153、1157、1161、1165、1169、1173、1177、1181、1185、

1189、1193、1197、1361、1363、1365、1367、1369、1371、1373和1375。在一个实施例中,该抗体或其片段包含重链,该重链由选自由以下组成的组的多核苷酸序列编码:SEQ ID NO:962、966、970、974、978、982、986、990、994、998、1002、1006、1010、1014、1018、1022、1026、1030、1034、1038、1042、1046、1050、1054、1058、1062、1066、1070、1074、1078、1082、1086、1090、1094、1098、1102、1106、1110、1114、1118、1122、1126、1130、1134、1138、1142、1146、1150、1154、1158、1162、1166、1170、1174、1178、1182、1186、1190、1194、1198、1362、1364、1366、1368、1370、1372、1374和1376。在一个实施例中,该抗体或其片段包含轻链和重链,该轻链由选自由以下组成的组的多核苷酸序列编码:SEQ ID NO:961、965、969、973、977、981、985、989、993、997、1001、1005、1009、1013、1017、1021、1025、1029、1033、1037、1041、1045、1049、1053、1057、1061、1065、1069、1073、1077、1081、1085、1089、1093、1097、1101、1105、1109、1113、1117、1121、1125、1129、1133、1137、1141、1145、1149、1153、1157、1161、1165、1169、1173、1177、1181、1185、1189、1193、1197、1361、1363、1365、1367、1369、1371、1373和1375,该重链由选自由以下组成的组的多核苷酸序列编码:SEQ ID NO:962、966、970、974、978、982、986、990、994、998、1002、1006、1010、1014、1018、1022、1026、1030、1034、1038、1042、1046、1050、1054、1058、1062、1066、1070、1074、1078、1082、1086、1090、1094、1098、1102、1106、1110、1114、1118、1122、1126、1130、1134、1138、1142、1146、1150、1154、1158、1162、1166、1170、1174、1178、1182、1186、1190、1194、1198、1362、1364、1366、1368、1370、1372、1374和1376。在一个实施例中,该抗体或其片段包含选自由以下组成的组的轻链可变区和重链可变区的组合:由包含SEQ ID NO:961的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:962的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:965的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:966的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:969的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:970的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:973的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:974的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:977的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:978的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:981的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:982的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:985的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:986的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:989的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:990的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:993的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:994的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:997的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:998的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1001的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1002的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1005的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1006的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1009的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1010的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1013的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1014的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1017的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1018的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1021的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1022的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1025的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1026的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1029的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:

包含SEQ ID NO:1162的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1165的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1166的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1169的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1170的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1173的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1174的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1177的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1178的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1181的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1182的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1185的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1186的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1189的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1190的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1193的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1194的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1197的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1198的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1361的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1362的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1363的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1364的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1365的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1366的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1367的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1368的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1369的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1370的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1371的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1372的多核苷酸序列编码的重链;由包含SEQ ID NO:1373的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1374的多核苷酸序列编码的重链;以及由包含SEQ ID NO:1375的多核苷酸序列编码的轻链和由包含SEQ ID NO:1376的多核苷酸序列编码的重链。

[0438] 在一些方面中,本发明包括结合GIPR结合的抗体,其中该抗体结合GIPR并且降低了GIPR结合GIP的可能性。

[0439] 在另一个方面中,抗原结合蛋白包含全长轻链和全长重链(如表5中在针对所列出的抗体之一的各列之一中列出的)。所提供的一些抗原结合蛋白包含如表5中在针对所列出的抗体之一的各列之一中列出的全长轻链和全长重链,但这些链中有一或两者在仅1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基处与该表中规定的序列不同,其中各此种序列差异独立地为单一氨基酸缺失、插入或取代,其中相对于表5中所规定的全长序列,这些缺失、插入和/或取代引起不超过1、2、5、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸变化。在一个实施例中,该抗原结合蛋白包含具有N末端甲硫氨酸缺失的来自表5的全长轻链和/或全长重链。在一个实施例中,该抗原结合蛋白包含具有C末端赖氨酸缺失的来自表5的全长轻链和/或全长重链。其他抗原结合蛋白还包含如表5中在针对所列出的抗体之一的各列之一中列出的全长轻链和全长重链,但这些链中有一或两者与该表中规定的序列不同在于轻链和/或重链包含与如表5中规定的轻链或重链序列的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸的序列或由其组成。

[0440] 在另一个实施例中,抗原结合蛋白仅由如表5中所阐述的轻链或重链多肽组成。

[0441] 在仍另一方面中,含有表3、表4A、表4B和表5中所列出的CDR、可变结构域和/或全长序列的抗原结合蛋白为单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人类抗体、多特异性抗体或

上述的抗体片段。在另一个实施例中,本文中所提供的分离的抗原结合蛋白的抗体片段为基于具有如表5中所列出的序列的抗体的Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、双功能抗体或scFv。

[0442] 在又另一方面中,表5中所提供的分离的抗原结合蛋白可偶联至标记基团,且可与本文中所提供的分离的抗原结合蛋白之一的抗原结合蛋白竞争结合GIPR。

[0443] 在另一个实施例中,提供与以上所描述的例示抗体或功能片段之一竞争特异性结合至人GIPR(例如SEQ ID NO:1201)的抗原结合蛋白。此类抗原结合蛋白可结合至与本文中所描述的抗原结合蛋白之一相同的表位或重叠表位。预期与所例示的抗原结合蛋白竞争的抗原结合蛋白及片段显示类似的功能特性。所例示的抗原结合蛋白及片段包括以上所描述的那些,包括具有表3、表4A、表4B、和5表中所包括的重链和轻链、可变区结构域及CDR的那些抗原结合蛋白及片段。因而,作为具体实例,所提供的抗原结合蛋白包括与具有以下抗体竞争的那些抗原结合蛋白:

[0444] 针对表4A及表4B中所列出的任何抗体而列出的全部6个CDR;

[0445] 针对表3中所列出的任何抗体而列出的VH及VL。或

[0446] 如针对表5中列出的任何抗体规定的两个轻链和两个重链。

[0447] 所提供的抗原结合蛋白包括结合GIPR的单克隆抗体。可使用本领域中已知的任何技术,例如通过在完成免疫程序之后使自转基因动物收集的脾脏细胞永生来产生单克隆抗体。脾脏细胞可以使用本领域已知的任何技术永生,例如通过将它们与骨髓瘤细胞融合以产生杂交瘤。用于产生杂交瘤的融合程序的骨髓瘤细胞优选地是非抗体产生的,具有高融合效率和酶缺陷,并且使得它们不能在某些选择性培养基中生长,所述培养基仅支持所希望的融合细胞(杂交瘤)的生长。适用于小鼠融合的细胞系的实例包括Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8.653、NS1/1.Ag 41、Sp210-Ag14、FO、NS0/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG 1.7及S194/5XX0Bu1;用于大鼠融合的细胞系的实例包括R210.RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983F及4B210。适用于细胞融合的其他细胞系为U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2及UC729-6。

[0448] 在一些情况下,通过以下步骤来产生杂交瘤细胞系:用GIPR免疫原使动物(例如具有人类免疫球蛋白序列的转基因动物)免疫;自免疫动物收集脾脏细胞;使所收集的脾脏细胞与骨髓瘤细胞系融合,从而产生杂交瘤细胞;确定来自于杂交瘤细胞的杂交瘤细胞系,及鉴定可产生结合GIPR多肽的抗体的杂交瘤细胞系。此类杂交瘤细胞系及由其产生的抗GIPR单克隆抗体属于本申请的方面。

[0449] 可使用本领域中已知的任何技术来纯化由杂交瘤细胞系分泌的单克隆抗体。可进一步筛选杂交瘤或mAb以鉴别具有特定特性,例如能够增加GIPR活性的mAb。

[0450] 还提供基于上述序列的嵌合抗体及人源化抗体。用作治疗剂的单克隆抗体可在使用前以多种方式加以修饰。一个实例为嵌合抗体,其为由来自于不同的抗体的蛋白质区段共价连接以产生功能免疫球蛋白轻链或重链或其免疫功能部分而构成的抗体。一般而言,重链和/或轻链的一部分与来源于特定物种或属于特定抗体类别或子类的抗体中的相应序列一致或同源,而该/这些链的其余部分与来源于另一物种或属于另一抗体类别或子类的抗体中的相应序列一致或同源。关于与嵌合抗体有关的方法,参见例如美国专利号4,816,567;及Morrison等人,1985,Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]81:6851-6855,这些参考文献通过引用并入在此。CDR移植描述于例如美国专利号6,180,370、5,693,

762、5,693,761、5,585,089及5,530,101中。

[0451] 一般而言,制造嵌合抗体的目标在于产生嵌合体,其中来自于预定患者物种的氨基酸数目得以最大化。一个实例为“CDR接枝”抗体,其中该抗体包含一个或多个来自于特定物种或属于特定抗体类别或子类的互补性决定区(CDR),而抗体链的其余部分与来源于另一物种或属于另一抗体类别或子类的抗体中的相应序列一致或同源。为了在人类中使用,通常将来自于啮齿动物抗体的可变区或所选CDR移植至人类抗体中,替换该人类抗体的天然存在的可变区或CDR。

[0452] 嵌合抗体的一种适用类型为“人源化”抗体。一般而言,由最初产生于非人类动物中的单克隆抗体来产生人源化抗体。对此单克隆抗体中典型地来自于该抗体的非抗原识别部分的某些氨基酸残基进行修饰,以便与相应同种型的人类抗体中的相应残基同源。例如,可使用多种方法,通过将啮齿动物可变区的至少一部分取代为人类抗体的相应区域来进行人源化(参见例如美国专利号5,585,089及5,693,762; Jones等人,1986, Nature[自然]321:522-525; Riechmann等人,1988, Nature[自然]332:323-27; Verhoeyen等人,1988, Science[科学]239:1534-1536。

[0453] 在一个方面中,将本文中所提供的抗体的轻链及重链可变区的CDR移植至来自于相同或不同的系统发生物种的抗体的构架区(FR)。例如,可将重链及轻链可变区 V_H1 、 V_H2 、 V_H3 、 V_H4 、 V_H5 、 V_H6 、 V_H7 、 V_H8 、 V_H9 、 V_H10 、 V_H11 、 V_H12 和/或 V_L1 及 V_L2 的CDR移植至共有人类FR。为了产生共有人类FR,可比对来自于若干人类重链或轻链氨基酸序列的FR以鉴别一致氨基酸序列。在其他实施例中,将本文中所披露的重链或轻链的FR替换为来自于不同的重链或轻链的FR。在一个方面中,未替换GIPR抗体的重链及轻链FR中的罕见氨基酸,而替换其余FR氨基酸。“罕见氨基酸”为处于FR中不常发现此特定氨基酸的位置的特定氨基酸。可替代地,来自于一个重链或轻链的移植可变区可与如本文中所披露的不同于该特定重链或轻链的恒定区的恒定区一起使用。在其他实施例中,移植可变区为单链Fv抗体的一部分。

[0454] 在某些实施例中,可使用来自于除人类以外的物种的恒定区以及人类可变区来产生杂合抗体。

[0455] 还提供完全人GIPR抗体。诸多方法可用于制造给定抗原特异性完全人类抗体而不会使人类暴露于该抗原(“完全人类抗体”)。为了实现完全人类抗体的产生而提供的一种特定手段为小鼠体液免疫系统的“人源化”。将人类免疫球蛋白(Ig)基因座引入内源性Ig基因已失活的小鼠中为在小鼠(可用任何合乎需要的抗原进行免疫的动物)中产生完全人类单克隆抗体(mAb)的一种手段。使用完全人类抗体可将有时可能由将小鼠mAb或小鼠衍生mAb作为治疗剂向人类施用而造成的免疫原性及过敏性反应减至最小。

[0456] 可通过使能够在不存在内源性免疫球蛋白产生的情况下产生人类抗体谱系的转基因动物(通常为小鼠)免疫来产生完全人类抗体。用于此目的的抗原典型地具有六个或更多个连续氨基酸,且任选地与例如半抗原的载剂缀合。参见例如Jakobovits等人,1993, Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]90:2551-2555; Jakobovits等人,1993, Nature[自然]362:255-258; 及Bruggermann等人,1993, Year in Immunol.[年度免疫学]7:33。在此种方法的一个实例中,通过使编码其中的小鼠重链和轻链免疫球蛋白链的内源小鼠免疫球蛋白基因座失去能力,并将含有编码人类重链和轻链蛋白质的基因座的人类基因组DNA的较大片段插入小鼠基因组中来产生转基因动物。随后使具有少于人类免疫球蛋白

基因座的完全补体的经部分修饰的动物进行杂交,以获得具有所有所要免疫系统修饰的动物。当施用免疫原时,这些转基因动物产生对该免疫原具有免疫特异性但具有人类而非鼠类氨基酸序列(包括可变区)的抗体。关于此类方法的进一步详情,参见例如WO 96/33735及WO 94/02602。与转基因小鼠用于制造人类抗体有关的其他方法描述于以下各项中:美国专利号5,545,807;6,713,610、6,673,986、6,162,963、5,545,807、6,300,129、6,255,458、5,877,397、5,874,299和5,545,806;PCT公开WO 91/10741、WO 90/04036;以及EP 546073B1及EP 546073A1。

[0457] 以上所描述的转基因小鼠,本文中称为“HuMab”小鼠,含有编码未重排人类重链($[\mu]$ 及 $[\gamma]$)及 $[\kappa]$ 轻链免疫球蛋白序列的人类免疫球蛋白基因迷你基因座,连同使内源性 $[\mu]$ 及 $[\kappa]$ 链基因座失活的靶向突变(Lonberg等人,1994,Nature[自然]368:856-859)。因此,该小鼠展现了小鼠IgM或 $[\kappa]$ 表达以及对免疫的响应降低,且使引入的人类重链和轻链转基因经历类别转换和体细胞突变以产生高亲和力人类IgG $[\kappa]$ 单克隆抗体(Lonberg等人,同上;Lonberg及Huszar,1995,Intern.Rev.Immunol.[国际免疫学研究]13:65-93;Harding及Lonberg,1995,Ann.N.Y.Acad.Sci.[纽约科学院年刊]764:536-546)。HuMab小鼠的制备详细描述于以下参考文献中:Taylor等人,1992,Nucleic Acids Research[核酸研究]20:6287-6295;Chen等人,1993,International Immunology[国际免疫学]5:647-656;Tuailon等人,1994,J.Immunol.[免疫学杂志]152:2912-2920;Lonberg等人,1994,Nature[自然]368.:856-859;Lonberg,1994,Handbook of Exp.Pharmacology[实验药理学手册]113:49-101;Taylor等人,1994,International Immunology[国际免疫学]6:579-591;Lonberg及Huszar,1995,Intern.Rev.Immunol.[国际免疫学研究]13:65-93;Harding及Lonberg,1995,Ann.N.Y.Acad.Sci.[纽约科学院年刊]764:536-546;Fishwild等人,1996,Nature Biotechnology[自然生物技术]14:845-851;上述参考文献出于所有目的而通过全文引用并入在此。进一步参见美国专利号5,545,806;5,569,825、5,625,126、5,633,425、5,789,650、5,877,397、5,661,016、5,814,318、5,874,299、及5,770,429;以及美国专利号5,545,807;国际公开号WO 93/1227;WO92/22646;及WO 92/03918,所有参考文献的披露内容均出于所有目的而通过全文引用并入在此。用于在这些转基因小鼠中产生人类抗体的技术还披露于以下参考文献中:WO 98/24893;及Mendez等人,1997,Nature Genetics[自然遗传学]15:146-156,这些参考文献通过引用并入在此。例如,HCo7及HCo12转基因小鼠品系可用于产生针对GIPR的人类单克隆抗体。以下提供关于使用转基因小鼠产生人类抗体的进一步详情。

[0458] 使用杂交瘤技术,可由例如以上所描述的那些转基因小鼠产生并选择具有所要特异性的抗原特异性人类mAb。可使用适合的载体及宿主细胞来克隆并表达此类抗体,或可自所培养的杂交瘤细胞中收集这些抗体。

[0459] 完全人类抗体还可来源于噬菌体展示文库(如Hoogenboom等人,1991,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]227:381;及Marks等人,1991,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]222:581中所披露)。噬菌体展示技术通过在丝状噬菌体表面上展示抗体谱系且随后通过噬菌体与所选抗原的结合来选择噬菌体而模拟免疫选择。一种此种技术描述于PCT公开号WO 99/10494(通过引用并入在此)中。

[0460] GIPR结合蛋白还可以是基于具有如以上所描述的CDR、可变区和/或全长链的GIPR

抗原结合蛋白的结构的变体、模拟物、衍生物或寡聚物。

[0461] 在一个实施例中,例如,抗原结合蛋白为以上所披露的抗原结合蛋白的变体形式。例如,一些抗原结合蛋白在重链或轻链可变区或CDR中的一个或多个中具有一个或多个保守氨基酸取代。

[0462] 天然存在的氨基酸可基于普通侧链特性而分成数类:

[0463] 1) 疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0464] 2) 中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0465] 3) 酸性:Asp、Glu;

[0466] 4) 碱性:His、Lys、Arg;

[0467] 5) 影响链取向的残基:Gly、Pro;以及

[0468] 6) 芳族:Trp、Tyr、Phe。

[0469] 保守氨基酸取代可能涉及交换这些类别之一的成员与同一类别的另一成员。保守氨基酸取代可能涵盖典型地通过化学肽合成而非通过在生物系统中合成而并入的非天然存在氨基酸残基。这些包括仿真肽及氨基酸部分的其他反向或倒转形式。

[0470] 非保守取代可能涉及将以上类别之一的成员交换成另一类别的成员。可将此类经取代残基引入与人类抗体同源的抗体区域中或该分子的非同源区域中。

[0471] 在进行此类变化时,根据某些实施例,可能考虑氨基酸的亲水性指数。通过给各氨基酸分配一数值(“亲水性指数”)且随后沿肽链重复求取这些值的平均值来计算蛋白质的亲水性特征。已基于各氨基酸的疏水性及电荷特征而给其分配亲水性指数。其为:异亮氨酸(+4.5);缬氨酸(+4.2);亮氨酸(+3.8);苯丙氨酸(+2.8);半胱氨酸/胱氨酸(+2.5);甲硫氨酸(+1.9);丙氨酸(+1.8);甘氨酸(-0.4);苏氨酸(-0.7);丝氨酸(-0.8);色氨酸(-0.9);酪氨酸(-1.3);脯氨酸(-1.6);组氨酸(-3.2);谷氨酸(-3.5);谷氨酰胺(-3.5);天冬氨酸(-3.5);天冬酰胺(-3.5);赖氨酸(-3.9);及精氨酸(-4.5)。

[0472] 本领域中应理解亲水性特征在赋予蛋白质以相互作用生物学功能方面的重要性(参见例如Kyte等人,1982,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]157:105-131)。已知某些氨基酸可取代为具有类似亲水性指数或评分的其他氨基酸且仍保留类似生物活性。在基于亲水性指数进行变化时,在某些实施例中,包括亲水性指数在 ± 2 内的氨基酸的取代。在一些方面中,包括在 ± 1 内的那些亲水性指数,且在其他方面中,包括在 ± 0.5 内的那些亲水性指数。

[0473] 本领域中还应理解,可基于亲水性有效地进行类似氨基酸的取代,尤其在由此产生的生物学功能蛋白或肽意欲用于免疫学实施例中时,如本发明的情况。在某些实施例中,如受其相邻氨基酸的亲水性控制,蛋白质的最大局部平均亲水性与其免疫原性及抗原结合或免疫原性,即,与该蛋白质的生物学特性相关。

[0474] 已将以下亲水性值分配给这些氨基酸残基:精氨酸(+3.0);赖氨酸(+3.0);天冬氨酸(+3.0 ± 1);谷氨酸(+3.0 ± 1);丝氨酸(+0.3);天冬酰胺(+0.2);谷氨酰胺(+0.2);甘氨酸(0);苏氨酸(-0.4);脯氨酸(-0.5 ± 1);丙氨酸(-0.5);组氨酸(-0.5);半胱氨酸(-1.0);甲硫氨酸(-1.3);缬氨酸(-1.5);亮氨酸(-1.8);异亮氨酸(-1.8);酪氨酸(-2.3);苯丙氨酸(-2.5)和色氨酸(-3.4)。在基于类似亲水性值进行变化时,在某些实施例中,包括亲水性值在 ± 2 内的氨基酸取代,在其他实施例中,包括亲水性值在 ± 1 内的氨基酸取代,且在又其他实施例中,包括亲水性值在 ± 0.5 内的氨基酸取代。在一些情况下,还可基于亲水性鉴别来自

于一级氨基酸序列的表位。这些区域还称为“表位核心区”。

[0475] 表6中阐述示例性保守氨基酸取代。

[0476] 表8:保守氨基酸取代

| 原始残基 | 示例性取代 |
|------|---------|
| Ala | Ser |
| Arg | Lys |
| Asn | Gln、His |
| Asp | Glu |
| Cys | Ser |
| Gln | Asn |
| Glu | Asp |
| Gly | Pro |
| His | Asn、Gln |
| Ile | Leu、Val |
| Leu | Ile、Val |

[0477]

| 原始残基 | 示例性取代 |
|------|-------------|
| Lys | Arg、Gln、Glu |
| Met | Leu、Ile |
| Phe | Met、Leu、Tyr |
| Ser | Thr |
| Thr | Ser |
| Trp | Tyr |
| Tyr | Trp、Phe |
| Val | Ile、Leu |

[0478]

[0479] 技术人员将能够使用众所周知的技术来确定如本文中所阐述的多肽的适合变体。本领域技术人员可通过靶向据信对活性不重要的区域来鉴别分子中可在不破坏活性的情况下加以改变的适合区域。技术人员还将能够鉴别在类似多肽间保守的残基及分子部分。在其他实施例中,即使可能对生物活性或对结构重要的区域还可在不破坏生物活性或不会对多肽结构造成不利影响的情况下经受保守氨基酸取代。

[0480] 另外,本领域技术人员可回顾鉴别类似多肽中对活性或结构重要的残基的结构-功能研究。鉴于此种比较,可预测蛋白质中对应于类似蛋白质中对活性或结构重要的氨基酸残基的重要性。本领域技术人员可针对此类预测的重要氨基酸残基来选择化学式类似的氨基酸取代。

[0481] 本领域技术人员还可分析与类似多肽的结构有关的3维结构及氨基酸序列。鉴于此种信息,本领域技术人员可根据抗体的三维结构来预测其氨基酸残基的比对。本领域技术人员可选择不对预计处于蛋白质表面上的氨基酸残基进行彻底变化,因为此类残基可能参与跟其他分子的重要相互作用。此外,本领域技术人员可产生在各所要氨基酸残基处含有单一氨基酸取代的测试变体。随后可使用针对GIPR活性的测定来筛选这些变体,因而产生关于何种氨基酸可改变及何种氨基酸不能改变的信息。换言之,基于自此类常规实验所收集的信息,本领域技术人员可容易地确定应避免单独或与其他突变组合的进一步取代的氨基酸位置。

[0482] 许多科学出版物已致力于二级结构的预测。参见Moult,1996,Curr.Op.in Biotech.[当代生物技术观点]7:422-427;Chou等人,1974,Biochem.[生物技术]13:222-245;Chou等人,1974,Biochemistry[生物化学]113:211-222;Chou等人,1978,Adv.Enzymol.Relat.Areas Mol.Biol.[酶学和分子生物学相关领域的进展]47:45-148;Chou等人,1979,Ann.Rev.Biochem.[生物化学年鉴]47:251-276;及Chou等人,1979,Biophys.J.[生物物理学杂志]26:367-384。此外,计算机程序当前可用于辅助预测二级结构。预测二级结构的一种方法基于同源性模型化。例如,具有大于30%的序列同一性或大于40%的相似性的两种多肽或蛋白质可能具有类似的结构拓扑学。最近蛋白质结构数据库(PDB)的增长提供了增强的二级结构(包括多肽结构或蛋白质结构中潜在的折叠数)的可预测性。参见Holm等人,1999,Nucl.Acid.Res.[核酸研究]27:244-247。已提出(Brenner等人,1997,Curr.Op.Struct.Biol.[当代结构生物学观点]7:369-376)给定多肽或蛋白质中存在有限数目的折叠,且一旦已解析结构的重要数值,结构预测将变得显著更准确。

[0483] 预测二级结构的其他方法主要是“串线”(Jones,1997,Curr.Opin.Struct.Biol.[细胞生物学杂志]7:377-387;Sippl等人,1996,Structure[结构]4:15-19)、“特征分析”(Bowie等人,1991,Science[科学]253:164-170;Gribskov等人,1990,Meth.Enzym.[酶学方法]183:146-159;Gribskov等人,1987,Proc.Nat.Acad.Sci.[美国国家科学院院刊]84:4355-4358)及“演化键”(参见Holm,1999,同上;及Brenner,1997,同上)。

[0484] 在一些实施例中,进行氨基酸取代以便:(1)降低对蛋白水解的敏感性;(2)降低对氧化的敏感性;(3)改变结合亲和力以便形成蛋白质复合物;(4)改变配体或抗原结合亲和力;和/或(4)赋予或修饰此类多肽的其他物理化学或功能特性。例如,可在天然存在的序列中进行单或多氨基酸取代(在某些实施例中,保守氨基酸取代)。可在处于形成分子间接触的结构域外的抗体部分中进行取代。在此类实施例中,可使用实质上不改变亲本序列的结构特征的保守氨基酸取代(例如,不破坏亲本或天然抗原结合蛋白所特有的二级结构的一个或多个置换氨基酸)。此项技术公认的多肽二级结构及三级结构的实例描述于以下参考文献中:Proteins,Structures and Molecular Principles[蛋白质、结构和分子原理](Creighton编),1984,W.H.纽约:弗里曼公司(Freeman and Company);Introduction to Protein Structure[蛋白质结构简介](Branden及Tooze编),1991,纽约:加兰出版社(Garland Publishing);及Thornton等人,1991,Nature[自然]354:105,这些参考文献各自通过引用并入本文中。

[0485] 其他优选的抗体变体包括半胱氨酸变体,其中亲本或天然氨基酸序列中的一个或多个半胱氨酸残基缺失或经另一氨基酸(例如丝氨酸)取代。半胱氨酸变体为有用的,尤其

当抗体必须再折叠至生物学活性构象中时。半胱氨酸变体可具有比天然抗体更少的半胱氨酸残基,且典型地具有偶数个以便将由未配对半胱氨酸引起的相互作用减至最小。

[0486] 所披露的重链及轻链可变区结构域及CDR可用于制备含有可特异性结合GIPR的抗原结合区的多肽。例如,这些CDR中的一个或多个可以共价或非共价方式并入分子(例如多肽)中以产生免疫粘附素。免疫粘附素可并入CDR作为较大多肽链的一部分,可共价连接CDR与另一多肽链,或可以非共价方式并入CDR。CDR使得免疫粘附素能够特异性结合感兴趣的特定抗原(例如GIPR多肽或其表位)。

[0487] 还提供基于本文中所描述的可变区结构域及CDR的仿真物(例如“肽模拟物”或“仿真肽”)。这些类似物可以是肽、非肽或肽与非肽区的组合。Fauchere, 1986, *Adv. Drug Res.* [药物研究进展] 15:29; Veber及Freidinger, 1985, *TINS* [神经科学趋势] 第392页; 及Evans等人, 1987, *J. Med. Chem.* [医药化学杂志] 30:1229, 这些文献出于任何目的通过引用并入本文中。在结构上类似于治疗适用肽的肽模拟物可用于产生类似的治疗或预防效应。通常在计算机化分子模型化的辅助下开发出此类化合物。一般而言,仿真肽是以下蛋白质,这些蛋白质在结构上类似于展示所需生物活性(例如此处特异性结合GIPR的能力)的抗体,但通过本领域熟知的方法具有一个或多个任选地选自以下的键置换的肽键: $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}-\text{CH}-$ (顺式及反式)、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 。在某些实施例中,用同一类型的D-氨基酸系统性取代共有序列的一个或多个氨基酸(例如D-赖氨酸替代L-赖氨酸)可用于产生更稳定的蛋白质。另外,可通过本领域中已知的方法(Rizo及Gierasch, 1992, *Ann. Rev. Biochem.* [生物化学年鉴] 61:387, 通过引用并入本文中),例如通过添加能够形成可使肽环化的分子内二硫桥的内部半胱氨酸残基来产生包含共有序列或实质上一致的共有序列变化的受限肽。

[0488] 还提供本文中所描述的抗原结合蛋白的衍生物。衍生化抗原结合蛋白可以包含可赋予该抗体或片段以所要特性,例如特定用途中的增加的半衰期的任何分子或物质。衍生化抗原结合蛋白可以包含例如可检测(或标记)部分(例如放射性分子、比色分子、抗原分子或酶分子、可检测珠粒(例如磁性或电子致密(例如金)珠粒)或可结合另一分子(例如生物素或链霉亲和素)的分子)、治疗或诊断部分(例如放射性部分、细胞毒性部分或药物活性部分)或可增加抗原结合蛋白用于特定用途(例如向受试者施用,例如人类受试者,或其他体内或体外用途)的适合性的分子。可用于衍生化抗原结合蛋白的分子的实例包括白蛋白(例如人血清白蛋白)及聚乙二醇(PEG)。可使用本领域中众所周知的技术来制备抗原结合蛋白的白蛋白连接且聚乙二醇化的衍生物。某些抗原结合蛋白包括如本文中所描述的聚乙二醇化单链多肽。在一个实施例中,抗原结合蛋白与甲状腺素运载蛋白(TTR)或TTR变体缀合或以其他方式连接。例如,可用选自由以下组成的组的化学物质对TTR或TTR变体进行化学修饰:聚葡萄糖、聚(正乙烯基吡咯烷酮)、聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇及聚乙烯醇。

[0489] 其他衍生物包括GIPR抗原结合蛋白与其他蛋白质或多肽的共价或聚集结合物,例如通过表达包含与GIPR抗原结合蛋白的N末端或C末端融合的异源多肽的重组融合蛋白。例如,缀合肽可以是异源信号(或前导)多肽,例如酵母 α 因子前导序列,或肽,例如表位标签。含有GIPR抗原结合蛋白的融合蛋白可以包含为了促进GIPR抗原结合蛋白的纯化或鉴别而添加的肽(例如聚His)。还可如以下参考文献中所描述将GIPR抗原结合蛋白连接至FLAG肽:

Hopp等人,1988,Bio/Technology[生物/技术]6:1204;及美国专利号5,011,912。FLAG肽具有高抗原性且提供被特定单克隆抗体(mAb)可逆地结合的表位,使得能够快速测定且容易地纯化所表达的重组蛋白质。适用于制备FLAG肽与给定多肽融合的融合蛋白的试剂可得自市面(西格玛公司(Sigma),圣路易斯,密苏里州)。

[0490] 在一些实施例中,该抗原结合蛋白包含一个或多个标记。术语“标记基因”或“标记”意指任何可检测标记。适合标记基因的实例包括但不限于以下:放射性同位素或放射性核种(例如³H、¹⁴C、¹⁵N、³⁵S、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁵I、¹³¹I)、荧光基团(例如FITC、若丹明、镧系元素磷光体)、酶基团(例如辣根过氧化酶、 β -半乳糖苷酶、荧光素酶、碱性磷酸酶)、化学发光基团、生物素基团或由二级报告子识别的预定多肽表位(例如亮氨酸拉链对序列、二级抗体的结合位点、金属结合结构域、表位标签)。在一些实施例中,使标记基因经由不同长度之间隔臂与抗原结合蛋白偶联以减少潜在空间位阻。用于标记蛋白质的多种方法为本领域中已知的且可在适宜时加以使用。

[0491] 术语“效应因子基因”意指与充当细胞毒性剂的抗原结合蛋白偶联的任何基因。适合效应因子基因的实例为放射性同位素或放射性核种(例如³H、¹⁴C、¹⁵N、³⁵S、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁵I、¹³¹I)。其他适合基因包括毒素、治疗基因或化学治疗基因。适合基因的实例包括卡奇霉素(calicheamicin)、奥里斯他汀(auristatin)、格尔德霉素(geldanamycin)及美登素(maytansine)。在一些实施例中,使效应因子基因经由不同长度之间隔臂与抗原结合蛋白偶联以减少潜在空间位阻。

[0492] 一般而言,标记属于多种类别,取决于待检测它们的测定:a)同位素标记,其可以是放射性同位素或重同位素;b)磁性标记(例如磁性粒子);c)氧化还原活性部分;d)光学染料;酶基团(例如辣根过氧化酶、 β -半乳糖苷酶、荧光素酶、碱性磷酸酶);e)生物素化基团;及f)由二级报导序列识别的预定多肽表位(例如亮氨酸拉链对序列、二级抗体的结合位点、金属结合结构域、表位标签等)。在一些实施例中,使标记基因经由不同长度之间隔臂与抗原结合蛋白偶联以减少潜在空间位阻。用于标记蛋白质的各种方法是本领域中已知的。

[0493] 特定标记包括光学染料,包括但不限于发色团、磷光体及荧光团,其中后者在许多情况下具有特异性。荧光团可以是“小分子”荧光团或蛋白质荧光团。

[0494] “荧光标记”意指可经由其固有荧光特性加以检测的任何分子。适合的荧光标记包括但不限于荧光素、若丹明、四甲基若丹明、曙红、藻红、香豆素、甲基香豆素、苝、孔雀石绿、二苯乙烯、萤虾黄、瀑布蓝J、得克萨斯红、IAEDANS、EDANS、BODIPY FL、LC Red 640、Cy 5、Cy 5.5、LC红705、奥勒冈绿、Alexa-Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680)、瀑布蓝、瀑布黄及R-藻红素(PE)(分子探针公司(Molecular Probes),尤金市,俄勒冈州)、FITC、若丹明及得克萨斯红(皮尔斯公司(Pierce),罗克福德,伊利诺伊州)、Cy5、Cy5.5、Cy7(阿默舍姆生命科学公司(Amersham Life Science),匹兹堡市,宾夕法尼亚州)。适合的光学染料,包括荧光团,描述于Richard P.Haugland的Molecular Probes Handbook[分子探针手册]中,该参考文献明确通过引用并入在此。

[0495] 适合的蛋白质荧光标记还包括但不限于绿色荧光蛋白,包括海肾(Renilla)、海笔(Ptilosarcus)或水母物种的GFP(Chalfie等人,1994,Science[科学]263:802-805)、EGFP

(Clontech实验室公司(Clontech Labs., Inc.), Genbank登录号U55762)、蓝色荧光蛋白(BFP, 量子生物技术公司(Quantum Biotechnologies, Inc.), 魁北克省, 加拿大; Stauber, 1998, *Biotechniques* [生物技术] 24:462-471; Heim等人, 1996, *Curr. Biol.* [当代生物学] 6:178-182)、增强型黄色荧光蛋白(EYFP, 克罗泰克实验有限公司(Clontech Labs., Inc.))、荧光素酶(Ichiki等人, 1993, *J. Immunol.* [免疫学杂志] 150:5408-5417)、 β 半乳糖苷酶(Nolan等人, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* [美国国家科学院院刊] 85:2603-2607)及海肾(WO 92/15673、WO 95/07463、WO98/14605、WO 98/26277、WO 99/49019、美国专利号5292658、5418155、5683888、5741668、5777079、5804387、5874304、5876995、5925558)。

[0496] 还提供编码本文中所描述的抗原结合蛋白或其部分的核酸, 包括编码抗体的一或两个链或其片段、衍生物、突变蛋白或变体的核酸; 编码重链可变区或仅CDR的多核苷酸; 足以用作杂交探针、PCR引物或测序引物以鉴别、分析、突变或扩增编码多肽的多核苷酸的多核苷酸; 用于抑制多核苷酸的表达的反义核酸; 及上述各项的互补序列。核酸可以是任何长度。其可以是例如5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1,000、1,500、3,000、5,000或更多个核苷酸长, 和/或可以包含一个或多个其他序列, 例如调节序列, 和/或为较大核酸(例如载体)的一部分。核酸可以是单链或双链, 且可以包含RNA和/或DNA核苷酸及其人工变体(例如肽核酸)。本文中所提供的任何可变区可衔接至这些恒定区以形成完整重链及轻链序列。然而, 应理解, 这些恒定区序列仅作为具体实例而提供。在一些实施例中, 可变区序列连接至本领域中已知的其他恒定区序列。

[0497] 可以从用GIPR或其免疫原性片段免疫的小鼠的B细胞中分离出编码某些抗原结合蛋白或其部分(例如全长抗体、重链或轻链、可变结构域或CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2或CDRL3)的核酸。可通过例如聚合酶链式反应(PCR)的常规程序来分离核酸。噬菌体展示为可用于制备抗体及其他抗原结合蛋白的衍生技术的另一实例。在一种方法中, 在任何适合的重组表达系统中表达作为感兴趣的抗原结合蛋白的组分的多肽, 且允许所表达的多肽组装以形成抗原结合蛋白。

[0498] 一方面进一步提供可在特定杂交条件下与其他核酸杂交的核酸。使核酸杂交的方法在本领域中是众所周知的。参见例如Current Protocols in Molecular Biology[当代分子生物学方案], 约翰·威利父子公司(John Wiley & Sons), 纽约(1989), 6.3.1-6.3.6。如本文中所定义, 中等严格杂交条件使用含有 $5\times$ 氯化钠/柠檬酸钠(SSC)、0.5% SDS、1.0mM EDTA的预洗涤溶液(pH8.0); 具有约50%甲酰胺、 $6\times$ SSC的杂交缓冲液; 及 55°C 的杂交温度(或其他类似杂交溶液, 例如含有约50%甲酰胺的杂交溶液, 与 42°C 的杂交温度); 及 60°C 、于 $0.5\times$ SSC、0.1% SDS中的洗涤条件。严格杂交条件在 $6\times$ SSC中在 45°C 下杂交, 继而在 $0.1\times$ SSC、0.2% SDS中在 68°C 下进行一次或多次洗涤。此外, 本领域技术人员可操纵杂交和/或洗涤条件以增加或降低杂交严格度, 使得包含彼此具有至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%同一性的核苷酸序列的核酸典型地仍与彼此杂交。

[0499] 影响杂交条件的选择的基本参数及关于设计适合的条件的指导阐述于例如以下参考文献中: Sambrook, Fritsch及Maniatis (2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* [分子克隆: 实验室手册], 冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press), 冷泉港, 纽约, 同上; 及Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学现

代方法],1995,Ausubel等人编,约翰·威利父子公司(John Wiley & Sons,Inc.),第2.10节及第6.3-6.4节),且可由本领域普通技术人员基于例如核酸的长度和/或碱基组成而容易地确定。

[0500] 可通过突变将变化引入核酸中,从而引起其所编码的多肽(例如抗体或抗体衍生物)的氨基酸序列的变化。可使用本领域中已知的任何技术来引入突变。在一个实施例中,使用例如定点诱变方案来改变一个或多个特定氨基酸残基。在另一个实施例中,使用例如随机诱变方案来改变一个或多个随机选择的残基。不管如何进行改变,均可以使突变多肽表达且针对所需特性进行筛选。

[0501] 可将诸多突变引入核酸中而不显著改变其编码的多肽的生物活性。例如,可进行核苷酸取代,从而非必需氨基酸残基处进行氨基酸取代。可替代地,可将一个或多个突变引入核酸中,从而选择性地改变其编码的多肽的生物活性。例如,突变可定量或定性地改变生物活性。定量变化的实例包括增加、降低或消除活性。定性变化的实例包括改变抗体的抗原特异性。在一个实施例中,可使用本领域中充分确立的分子生物学技术使编码本文中所描述的任何抗原结合蛋白的核酸突变以改变氨基酸序列。

[0502] 另一方面提供适用作引物或用于检测核酸序列的杂交探针的核酸分子。核酸分子可以包含编码全长多肽的核酸序列的仅一部分,例如可用作探针或引物的片段或者编码多肽的活性部分的片段。

[0503] 基于核酸序列的探针可用于检测该核酸或类似核酸,例如编码多肽的转录物。探针可以包含标记基团,例如放射性同位素、荧光化合物、酶或酶辅因子。此类探针可用于鉴别表达多肽的细胞。

[0504] 另一方面提供包含编码多肽或其部分(例如含有一个或多个CDR或者一个或多个可变区结构域的片段)的核酸的载体。载体的实例包括但不限于质体、病毒载体、非附加型哺乳动物载体及表达载体,例如重组表达载体。重组表达载体可以包含核酸,该核酸呈适用于在宿主细胞中表达该核酸的形式。重组表达载体包括基于待用于表达的宿主细胞而选择一个或多个调节序列,其可操作地连接于待表达的核酸序列。调节序列包括指导核苷酸序列在许多类型宿主细胞中进行组成型表达的那些调节序列(例如SV40早期基因增强子、劳氏肉瘤病毒启动子及巨细胞病毒启动子)、指导核苷酸序列仅在某些宿主细胞中表达的那些调节序列(例如组织特异性调节序列,参见Voss等人,1986,Trends Biochem.Sci.[生物化学科学趋势]11:287;Maniatis等人,1987,Science[科学]236:1237,这些参考文献通过全文引用并入本文中)及指导核苷酸序列响应于特定治疗或病症而进行诱导型表达的那些调节序列(例如哺乳动物细胞中的金属硫蛋白启动子以及原核及真核系统中的四环素反应性和/或链霉素反应性启动子(参见同上))。本领域技术人员应了解,表达载体的设计可取决于例如转化宿主细胞的选择、所要蛋白质表达水平等因素待。可将表达载体引入宿主细胞中,从而产生由如本文中所描述的核酸编码的蛋白质或肽,包括融合蛋白或肽。

[0505] 另一方面提供已引入重组表达载体的宿主细胞。宿主细胞可以是任何原核细胞(例如大肠杆菌)或真核细胞(例如酵母、昆虫或哺乳动物细胞(例如CHO细胞))。可经由常规转化或转染技术将载体DNA引入原核或真核细胞中。为了稳定转染哺乳动物细胞,已知取决于所使用的表达载体及转染技术,仅一小部分细胞可将外来DNA整合至其基因组中。为了鉴别及选择这些整合体,一般将编码可选择标记物(例如,针对抗生素抗性)的基因随感兴趣

的基因一起引入宿主细胞中。优选的可选择标记物包括赋予药物抗性的那些标记物,例如G418、潮霉素及胺甲喋呤。除其他方法以外,可通过药物选择(例如已并入可选择标记基因的细胞将幸存,而其他细胞则死亡)来鉴别经所引入的核酸稳定转染的细胞。

[0506] 本文中还提供包含至少一种如上文所述的多核苷酸的呈质粒、表达载体、转录盒或表达盒形式的表达系统和构建体,以及包含这些表达系统或构建体的宿主细胞。

[0507] 可通过许多常规技术中的任一种来制备本文中所提供的抗原结合蛋白。例如,可使用本领域中已知的任何技术通过重组表达系统来产生GIPR抗原结合蛋白。参见例如Monoclonal Antibodies,Hybridomas:A New Dimension in Biological Analyses[单克隆抗体,杂交瘤:生物分析的新维度],Kennet等人(编)综合出版社(Plenum Press),纽约(1980);及Antibodies:A Laboratory Manual[抗体:实验室手册],Harlow及Lane(编),冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press),冷泉港,纽约(1988)。

[0508] 可在杂交瘤细胞系中(例如,特别地,可在杂交瘤中表达抗体)或在除杂交瘤以外的细胞系中表达抗原结合蛋白。可将编码抗体的表达构建体用于对哺乳动物、昆虫或微生物宿主细胞进行转化。可使用将多核苷酸引入宿主细胞中的任何已知方法来进行转化,包括例如将多核苷酸包封于病毒或噬菌体中且通过本领域中已知的转染程序用构建体转导宿主细胞,如美国专利号4,399,216、4,912,040、4,740,461、4,959,455中所例示。所使用的最佳转化程序将取决于正在对何种类型的宿主细胞进行转化。用于将异源多核苷酸引入哺乳动物细胞中的方法在本领域中是众所周知的,且包括但不限于聚葡萄糖介导的转染、磷酸钙沉淀、聚凝胺介导的转染、原生质体融合、电穿孔、多核苷酸封装于脂质体中、混合核酸与带正电脂质及向细胞核中直接显微注射DNA。

[0509] 重组表达构建体典型地包含编码多肽的核酸分子,该多肽包含以下各项中的一个或多个:本文中所提供的一个或多个CDR;轻链恒定区;轻链可变区;重链恒定区(例如C_H1、C_H2和/或C_H3);和/或GIPR抗原结合蛋白的另一支架部分。使用标准连结技术将这些核酸序列插入适当表达载体中。在一个实施例中,将重链或轻链恒定区附加至抗GIPR特异性重链或轻链可变区的C末端且连结至表达载体中。典型地选择在所采用的特定宿主细胞中具有功能性的载体(即,该载体与宿主细胞机构相容,从而允许可发生基因的扩增和/或表达)。在一些实施例中,所使用的载体采用使用例如二氢叶酸还原酶的蛋白质报导序列的蛋白质片段互补测定(参见例如美国专利号6,270,964,该专利通过引用并入在此)。适合的表达载体可购自例如英杰生命科技公司(Invitrogen Life Technologies)或BD生物科学公司(BD Biosciences)(原“克罗泰克公司(Clontech)”)。用于克隆及表达抗体及片段的其他适用载体包括Bianchi及McGrew,2003,Biotech.Biotechnol.Bioeng.[生物技术与生物工程]84:439-44中所描述的那些载体,该参考文献通过引用并入本文中。其他适合的表达载体论述于例如Methods Enzymol.[酶学方法],第185卷(D.V.Goeddel编),1990,纽约:学术出版社(Academic Press)中。

[0510] 典型地,用于任何宿主细胞中的表达载体均将含有用于质体维持及用于克隆及表达外源核苷酸序列的序列。此类序列统称为“侧接序列”,在某些实施例中,典型地将包括以下核苷酸序列中的一个或多个:启动子、一个或多个增强子序列、复制起点、转录终止序列、含有供体及受体剪接位点的完整内含子序列、编码用于多肽分泌的前导序列的序列、核糖体结合位点、聚腺苷酸化序列、用于插入编码待表达的多肽的核酸的多接头区域及可选择

的标记元件。以下论述这些序列中的每一种。

[0511] 任选地,载体可含有“标签”编码序列,即,位于GIPR抗原结合蛋白编码序列的5'或3'端的寡核苷酸分子;该寡核苷酸序列编码聚His(例如六聚His),或存在针对其的市售抗体的另一“标签”,例如FLAG[®]、HA(血球凝集素流感病毒)或myc。在表达多肽时,此标签典型地与多肽融合,并且可以用作一种从宿主细胞亲和纯化或检测GIPR抗原结合蛋白的方式。亲和纯化可以通过例如柱色谱法,使用针对标签的抗体作为亲和基质来实现。任选地,随后可通过多种手段,例如使用某些肽酶进行裂解而自经纯化的GIPR抗原结合蛋白中移除该标签。

[0512] 侧接序列可以是同源的(即,来自于与宿主细胞相同的物种和/或品系)、异源的(即,来自于除宿主细胞物种或品系以外的物种)、杂合的(即,来自于多于一个来源的侧接序列的组合)、合成的或天然的。因而,侧接序列的来源可以是任何原核或真核生物体、任何脊椎或无脊椎生物体或者任何植物,只要侧接序列在宿主细胞机构中具有功能性并且可由宿主细胞机构活化即可。

[0513] 可通过本领域中众所周知的若干方法中的任一种来获得适用于载体中的侧接序列。典型地,先前已通过映射和/或通过限制性内切核酸酶消化而鉴别出适用于本文中的侧接序列,且因此可使用适当限制性内切核酸酶自适当组织来源中加以分离。在一些情况下,可能已知侧接序列的完全核苷酸序列。在此,可使用本文中所描述的用于核酸合成或克隆的方法来合成侧接序列。

[0514] 无论侧接序列的全部或仅一部分是否已知,其均可使用聚合酶链式反应(PCR)和/或通过用适合探针(例如来自相同或另一物种的寡核苷酸和/或侧接序列片段)筛选基因组文库来获得。在侧接序列未知时,可自可能含有例如编码序列或甚至另一基因或诸多基因的较大片DNA中分离出含有侧接序列的DNA片段。可以通过以下方法来实现分离:限制性核酸内切酶消化产生适当DNA片段,随后使用琼脂糖凝胶纯化、Qiagen[®]柱色谱法(查茨沃思(Chatsworth),加利福尼亚州(CA))或技术人员已知的其他方法进行分离。为了实现此目的而选择适合的酶对于本领域普通技术人员将显而易见。

[0515] 复制起点典型地为购自市面的那些原核表达载体的一部分,且该起点有助于在宿主细胞中扩增载体。如果所选载体不含有复制起点,则可以基于已知序列以化学方式合成,并将其连接至载体中。例如,来自质粒pBR322(新英格兰生物实验室(New England Biolabs),贝弗利(Beverly),马塞诸塞州(MA))的复制起点适用于大多数革兰氏阴性细菌,且各种病毒起点(例如SV40、多瘤病毒、腺病毒、水疱性口炎病毒(VSV),或乳头瘤病毒(例如HPV或BPV))可用于在哺乳动物细胞中克隆载体。一般而言,哺乳动物表达载体不需要复制起点组件(例如,通常仅使用SV40起点,因为其还含有病毒早期启动子)。

[0516] 转录终止序列典型地位于多肽编码区的3'端且用于终止转录。通常,原核细胞中的转录终止序列为富G-C片段,继之以聚T序列。虽然序列可自文库中容易地克隆或甚至作为载体的一部分而购自市面,但其还可使用例如本文中所描述的那些核酸合成方法容易地合成。

[0517] 可选择标记基因编码在选择性培养基中生长的宿主细胞的存活及生长所必需的蛋白质。典型的选择标记基因编码如下蛋白质:(a)赋予对抗生素或其他毒素(例如,对于原核宿主细胞,胺苄青霉素、四环素或卡那霉素)的抗性;(b)补充细胞的营养缺陷;或(c)提

供不可得自复杂培养基或限定培养基的重要营养物。特定可选择标记物为卡那霉素抗性基因、胺苄青霉素抗性基因及四环素抗性基因。有利地,新霉素抗性基因还可用于在原核及真核宿主细胞中进行选择。

[0518] 其他可选择基因可用于扩增将表达的基因。扩增为如下的过程:其中使产生对生长或细胞存活非常重要的蛋白质所需的基因在重组细胞连续世代的染色体内串联重复。哺乳动物细胞的适合可选择标记物的实例包括二氢叶酸还原酶(DHFR)及无启动子胸苷激酶基因。使哺乳动物细胞转化株处于选择压力下,其中由于载体中存在可选择基因,故仅转化株唯一适于存活。通过在连续增加培养基中选择剂的浓度的条件下培养经转化细胞,由此使可选择基因和编码另一基因(例如结合GIPR多肽的抗原结合蛋白)的DNA扩增来施加选择压力。因此,由经扩增的DNA合成增加量的多肽(例如抗原结合蛋白)。

[0519] 核糖体结合位点对于mRNA翻译起始而言通常为必需的且以Shine-Dalgarno序列(原核生物)或Kozak序列(真核生物)为特征。该元件典型地位于启动子的3'且在待表达的多肽的编码序列的5'。

[0520] 在一些情况下,例如在真核宿主细胞表达系统中需要糖基化时,可操纵各种前序列或前序列以改良糖基化或产率。例如,可改变特定信号肽的肽酶裂解位点,或添加还可影响糖基化的前序列。最终蛋白质产物可以在-1位(相对于成熟蛋白质的第一个氨基酸)具有一个或多个易于表达的另外的氨基酸,这些氨基酸可能未完全移除。例如,最终蛋白质产物可具有一或两个与氨基末端附接的在肽酶裂解位点发现的氨基酸残基。可替代地,若酶在成熟多肽内的酶裂解位点区域进行切割,则一些酶裂解位点的使用可产生所要多肽的稍微截短形式。

[0521] 表达和克隆典型地将含有被宿主生物体识别且可操作地连接至编码GIPR抗原结合蛋白的分子的启动子。启动子为位于控制结构基因转录的结构基因起始密码子(一般在约100至1000bp内)上游(即,5')的非转录序列。启动子通常分组为两种类别:诱导型启动子及组成型启动子。诱导型启动子起始处于其控制下的DNA响应于培养条件的某种变化(例如营养素的存或不存,或者温度变化)以提高的水平转录。另一方面,组成型启动子一致地转录其可操作地连接的基因,即,对基因表达具有极小控制或无控制。许多由多种潜在宿主细胞识别的启动子是众所周知的。通过限制性内切酶消化而从源DNA去除适合启动子并将所需启动子序列插入载体中,将该启动子可操作地连接至编码包含GIPR抗原结合蛋白的重链或轻链的DNA。

[0522] 用于酵母宿主的适合启动子在本领域中也是众所周知的。酵母增强子宜与酵母启动子一起使用。用于哺乳动物宿主细胞的适合启动子是众所周知的,且包括但不限于获自病毒基因组的那些启动子,这些病毒为例如多形瘤病毒、传染性上皮瘤病毒、腺病毒(例如腺病毒2)、牛乳头状瘤病毒、禽肉瘤病毒、巨细胞病毒、逆转录病毒、B型肝炎病毒及猿猴病毒40(SV40)。其他适合哺乳动物启动子包括异源哺乳动物启动子,例如热休克启动子及肌动蛋白启动子。

[0523] 可将增强子序列插入载体中以增加高等真核生物对编码包含GIPR抗原结合蛋白的轻链或重链的DNA的转录。增强子为DNA的顺式作用元件,长度通常为约10-300bp,其作用于启动子以增加转录。增强子在方向及位置方面为相对独立的,已见于转录单元的5'及3'位置。已知可得自哺乳动物基因的若干增强子序列(例如,球蛋白、弹性蛋白酶、白蛋白、 α -

胎蛋白及胰岛素)。然而,典型地使用来自于病毒的增强子。本领域中已知的SV40增强子、巨细胞病毒早期启动子增强子、多瘤病毒增强子和腺病毒增强子是用于活化真核启动子的示例性强化元件。尽管增强子可以定位于载体中编码序列的5'或3',但其典型地位于启动子5'的位点处。可将编码适当天然或异源信号序列(前导序列或信号肽)的序列并入表达载体中,以促进抗体的细胞外分泌。信号肽或前导序列的选择取决于待产生抗体的宿主细胞的类型,且异源信号序列可替换天然信号序列。在哺乳动物宿主细胞中具有功能性的信号肽的实例包括以下:美国专利号4,965,195中所描述的白细胞介素-7(IL-7)信号序列;Cosman等人,1984,Nature[自然]312:768中所描述的白细胞介素-2受体信号序列;欧洲专利号0367 566中所描述的白细胞介素-4受体信号肽;美国专利号4,968,607中所描述的I型白细胞介素-1受体信号肽;欧洲专利号0 460 846中所描述的II型白细胞介素-1受体信号肽。

[0524] 在一个实施例中,前导序列包含由SEQ ID NO:1218(atggacatga gaggcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc agatgc)编码的SEQ ID NO:1217(MDMRVPALL GLLLLWLRGA RC)。在另一个实施例中,前导序列包含由SEQ ID NO:1220(atggcctggg ctctgctgct cctcaccctc ctcactcagg gcacagggtc ctgggcc)编码的SEQ ID NO:1219(MAWALLLTL LTQGTGSWA)。

[0525] 可由起始载体(例如市售载体)构建所提供的表达载体。此类载体可能含有或可能不含全部所要侧接序列。在本文中所描述的侧接序列中的一个或多个已不存在于载体中时,其可个别地获得并且连结至载体中。用于获得各侧接序列的方法是本领域技术人员众所周知的。

[0526] 在已构建载体并且已将编码包含GIPR抗原结合序列的轻链、重链或轻链与重链的核酸分子插入载体的适当位点中之后,可将完整载体插入适合的宿主细胞中以用于扩增和/或多肽表达。将抗原结合蛋白的表达载体转化至所选择的宿主细胞中可通过众所周知的方法来实现,包括转染、感染、磷酸钙共沉淀、电穿孔、显微注射、脂质转染、DEAE-聚葡萄糖介导的转染或其他已知技术。所选方法将部分随待使用的宿主细胞类型而变化。这些方法及其他适合的方法对于技术人员是众所周知的,并且阐述于例如Sambrook等人,2001,同上中。

[0527] 宿主细胞当在适当条件下培养时合成抗原结合蛋白,随后该抗原结合蛋白(如果宿主细胞将其分泌至培养基中)可以自培养基收集或直接自产生该抗原结合蛋白(如果其并非分泌的)的宿主细胞收集。适当宿主细胞的选择将取决于多种因素折叠,例如所要表达水平、活性所需要或必需的多肽修饰(例如糖基化或磷酸化)以及折叠成生物活性分子的容易性。

[0528] 可用作用于表达的宿主的哺乳动物细胞系是本领域中众所周知的且包括但不限于可得自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)的永生化细胞系,包括但不限于中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、海拉(HeLa)细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝细胞癌细胞(例如Hep G2)和多种其他细胞系。在某些实施例中,可通过确定何种细胞系具有高表达水平且组成型地产生具有GIPR结合特性的抗原结合蛋白来选择细胞系。在另一个实施例中,可选择来自于B细胞系的自身不产生抗体但能够产生并分泌异源抗体的细胞系。

[0529] 在一个实施例中,本发明针对由表达表2、表3、表4及5中所鉴定的多核苷酸中的一

个或多个的细胞产生的抗原结合蛋白。

[0530] 在一个方面中,施用GIPR结合蛋白以用于长期治疗。在另一个方面中,施用该结合蛋白以用于紧急治疗。

[0531] 还提供包含GIPR抗原结合蛋白的药物组合物且可用于本文中所披露的任何预防及治疗方法的任一种中。在一个实施例中,还提供治疗有效量的一种或多种抗原结合蛋白及药学上可接受的稀释剂、载剂、增溶剂、乳化剂、防腐剂 and/或辅助剂。可接受的配制品物质在所采用的剂量及浓度下对接受者无毒。

[0532] 在某些实施例中,药物组合物可含有配制品物质以调节、维持或保留例如组合物的pH值、渗透性、粘度、澄明度、颜色、等渗性、气味、无菌性、稳定性、溶解或释放速率、吸收或渗透。在此类实施例中,适合的配制品物质包括但不限于氨基酸(例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸);抗微生物剂;抗氧化剂(例如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠);缓冲液(例如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其他有机酸);膨胀剂(例如甘露醇或甘氨酸);螯合剂(例如乙二胺四乙酸(EDTA));复合剂(例如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 β -环糊精或羟丙基- β -环糊精);填充剂;单糖;二糖;及其他碳水化合物(例如葡萄糖、甘露糖或糊精);蛋白质(例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白);着色剂、调味剂及稀释剂;乳化剂;亲水性聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮);低分子量多肽;成盐平衡离子(例如钠);防腐剂(例如苯扎氯铵、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸或过氧化氢);溶剂(例如甘油、丙二醇或聚乙二醇);糖醇(例如甘露醇或山梨醇);助悬剂;表面活性剂或润湿剂(例如普朗尼克(pluronic)、PEG、脱水山梨醇酯、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯)、曲通(triton)、氨丁三醇、卵磷脂、胆固醇、泰洛沙泊(tyloxapal));稳定性增强剂(例如蔗糖或山梨醇);张力增强剂(例如碱金属卤化物,优选地氯化钠或氯化钾、甘露醇、山梨醇);递送媒剂;稀释剂;赋形剂和/或药物辅助剂。REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES[雷明顿药物科学],第18版,(A.R.Genrmo编),1990,麦克出版公司(Mack Publishing Company)提供关于可并入药物组合物中的适合药剂的其他详情及选项。

[0533] 在某些实施例中,最佳药物组合物将由本领域技术人员根据例如预定施用途径、递送形式及所要剂量来确定。参见例如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES[雷明顿药物科学],同上。在某些实施例中,此类组合物可影响所披露的抗原结合蛋白的物理状态、稳定性、体内释放率及体内清除率。在某些实施例中,药物组合物中的主要媒剂或载剂在性质上可以是水性或非水性的。例如,适合的媒剂或载剂可以是注射用水或生理食盐水溶液。在某些实施例中,可以通过将选择的具有所需纯度的组合物与任选的配制剂(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES[雷明顿药物科学],同上)混合来制备呈冻干饼状物或水溶液形式的GIPR抗原结合蛋白组合物以供储存。此外,在某些实施例中,可使用适当赋形剂(例如蔗糖)将GIPR抗原结合蛋白配制为冻干物。

[0534] 可选择药物组合物以用于肠胃外递送。可替代地,可选择组合物以用于吸入或用于经由消化道(例如口服)递送。此类药学上可接受的组合物的制备在本领域技术人员的技术范围内。

[0535] 配制品组分优选地以对施用部位可接受的浓度存在。在某些实施例中,使用缓冲液以便将组合物维持在生理pH值或稍低pH值下,典型地在约5至约8的pH值范围内。

[0536] 当预期肠胃外施用,治疗组合物可呈包含处于药学上可接受的媒剂中的所要人GIPR抗原结合蛋白的无热原、肠胃外可接受的水溶液的形式提供。尤其适用于肠胃外注射的媒剂为无菌蒸馏水,其中GIPR抗原结合蛋白配制为适当保存的无菌等渗溶液。在某些实施例中,该制备可以涉及配制所要分子与例如可注射微球体、生物可侵蚀粒子、聚合化合物(例如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂质体的试剂,由此可提供可经由贮库注射递送的产物的控制或持续释放。在某些实施例中,还可使用透明质酸,其具有促进在循环中的持续时间的效果。在某些实施例中,可使用可植入药物递送装置来引入所要抗原结合蛋白。

[0537] 配制某些药物组合物以用于吸入。在一些实施例中,将GIPR抗原结合蛋白配制为干燥可吸入粉剂。在具体实施例中,还可用推进剂配制GIPR抗原结合蛋白吸入溶液以用于气雾剂递送。在某些实施例中,可以使溶液雾化。因此,国际专利申请号PCT/US 94/001875进一步描述经肺施用及配制方法,其通过引用并入且描述经化学修饰的蛋白质的经肺递送。一些配制品可口服施用。以此方式施用的GIPR抗原结合蛋白可以在存在或不存在载体的情况下配制,这些载体常用于混配固体剂型(例如片剂和胶囊)。在某些实施例中,可设计胶囊以便在胃肠道中在生物可用性最大化且系统前降解最小化时释放配制品的活性部分。可以包括其他药剂以促进GIPR抗原结合蛋白的吸收。还可采用稀释剂、调味剂、低熔点蜡、植物油、润滑剂、助悬剂、片剂崩解剂及粘合剂。

[0538] 一些药物组合物在具有适于制造片剂的无毒赋形剂的混合物中包含有效量的一种或多种GIPR抗原结合蛋白。通过将片剂溶解于无菌水或另一适当媒剂中,可制备呈单位剂量形式的溶液。适合的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠或碳酸氢钠、乳糖或磷酸钙;或粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;或润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。

[0539] 其他药物组合物对于本领域技术人员将显而易见,包括呈持续或控制递送配制品形式的涉及GIPR结合蛋白的配制品。用于配制多种其他持续或控制递送手段(例如脂质体载剂、生物可侵蚀微粒或多孔珠粒及贮库注射剂)的技术对于本领域技术人员也是已知的。参见例如国际专利申请号PCT/US 93/00829,其通过引用并入且描述用于递送药物组合物的多孔聚合物微粒的控制释放。持续释放制剂可以包括呈成型制品(例如,膜或微胶囊)形式的半渗透聚合物基质。持续释放基质可以包括聚酯、水凝胶、聚交酯(如美国专利号3,773,919及欧洲专利申请公开号EP 058481中所披露,各案通过引用并入)、L-谷氨酸与 γ -乙基-L-谷氨酸的共聚物(Sidman等人,1983,Biopolymers[生物聚合物]2:547-556)、聚(甲基丙烯酸2-羟基乙基酯)(Langer等人,1981,J.Biomed.Mater.Res.[生物医学材料研究杂志]15:167-277;及Langer,1982,Chem.Tech.[化学技术]12:98-105)、乙烯乙酸乙烯酯(Langer等人,1981,同上)或聚-D(-)-3-羟基丁酸(欧洲专利申请公开号EP 133,988)。持续释放组合物还可以包括脂质体,其可通过本领域中已知的若干方法中的任一种来制备。参见例如Eppstein等人,1985,Proc.Natl.Acad.Sci.US.A.[美国国家科学院院刊]82:3688-3692;欧洲专利申请公开号EP 036,676;EP 088,046及EP 143,949,这些参考文献通过引用并入。

[0540] 用于体内施用的药物组合物典型地呈无菌制剂形式提供。可通过经无菌过滤膜过滤而实现灭菌。当将组合物冻干时,可以在冻干和重配之前或之后使用该方法进行灭菌。用于肠胃外施用的组合物可呈冻干形式或呈溶液形式储存。一般将肠胃外组合物置于具有无

菌进入口的容器中,例如,静脉内溶液袋或具有可通过皮下注射针刺穿的塞子的小瓶。

[0541] 在某些配制品中,抗原结合蛋白具有至少10mg/mL、20mg/mL、30mg/mL、40mg/mL、50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL或150mg/mL的浓度。在一个实施例中,药物组合物包含抗原结合蛋白、缓冲液及聚山梨醇酯。在其他实施例中,药物组合物包含抗原结合蛋白、缓冲液、蔗糖及聚山梨醇酯。药物组组合物的一个实例为含有50-100mg/mL抗原结合蛋白、5-20mM乙酸钠、5-10%w/v蔗糖及0.002-0.008%w/v聚山梨醇酯的药物组合物。例如,某些组合物含有处于9-11mM乙酸钠缓冲液、8-10%w/v蔗糖及0.005-0.006%w/v聚山梨醇酯中的65-75mg/mL抗原结合蛋白。某些此类配制品的pH值在4.5-6的范围内。其他配制品具有5.0-5.5的pH值(例如,5.0、5.2或5.4的pH值)。

[0542] 一旦已配制药物组合物后,其便可作为溶液、悬浮液、凝胶、乳液、固体、晶体或者作为脱水或冻干粉末储存在无菌小瓶中。此类配制品可呈即用形式或呈施用前复原形式(例如冻干形式)储存。还提供用于产生单一剂量施用单元的试剂盒。某些试剂盒含有具有干燥蛋白质的第一容器及具有水性配制品的第二容器。在某些实施例中,提供含有单室及多室预填充注射器(例如液体注射器及冻干剂注射器)的试剂盒。待采用的含有GIPR抗原结合蛋白的药物组合物的治疗有效量将取决于例如治疗情形及目标。本领域技术人员应了解,用于治疗适当剂量水平将部分根据所递送的分子、所使用的GIPR抗原结合蛋白的适应症、施用途径及患者的体型(体重、体表面积或器官大小)和/或状态(年龄及一般健康状况)而变化。在某些实施例中,临床医师可滴定剂量且修改施用途径以获得最佳治疗效果。

[0543] 给药频率将取决于所使用的配制品中的特定GIPR抗原结合蛋白的药物动力学参数。典型地,临床医师施用该组合物直至达到达成所要效果的剂量。因此,该组合物能以单次剂量,或随时间以两次或更多次剂量(可以含有或可以不含相同量的所需分子),或经由植入装置或导管连续输注来施用。可通过使用适当剂量反应数据来确定适当剂量。在某些实施例中,可经较长时间段将抗原结合蛋白向患者施用。在某些实施例中,每两周、每个月、每两个月、每三个月、每四个月、每五个月或每六个月给药抗原结合蛋白。

[0544] 药物组合物的施用途径符合已知的方法,例如,口服、通过经静脉内、腹膜内、脑内(实质内)、脑室内、肌肉内、眼内、动脉内、门静脉内或病灶内途径注射;通过持续释放系统或通过植入装置。在某些实施例中,可通过药团注射或通过连续输注或通过植入装置来施用该组合物。

[0545] 还可经由植入膜、海绵或上面吸附或封装有所要分子的另一适当物质而局部施用该组合物。在某些实施例中,在使用植入装置时,可将该装置植入任何适合的组织或器官中,且可经由扩散、定时释放药团或连续施用来递送所要分子。

[0546] 还可能需要在离体时使用根据本披露的GIPR抗原结合蛋白药物组合物。在此类情况下,将已自患者中移出的细胞、组织或器官暴露于GIPR抗原结合蛋白药物组合物,在此之后,随后将细胞、组织和/或器官植入回患者体内。

[0547] 医师将能够视特定患者的个别特征而选择适当治疗适应症及目标脂质水平。用于指导高脂血症治疗的一个广泛采纳标准为美国国家胆固醇教育计划(NCEP)专家组就检测、评估及治疗成人(成人治疗小组III)高血胆固醇的第三次报告,最终报告(美国国家卫生研究院,NIH公开号02-5215(2002)),其印刷出版物通过全文引用并入在此。

[0548] 可参考生物标记物或某些生理参数的改良来评定特定剂量的效力。适合生物标记

物的实例包括游离胆固醇与血浆脂质、游离胆固醇与膜蛋白、磷脂酰胆碱与鞘磷脂的比率或HDL-C水平。

[0549] 本文中还提供包含GIPR抗原结合蛋白及一种或多种其他治疗剂的组合物,以及与GIPR抗原结合蛋白同时或相继施用此类药剂的方法,以用于本文中所披露的预防及治疗方法中。一种或多种其他药剂可与GIPR抗原结合蛋白共同配制,或可与GIPR抗原结合蛋白共同施用。一般而言,这些治疗方法、组合物及化合物还可与其他治疗剂组合用于治疗多种疾病状态,其中同时施用其他药剂。

[0550] 在一个方面中,本发明针对治疗患有代谢障碍的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的GLP-1受体激动剂和治疗有效量的GIPR拮抗剂,该拮抗剂特异性结合如下蛋白质,该蛋白质具有与GIPR的氨基酸序列具有至少90%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0551] “GLP-1受体激动剂”是指具有GLP-1受体活性的化合物。此类示例性化合物包括毒蜥外泌肽、毒蜥外泌肽类似物、毒蜥外泌肽激动剂、GLP-1(7-37)、GLP-1(7-37)类似物、GLP-1(7-37)激动剂等等。GLP-1受体激动剂化合物可以任选地被酰胺化。术语“GLP-1受体激动剂”和“GLP-1受体激动剂化合物”具有相同含义。

[0552] 术语“毒蜥外泌肽”包括天然存在的毒蜥外泌肽(或天然存在物的合成版),见于希拉毒蜥的唾液分泌中。特别感兴趣的毒蜥外泌肽包括毒蜥外泌肽-3和毒蜥外泌肽-4。用于本文中所描述的方法的毒蜥外泌肽、毒蜥外泌肽类似物和毒蜥外泌肽激动剂可以任选地被酰胺化,并且还可以以分子的酸形式、药学上可接受的盐形式或任何其他生理活性形式存在。

[0553] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂的摩尔比为从约1:1至1:110、1:1至1:100、1:1至1:75、1:1至1:50、1:1至1:25、1:1至1:10、1:1至1:5,以及1:1。在一个实施例中,GIPR拮抗剂与GLP-1受体激动剂的摩尔比为从约1:1至1:110、1:1至1:100、1:1至1:75、1:1至1:50、1:1至1:25、1:1至1:10以及1:1至1:5。

[0554] 在一个实施例中,按治疗有效的摩尔比将GLP-1受体激动剂与GIPR拮抗剂组合使用,该摩尔比为约1:1.5至1:150,优选1:2至1:50。

[0555] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂和GIPR拮抗剂以比单独使用每种化合物治疗病症和/或疾病所需的剂量低至少约1.1至1.4倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍的剂量存在。

[0556] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂是GLP-1(7-37)或GLP-1(7-37)类似物。

[0557] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂选自以下组成的组:艾塞那肽、利拉鲁肽、利西拉肽、阿比鲁肽、杜拉鲁肽、索马鲁肽和他司鲁肽。

[0558] 在一个方面中,本发明针对治疗方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的至少一种GLP-1受体激动剂,与施用至少一种GIPR拮抗剂组合,在向具有代谢障碍的症状的受试者施用上述治疗方法后,该治疗方法提供了持续的有益效果。

[0559] 在一个实施例中,施用至少一种GLP-1受体激动剂,与施用至少一种GIPR拮抗剂组合,对代谢障碍的至少一种症状提供了持续的有益效果。

[0560] 在一个实施例中,先将治疗有效量的GLP-1受体激动剂和GIPR拮抗剂组合在一起,然后向受试者施用。

[0561] 在一个实施例中,向受试者依次施用治疗有效量的GLP-1受体激动剂和GIPR拮抗剂。

[0562] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂和GIPR拮抗剂的治疗有效量是协同有效量。

[0563] 毒蜥外泌肽-4 (HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 1223)) 是一种见于希拉毒蜥 (*Heloderma suspectum*) 唾液中的肽;毒蜥外泌肽-3 (HSDGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 1224)) 是一种见于念珠毒蜥 (*Heloderma horridum*) 唾液中的肽。毒蜥外泌肽与胰高血糖素样肽 (GLP) 家族中一些成员具有一定的氨基酸序列相似性。例如,毒蜥外泌肽-4与胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) (7-37) (HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID NO: 1244)) 具有约53%的序列同一性。然而,毒蜥外泌肽-4是从不同的基因,而不是从表达GLP-1的哺乳动物高血糖素原基因的希拉毒蜥同源物转录而来。另外,毒蜥外泌肽-4不是GLP-1 (7-37) 的类似物,因为合成的毒蜥外泌肽-4肽并非通过GLP-1的结构的序列修饰而产生。Nielsen等人, *Current Opinion in Investigational Drugs* [药物调研新见], 4(4): 401-405 (2003)。

[0564] 合成的毒蜥外泌肽-4也称为艾塞那肽,作为BYETTA®可商购 (Amylin Pharmaceuticals, Inc.公司与美国礼来公司 (Eli Lilly and Company))。每周一次的艾塞那肽的配制品在W0 2005/102293中进行了描述,其披露内容通过引用并入本文中。

[0565] “毒蜥外泌肽类似物”是指如例如由以下文献所描述,通过本领域已知的措施,例如受体结合和/或竞争研究时 (Hargrove等人, *Regulatory Peptides* [调节肽], 141: 113-119 (2007), 其披露内容通过引用并入本文中), 引发毒蜥外泌肽参照肽的生物活性的肽, 优选具有等于或优于毒蜥外泌肽参照肽的效力 (例如毒蜥外泌肽-4), 或与毒蜥外泌肽参照肽相比, 在效力的五个数量级内 (正或负)。优选地, 毒蜥外泌肽类似物将以小于1 μ M的亲和力、并且更优选地以小于3nM、小于1nM或小于0.1nM的亲和力在此类测定中结合。术语“毒蜥外泌肽类似物”还可以称为“毒蜥外泌肽激动剂”。在优选实施例中, 毒蜥外泌肽类似物为毒蜥外泌肽-4类似物。

[0566] 毒蜥外泌肽类似物还包括本文中所描述的已经过化学衍生或改变的肽, 例如, 具有以下的肽: 非天然氨基酸残基 (例如牛磺酸、 β -氨基酸残基、 γ -氨基酸残基和D-氨基酸残基)、C-末端官能团修饰 (如酰胺、酯, 和C末端酮修饰), 以及N末端官能团修饰 (如酰化胺、席夫碱或环化, 如例如见于氨基酸焦谷氨酸中)。毒蜥外泌肽类似物还可能含有其他化学部分, 如肽模拟物。

[0567] 示例性毒蜥外泌肽和毒蜥外泌肽类似物毒蜥外泌肽-4 (SEQ ID NO: 1223); 毒蜥外泌肽-3 (SEQ ID NO: 1224); Leu¹⁴-毒蜥外泌肽-4 (SEQ ID NO: 1225); Leu¹⁴, Phe²⁵-毒蜥外泌肽-4 (SEQ ID NO: 1226); Leu¹⁴, Ala¹⁹, Phe²⁵-毒蜥外泌肽-4 (SEQ ID NO: 1227); 毒蜥外泌肽-4 (1-30) (SEQ ID NO: 1228); Leu¹⁴-毒蜥外泌肽-4 (1-30) (SEQ ID NO: 1229); Leu¹⁴, Phe²⁵-毒蜥外泌肽-4 (1-30) (SEQ ID NO: 1230); Leu¹⁴, Ala¹⁹, Phe²⁵-毒蜥外泌肽-4 (1-30) (SEQ ID NO: 1231); 毒蜥外泌肽-4 (1-28) (SEQ ID NO: 1232); Leu¹⁴-毒蜥外泌肽-4 (1-28) (SEQ ID NO: 1233); Leu¹⁴, Phe²⁵-毒蜥外泌肽-4 (1-28) (SEQ ID NO: 1234); Leu¹⁴, Ala¹⁹, Phe²⁵-毒蜥外泌肽-4 (1-28) (SEQ ID NO: 1235); Leu¹⁴, Lys^{17,20}, Ala¹⁹, Glu²¹, Phe²⁵, Gln²⁸-毒蜥外泌肽-4 (SEQ ID NO: 1236); Leu¹⁴, Lys^{17,20}, Ala¹⁹, Glu²¹, Gln²⁸-毒蜥外泌肽-4 (SEQ ID NO: 1237); 辛基Gly¹⁴, Gln²⁸-毒蜥外泌肽-4 (SEQ ID NO: 1238); Leu¹⁴, Gln²⁸, 辛基Gly³⁴-毒蜥外泌肽-4

(SEQ ID NO:1239);Phe⁴,Leu¹⁴,Gln²⁸,Lys³³,Glu³⁴,Ile^{35,36},Ser³⁷-毒蜥外泌肽-4(1-37)(SEQ ID NO:1240);Phe⁴,Leu¹⁴,Lys^{17,20}Ala¹⁹,Glu²¹,Gln²⁸-毒蜥外泌肽-4(SEQ ID NO:1241);Val¹¹,Ile¹³,Leu¹⁴,Ala¹⁶,Lys²¹,Phe²⁵-毒蜥外泌肽-4(SEQ ID NO:1242);毒蜥外泌肽-4-Lys⁴⁰(SEQ ID NO:1243);利西拉来(Sanofi-Aventis公司/Zealand Pharma公司);CJC-1134(ConjuChem, Inc. 公司);[N^e-(17-羧基十七酸)Lys²⁰]毒蜥外泌肽-4-NH₂(SEQ ID NO:1268);[N^e-(17-羧基十七酰基)Lys³²]毒蜥外泌肽-4-NH₂(SEQ ID NO:1269);[脱氨基-His¹,N^e-(17-羧基十七酰基)Lys²⁰]毒蜥外泌肽-4-NH₂(SEQ ID NO:1270);[Arg^{12,27}NLe¹⁴,N^e-(17-羧基十七酰基)Lys³²]毒蜥外泌肽-4-NH₂(SEQ ID NO:1271);[N^e-(19-羧基十九酰基氨基)Lys²⁰]-毒蜥外泌肽-4-NH₂(SEQ ID NO:1272);[N^e-(15-羧基十五酰基氨基)Lys²⁰]-毒蜥外泌肽-4-NH₂(SEQ ID NO:1273);[N^e-(13-羧基十三酰基氨基)Lys²⁰]毒蜥外泌肽-4-NH₂(SEQ ID NO:1274);[N^e-(11-羧基十一酰基氨基)Lys²⁰]毒蜥外泌肽-4-NH₂(SEQ ID NO:1275);毒蜥外泌肽-4-Lys⁴⁰(e-MPA)-NH₂(SEQ ID NO:1276);毒蜥外泌肽-4-Lys⁴⁰(e-AEEA-AEEA-MPA)-NH₂(SEQ ID NO:1277);毒蜥外泌肽-4-Lys⁴⁰(e-AEEA-MPA)-NH₂(SEQ ID NO:1278);毒蜥外泌肽-4-Lys⁴⁰(e-MPA)-白蛋白(SEQ ID NO:1279);毒蜥外泌肽-4-Lys⁴⁰(e-AEEA-AEEA-MPA)-白蛋白(SEQ ID NO:1280);毒蜥外泌肽-4-Lys⁴⁰(e-AEEA-MPA)-白蛋白(SEQ ID NO:1281);等等。AEEA是指[2-(2-氨基)乙氧基]乙酸。EDA是指乙二胺。MPA是指马来酰亚胺基丙酸。毒蜥外泌肽和毒蜥外泌肽类似物可以任选地被酰胺化。

[0568] 在一个实施例中,GLP-1受体激动剂化合物为的毒蜥外泌肽-4类似物,其与毒蜥外泌肽-4(SEQ ID NO:1223)具有至少80%序列同一性、与毒蜥外泌肽-4(SEQ ID NO:1223)具有至少85%序列同一性、与毒蜥外泌肽-4(SEQ ID NO:1223)具有至少90%序列同一性、或与毒蜥外泌肽-4(SEQ ID NO:1223)具有至少95%序列同一性。

[0569] 可用于本文中所描述的方法的其他毒蜥外泌肽和毒蜥外泌肽类似物包括以下文献中描述的那些:WO 98/05351;WO 99/07404;WO 99/25727;WO 99/25728;WO 99/40788;WO 00/41546;WO 00/41548;WO 00/73331;WO 01/51078;W003/099314;美国专利号6,956,026;美国专利号6,506,724;美国专利号6,703,359;美国专利号6,858,576;美国专利号6,872,700;美国专利号6,902,744;美国专利号7,157,555;美国专利号7,223,725;美国专利号7,220,721;美国公开号2003/0036504;和美国公开号2006/0094652,其披露内容通过引用以其全部并入本文中。

[0570] “GLP-1(7-37)类似物”是指如例如由以下文献所描述,通过本领域已知的措施,例如受体结合测定或体内血糖测定进行评估时,引发与GLP-1(7-37)类似的生物活性的肽(Hargrove等人,Regulatory Peptides[调节肽],141:113-119(2007),其披露内容通过引用并入本文中)。在一个实施例中,术语“GLP-1(7-37)类似物”是指与GLP-1(7-37)的氨基酸序列相比时,氨基酸序列中具有1、2、3、4、5、6、7或8个氨基酸取代、插入、缺失或其中两个或更多个的组合的肽。在一个实施例中,GLP-1(7-37)类似物为GLP-1(7-36)-NH₂。GLP-1(7-37)类似物包括分子的酰胺化形式、酸形式、药学上可接受的盐形式和任何其他生理活性形式。

[0571] 示例性GLP-1(7-37)和GLP-1(7-37)类似物包括GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1244);GLP-1(7-36)-NH₂(SEQ ID NO:1245);利拉鲁肽(来自诺和诺德公司(novo nordisk)的VICTOZA®);阿必鲁泰(来自葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline)的SYNCRIA®);他司

鲁泰 (Hoffman La-Roche公司); 度拉糖肽 (也称为LY2189265; 美国礼来公司 (Eli Lilly and Company)); LY2428757 (美国礼来公司 (Eli Lilly and Company)); 去氨基-His⁷, Arg²⁶, Lys³⁴ (N^ε- (γ-Glu (N-α-十六酰基))) -GLP-1 (7-37) (核心肽, 披露为SEQ ID NO: 1282); 去氨基-His⁷, Arg²⁶, Lys³⁴ (N^ε-辛酰基) -GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1283); Arg^{26,34}, Lys³⁸ (N^ε- (ω-羧基十五酰基)) -GLP-1 (7-38) (SEQ ID NO: 1284); Arg^{26,34}, Lys³⁶ (N^ε- (γ-Glu (N-α-十六酰基))) -GLP-1 (7-36) (核心肽, 披露为SEQ ID NO: 1285); Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Phe³¹-GLP-1 (7-36) (SEQ ID NO: 1246); HXaa₈EGTFTSDVSSYLEXaa₂₂Xaa₂₃AAKEFI Xaa₃₀WLXaa₃₃Xaa₃₄G Xaa₃₆Xaa₃₇; 其中, Xaa₃是A、V或G; Xaa₂₂是G、K或E; Xaa₂₃是Q或K; Xaa₃₀是A或E; Xaa₃₃是V或K; Xaa₃₄是K、N或R; Xaa₃₆是R或G; 并且Xaa₃₇是G、H、P, 或不存在 (SEQ ID NO: 1247); Arg³⁴-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1248); Glu³⁰-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1249); Lys²²-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1250); Gly^{8,36}, Glu²²-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1251); Val⁸, Glu²², Gly³⁶-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1252); Gly^{8,36}, Glu²², Lys³³, Asn³⁴-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1253); Val⁸, Glu²², Lys³³, Asn³⁴, Gly³⁶-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1254); Gly^{8,36}, Glu²², Pro³⁷-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1255); Val⁸, Glu²², Gly³⁶Pro³⁷-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1256); Gly^{8,36}, Glu²², Lys³³, Asn³⁴, Pro³⁷-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1257); Val⁸, Glu²², Lys³³, Asn³⁴, Gly³⁶, Pro³⁷-GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1258); Gly^{8,36}, Glu²²-GLP-1 (7-36) (SEQ ID NO: 1259); Val⁸, Glu²², Gly³⁶-GLP-1 (7-36) (SEQ ID NO: 1260); Val⁸, Glu²², Asn³⁴, Gly³⁶-GLP-1 (7-36) (SEQ ID NO: 1261); Gly^{8,36}, Glu²², Asn³⁴-GLP-1 (7-36) (SEQ ID NO: 1262)。每种GLP-1 (7-37) 和GLP-1 (7-37) 类似物均可以任选地被酰胺化。

[0572] 在一个实施例中, GLP-1 (7-37) 或GLP-1 (7-37) 类似物共价连接 (直接或通过连接基团) 到免疫球蛋白 (例如IgG、IgE、IgG等等) 的Fc部分。例如, SEQ ID No: 25-40中任一个都可以共价连接到包含以下序列的免疫球蛋白的Fc部分:

AESKYGPPCPPAPXaa₁₆Xaa₁₇Xaa₁₈GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDV
QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFXaa₈₀STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLGLXaa₂₃₀; 其中, Xaa₁₆是P或E; Xaa₁₇是F、V或A; Xaa₁₈是L、E

或A; Xaa₈₀是N或A; 并且Xaa₂₃₀是K, 或不存在 (SEQ ID NO: 1263)。连接基团可以是任何化学部分 (例如, 氨基酸和/或化学基团)。在一个实施例中, 连接基团是 (-GGGS-) _x (SEQ ID NO: 1264), 其中x是1、2、3、4、5或6; 优选2、3或4; 更优选3。在一个实施例中, 共价连接到免疫球蛋白的Fc部分的GLP-1 (7-37) 类似物包含以下氨基酸序列:

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFI AWLVKGGGGGGSGGGGSAESKYGPPC
PPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDVQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGL (SEQ
ID NO: 1265)。

[0573] 在另一个实施例中, GLP-1 (7-37) 或GLP-1 (7-37) 类似物可以共价连接 (直接或通

过连接基团) 到一个或多个聚乙二醇分子。例如, GLP-1 (7-37) 类似物可以包含以下氨基酸序列: $\text{HXaa}_8\text{EGTFTSDVSSYLEXaa}_{22}\text{QAAKEFI AWLXaa}_{33}\text{KGGPSSGAPPPC}_{45}\text{C}_{46}\text{-Z}$, 其中 Xaa_8 是: D-Ala、G、V、L、I、S 或 T; Xaa_{22} 是 G、E、D 或 K; Xaa_{33} 是: V 或 I; 并且 Z 是 OH 或 NH_2 , (SEQ ID NO:1266), 并且任选地, 其中 (i) 一个聚乙二醇部分共价附接到 C_{45} , (ii) 一个聚乙二醇部分共价附接到 C_{46} , 或者 (iii) 一个聚乙二醇部分附接到 C_{45} , 并且一个聚乙二醇部分附接到 C_{46} 。在一个实施例中, GLP-1 (7-37) 类似物为 $\text{HVEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFI AWLIKGGPSSGAPPPC}_{45}\text{C}_{46}\text{-NH}_2$ (SEQ ID NO:1267), 并且任选地, 其中 (i) 一个聚乙二醇部分共价附接到 C_4 , (ii) 一个聚乙二醇部分共价附接到 C_{46} , 或 (iii) 一个聚乙二醇部分附接到 C_{45} , 并且一个聚乙二醇部分附接到 C_{46} 。

[0574] 在一个实施例中, GLP-1 受体激动剂化合物为一种肽, 其与 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1244) 具有至少 80% 序列同一性、与 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1244) 具有至少 85% 序列同一性、与 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1244) 具有至少 90% 序列同一性、或与 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1244) 具有至少 95% 序列同一性。

[0575] GLP-1 受体激动剂化合物可以通过本领域熟知的方法制备, 例如 Eng 等人, J. Biol. Chem. [生物化学杂志], 265:20259-62 (1990) 所描述的肽纯化; Raufman 等人, J. Biol. Chem. [生物化学杂志], 267:21432-37 (1992) 所描述的标准固相肽合成技术; Sambrook 等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual [分子克隆: 实验室手册], 第 2 版, Cold Spring Harbor [冷泉港] (1989) 所描述的重组 DNA 技术; 等等。

[0576] 表 7. GLP-1 激动剂序列的实例

[0577]

| SEQ ID NO: | 序列 | 说明 |
|------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1223 | HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAPPPS | 毒蜥外泌肽-4 |
| 1224 | HSDGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAPPPS | 毒蜥外泌肽-3 |
| 1225 | HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAPPPS | Leu ¹⁴ -毒蜥外泌肽-4 |
| 1226 | HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN GGPSSGAPPPS | Leu ¹⁴ ,Phe ²⁵ -毒蜥外泌肽-4 |
| 1227 | HGEGTFTSDLSKQLEEEAARLFIEFLKN GGPSSGAPPPS | Leu ¹⁴ ,Ala ¹⁹ ,Phe ²⁵ -毒蜥外泌肽-4 |
| 1228 | HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKN GG | 毒蜥外泌肽-4(1-30) |
| 1229 | HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKN GG | Leu ¹⁴ -毒蜥外泌肽-4(1-30) |
| 1230 | HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN GG | Leu ¹⁴ ,Phe ²⁵ -毒蜥外泌肽-4(1-30) |
| 1231 | HGEGTFTSDLSKQLEEEAARLFIEFLKN GG | Leu ¹⁴ ,Ala ¹⁹ ,Phe ²⁵ -毒蜥外泌肽-4(1-30) |
| 1232 | HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKN | 毒蜥外泌肽-4(1-28) |
| 1233 | HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKN | Leu ¹⁴ -毒蜥外泌肽-4(1-28) |
| 1234 | HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN | Leu ¹⁴ ,Phe ²⁵ -毒蜥外泌肽-4(1-28) |
| 1235 | HGEGTFTSDLSKQLEEEAARLFIEFLKN | Leu ¹⁴ ,Ala ¹⁹ ,Phe ²⁵ -毒蜥外泌肽-4(1-28) |
| 1236 | HGEGTFTSDLSKQLEEKAAKEFIEFLKQ GGPSSGAPPPS | Leu ¹⁴ ,Lys ^{17,20} ,Ala ¹⁹ ,Glu ²¹ ,Phe ²⁵ ,Gln ²⁸ -毒蜥外泌肽-4 |
| 1237 | HGEGTFTSDLSKQLEEKAAKEFIEWLKQ GGPSSGAPPPS | Leu ¹⁴ ,Lys ^{17,20} ,Ala ¹⁹ ,Glu ²¹ ,Gln ²⁸ -毒蜥外泌肽-4 |
| 1238 | HGEGTFTSDLSKQ(辛 基 G) EEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS | 辛基 Gly ¹⁴ ,Gln ²⁸ -毒蜥外泌肽-4 |

[0578]

| | | |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1239 | HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQ GGPSS (辛基 G) APPPS | Leu ¹⁴ ,Gln ²⁸ ,辛基 Gly ³⁴ -毒蜥 外泌肽-4 |
| 1240 | HGEFTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQ GGPSKEIIS | Phe ⁴ ,Leu ¹⁴ ,Gln ²⁸ ,Lys ³³ ,Glu ³⁴ , Ile ^{35,36} ,Ser ³⁷ -毒蜥外泌肽- 4(1-37) |
| 1241 | HGEFTFTSDLSKQLEEKAAKEFIEWLKQ GGPSSGAPPPS | Phe ⁴ ,Leu ¹⁴ ,Lys ^{17,20} ,Ala ¹⁹ ,Glu ² ¹ ,Gln ²⁸ -毒蜥外泌肽-4 |
| 1242 | HGEGTFTSDLVKILEAEAVRKFIEFLKN GGPSSGAPPPS | Val ¹¹ ,Ile ¹³ ,Leu ¹⁴ ,Ala ¹⁶ ,Lys ²¹ ,P he ²⁵ -毒蜥外泌肽-4 |
| 1243 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAPPPSK | 毒蜥外泌肽-4-Lys ⁴⁰ |
| 1244 | HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVK GRG | GLP-1 (7/-37) |
| 1245 | HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVK GR | GLP-1(7-36)-NH ₂ |
| 1246 | H (Aib) EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIA FLVR (Aib) R | Aib ^{8,35} ,Arg ^{26,34} ,Phe ³¹ -GLP- 1(7-36)) |
| 1247 | HXaa ₈ EGTFTSDVSSYLEXaa ₂₂ Xaa ₂₃ AA KEFI Xaa ₃₀ WLXaa ₃₃ Xaa ₃₄ GXaa ₃₆ Xaa ₃₇ 其中 Xaa ₈ 是 A、V 或 G Xaa ₂₂ 是 G、K 或 E Xaa ₂₃ 是 Q 或 K Xaa ₃₀ 是 A 或 E Xaa ₃₃ 是 V 或 K Xaa ₃₄ 是 K、N 或 R Xaa ₃₆ 是 R 或 G 并且 Xaa ₃₇ 为 G、H、P, 或不存在 | HXaa ₈ EGTFTSDVSSYLEXaa ₂₂ Xaa ₂₃ AA KEFIXaa ₃₀ WLXaa ₃₃ Xaa ₃₄ G Xaa ₃₆ Xaa ₃₇ 其中 Xaa ₈ 是 A、V 或 G Xaa ₂₂ 是 G、K 或 E Xaa ₂₃ 是 Q 或 K Xaa ₃₀ 是 A 或 E Xaa ₃₃ 是 V 或 K Xaa ₃₄ 是 K、N 或 R Xaa ₃₆ 是 R 或 G 并且 Xaa ₃₇ 为 G、H、P, 或 不存在 |
| 1248 | HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVR GRG | Arg ³⁴ -GLP-1(7-37) |
| 1249 | HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIEWLVK GRG | Glu ³⁰ -GLP-1(7-37) |
| 1250 | HAEGTFTSDVSSYLEKQAAKEFIAWLVK GRG | Lys ²² -GLP-1(7-37) |
| 1251 | HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVK GGG | Gly ^{8,36} ,Glu ²² -GLP-1(7-37) |
| 1252 | HVEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVK GGG | Val ⁸ ,Glu ²² ,Gly ³⁶ -GLP-1(7- 37) |
| 1253 | HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKN GGG | Gly ^{8,36} ,Glu ²² ,Lys ³³ ,Asn ³⁴ - GLP-1(7-37) |
| 1254 | HVEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKN GGG | Val ⁸ ,Glu ²² ,Lys ³³ ,Asn ³⁴ ,Gly ³⁶ - GLP-1(7-37) |
| 1255 | HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVK GGP | Gly ^{8,36} ,Glu ²² ,Pro ³⁷ -GLP-1(7- 37) |

[0579]

| | | |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1256 | HVEGTFSTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKGGP | Val ⁸ ,Glu ²² ,Gly ³⁶ ,Pro ³⁷ -GLP-1(7-37) |
| 1257 | HGEGTFSTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKGGP | Gly ^{8,36} ,Glu ²² ,Lys ³³ ,Asn ³⁴ ,Pro ³⁷ -GLP-1(7-37) |
| 1258 | HVEGTFSTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKGGP | Val ⁸ ,Glu ²² ,Lys ³³ ,Asn ³⁴ ,Gly ³⁶ ,Pro ³⁷ -GLP-1(7-37) |
| 1259 | HGEGTFSTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKGG | Gly ^{8,36} ,Glu ²² -GLP-1(7-36) |
| 1260 | HVEGTFSTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKGG | Val ⁸ ,Glu ²² ,Gly ³⁶ -GLP-1(7-36) |
| 1261 | HVEGTFSTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKGG | Val ⁸ ,Glu ²² ,Asn ³⁴ ,Gly ³⁶ -GLP-1(7-36) |
| 1262 | HGEGTFSTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKGG | Gly ^{8,36} ,Glu ²² ,Asn ³⁴ -GLP-1(7-36) |
| 1263 | AESKYGPPCPPCPAPXaa ₁₆ Xaa ₁₇ Xaa ₁₈ GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFXaa ₈₀ STYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGXaa ₂₃₀ , 其中 Xaa ₁₆ 是 P 或 E Xaa ₁₇ 是 F、V 或 A Xaa ₁₈ 是 L、E 或 A Xaa ₈₀ 是 N 或 A 并且 Xaa ₂₃₀ 为 K, 或不存在 | 免疫球蛋白的 Fc 部分 |
| 1264 | (-GGGS-) _x , 其中 x 是 1、2、3、4、5 或 6 | 接头 |
| 1265 | HGEGTFSTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKGGGGGGSGGGSGGGGSAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG | 免疫球蛋白的 Fc 部分 |
| 1266 | HXaa ₈ EGTFSTSDVSSYLEXaa ₂₂ QAAKEFIAWLXaa ₃₃ KGGPSGAPPPC ₄₅ C ₄₆ -Z, 其中 Xaa ₈ 是: D-Ala、G、V、L、I、S 或 T Xaa ₂₂ 是 G、E、D 或 K | GLP 类似物 |

[0580]

| | | |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Xaa ₃₃ 是: V 或 I 并且 Z 是 OH 或 NH ₂ , 并且任选地, 其中 (i) 一个聚乙二醇部分共价附接到 C ₄₅ , (ii) 一个聚乙二醇部分共价附接到 C ₄₆ , 或者 (iii) 一个聚乙二醇部分附接到 C ₄₅ , 并且一个聚乙二醇部分附接到 C ₄₆ 。 | |
| 1267 | HVEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLIK GGPSSGAPPPC ₄₅ C ₄₆ -NH ₂ , 并且任选地, 其中 (i) 一个聚乙二醇部分共价附接到 C ₄ , (ii) 一个聚乙二醇部分共价附接到 C ₄₆ , 或者 (iii) 一个聚乙二醇部分附接到 C ₄₅ , 并且一个聚乙二醇部分附接到 C ₄₆ | GLP 类似物 |
| 1268 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKN GGPSSGAPPPS | [N ^e -(17-羧基十七酸)Lys ²⁰] 毒蜥外泌肽-4-NH ₂ |
| 1269 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN GGPKSGAPPPS | [N ^e -(17-羧基十七酰基)Lys ³²] 毒蜥外泌肽-4-NH ₂ |
| 1270 | GEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKN GPSSGAPPPS | [脱氨基-His ¹ ,N ^e -(17-羧基十七酰基)Lys ²⁰] 毒蜥外泌肽-4-NH ₂ |
| 1271 | HGEGTFTSDLSRQNorLeEEEAVRLFIEWL WLRNGGPKSGAPPPS | [Arg ^{12,27} ,NLe ¹⁴ ,N ^e -(17-羧基十七酰基)Lys ³²] 毒蜥外泌肽-4-NH ₂ |
| 1272 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKN GGPSSGAPPPS | [N ^e -(19-羧基十九酰基氨基)Lys ²⁰] 毒蜥外泌肽-4-NH ₂ |
| 1273 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKN GGPSSGAPPPS | [N ^e -(15-羧基十五酰基氨基)Lys ²⁰]- 毒蜥外泌肽-4-NH ₂ |
| 1274 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKN GGPSSGAPPPS | [N ^e -(13-羧基十三酰基氨基)Lys ²⁰]- 毒蜥外泌肽-4-NH ₂ |
| 1275 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVKLFIEWLKN GGPSSGAPPPS | [N ^e -(11-羧基十一酰基氨基)Lys ²⁰] 毒蜥外泌肽-4-NH ₂ |
| 1276 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAPPPSK | 毒蜥外泌肽-4-Lys ⁴⁰ (e-MPA)-NH ₂ |
| 1277 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAPPPSK | 毒蜥外泌肽-4-Lys ⁴⁰ (e-AEEA-AEEA-MPA)-NH ₂ |
| 1278 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAPPPSK | 毒蜥外泌肽-4-Lys ⁴⁰ (e-AEEA-MPA)-NH ₂ |
| 1279 | HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAPPPSK | 毒蜥外泌肽-4-Lys ⁴⁰ (e-MPA)-白蛋白 |

| | | |
|-------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1280 | HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAPPPSK | 毒蜥外泌肽-4-Lys ⁴⁰ (e-AEEA-AEEA-MPA)-白蛋白 |
| 1281 | HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAPPPSK | 毒蜥外泌肽-4-Lys ⁴⁰ (e-AEEA-MPA)-白蛋白 |
| [0581] 1282 | AEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLKVRG | 脱氨基-His ⁷ ,Arg ²⁶ ,Lys ³⁴ (N ^ε -(γ-Glu(N-α-十六酰基)))-GLP-1(7-37) (核心肽,披露为 SEQ ID NO: 1282) |
| 1283 | AEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLKVRG | 脱氨基-His ⁷ ,Arg ²⁶ ,Lys ³⁴ (N ^ε -辛酰基)-GLP-1(7-37) |
| 1284 | HAEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGK | Arg ^{26,34} ,Lys ³⁸ (N ^ε -(ω-羧基十五酰基))-GLP-1(7-38) |
| 1285 | HAEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGK | Arg ^{26,34} ,Lys ³⁶ (N ^ε -(γ-Glu(N-α-十六酰基)))-GLP-1(7-36) (核心肽,披露为 SEQ ID NO: 1285) |

[0582] AEEA是指[2-(2-氨基)乙氧基]乙酸

[0583] EDA是指乙二胺。

[0584] MPA是指马来酰亚胺基丙酸。

[0585] 本披露还提供了包含本文中所描述的GLP-1受体激动剂化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。GLP-1受体激动剂化合物可以以治疗有效量存在于所述药物组合物中,并且存在的量可以提供治疗效果所需的GLP-1受体激动剂化合物的最低血浆水平。此类药物组合物在本领域中是已知的并且例如描述于以下文献中:美国专利号7,521,423;美国专利号7,456,254;WO 2000/037098;WO 2005/021022;WO 2005/102293;WO 2006/068910;WO 2006/125763;WO 2009/068910;美国公开号2004/0106547;等等,其披露内容通过引用并入本文中。

[0586] 可以提供本文中所描述的含有GLP-1受体激动剂化合物的药物组合物用于外周施用,如肠胃外施用(例如皮下、静脉内、肌肉内)、连续输注(例如静脉滴注,静脉团注,静脉输注)、局部、经鼻或口服施用。适合的药学上可接受的载体及其配制品在标准配制品专著中描述,如Martin著的Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学];及Wang等人,Journal of Parenteral Science and Technology[肠胃外科学与技术杂志],技术报告编号10,增刊42:2S(1988)。本文中所描述的GLP-1受体激动剂化合物可以肠胃外组合物形式提供用于注射或输注。例如,它们可以悬浮在以下中:水;惰性油,如植物油(例如芝麻油、花生油、橄榄油等等);或其他药学上可接受的载体。在一个实施例中,化合物悬浮在水性载体中,例如pH值为约3.0到8.0或约3.0到5.0的等渗缓冲溶液中。组合物可以通过常规灭菌技术进行灭菌,或者可以过滤灭菌。组合物可以含有接近生理条件所需的药学上可接受的辅助物质,如pH缓冲剂。

[0587] 例如,有用的缓冲液包括乙酸缓冲液。可以使用储存库或“贮库”缓释制剂的形式,以便在皮下注射、经皮注射或其他递送方法后数小时或数天内,将治疗有效量的制剂递送到血流中。所需的等渗性可以使用氯化钠或其他药学上可接受的药剂实现,如右旋糖、硼酸、酒石酸钠、丙二醇、多元醇(如甘露醇和山梨醇),或其他无机或有机溶质。在静脉内输注

的一个实施例中,配制品可以包含(i)GLP-1受体激动剂化合物、(2)无菌水,以及任选地(3)氯化钠、右旋糖或其组合。

[0588] 还可以使用载体或赋形剂帮助施用GLP-1受体激动剂化合物。载体和赋形剂的实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖,如乳糖、葡萄糖或蔗糖,或多种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油、聚乙二醇和生理学上相容的溶剂。

[0589] GLP-1受体激动剂化合物还可以配制为在药学上可接受的盐(例如酸加成盐)和/或其复合物。药学上可接受的盐是指处于其施用浓度时,无毒的盐。药学上可接受的盐包括酸加成盐,如含有硫酸盐、盐酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐和奎宁酸盐的那些。药学上可接受的盐可以从酸,如盐酸、硫酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、以及奎宁酸中获得。例如,可以通过以下方式来制备这类盐:在盐不溶性的溶剂或介质中,或在溶剂(如水)(稍后在真空中或通过冷冻干燥或在适合的离子交换树脂上将一种现有的盐的离子交换另一种离子来去除该溶剂)中,使产物的游离酸或碱形式与一个或多个当量的适当的碱或酸反应。

[0590] GLP-1受体激动剂化合物的示例性药物配制品如以下文献中描述:美国专利号7,521,423、美国专利号7,456,254;美国公开号2004/0106547、WO 2006/068910、WO 2006/125763,其披露内容通过引用并入本文中。

[0591] 用于本文中所描述的方法中的本文中所描述的GLP-1受体激动剂化合物的治疗有效量将典型地是从约0.01 μ g至约5mg;约0.1 μ g至约2.5mg;约1 μ g至约1mg;约1 μ g至约50 μ g;或约1 μ g至约25 μ g;可替代地,基于体重为70kg的患者,GLP-1受体激动剂化合物的治疗有效量可以是约0.001 μ g至约100 μ g;或者基于体重为70kg的患者,从约0.01 μ g至约50 μ g。可以每日一次、每日两次、每日三次、每周一次、两周一次或每月一次施用这些治疗有效剂量,取决于配制品。例如,待施用的准确剂量由配制品决定,如立即释放配制品或缓释配制品。对于经皮、经鼻或口服剂型,剂量可以从约5倍增加至约10倍。

[0592] 在某些实施例中,GLP-1受体激动剂将与GIPR抗原结合蛋白同时施用。在一个实施例中,GLP-1受体激动剂将在GIPR抗原结合蛋白之后施用。在一个实施例中,GLP-1受体激动剂将在GIPR抗原结合蛋白之前施用。在某些实施例中,受试者或患者在接受GIPR抗原结合蛋白的进一步治疗前已接受用GLP-1受体激动剂治疗。

[0593] 本文中所提供的GIPR抗原结合蛋白适用于检测生物样品中的GIPR。例如,GIPR抗原结合蛋白可用于诊断测定,例如结合测定,以检测和/或定量血清中所表达的GIPR。

[0594] 所描述的抗原结合蛋白可用于诊断目的以检测、诊断或监测与GIPR相关的疾病和/或病症。所披露的抗原结合蛋白提供使用本领域技术人员已知的经典免疫组织学方法在样品中检测GIPR的存在的手段(例如Tijssen,1993,Practice and Theory of Enzyme Immunoassays[酶免疫分析的理论与实践],第15卷(R.H.Burdon及P.H.van Knippenberg编,爱思唯尔出版公司(Elsevier),阿姆斯特丹);Zola,1987,Monoclonal Antibodies:A Manual of Techniques[单克隆抗体:技术手册],第147-158页(CRC出版公司(CRC Press, Inc.));Jalkanen等人,1985,J.Cell.Biol.[细胞生物学杂志]101:976-985;Jalkanen等人,1987,J.Cell Biol.[分子生物学杂志]105:3087-3096)。可在体内或体外进行GIPR的检测。

[0595] 本文中所提供的诊断应用包括使用抗原结合蛋白来检测GIPR的表达。适用于检测GIPR的存在的的方法的实例包括免疫测定,例如酶联免疫吸附测定(ELISA)及放射免疫测定(RIA)。

[0596] 对于诊断应用,该抗原结合蛋白典型地将用可检测标记基团标记。适合标记基团包括但不限于以下:放射性同位素或放射性核种(例如³H、¹⁴C、¹⁵N、³⁵S、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁵I、¹³¹I)、荧光基团(例如FITC、若丹明、镧系元素磷光体)、酶基团(例如辣根过氧化物酶、 β -半乳糖苷酶、荧光素酶、碱性磷酸酶)、化学发光基团、生物素基团或由二级报告子识别的预定多肽表位(例如亮氨酸拉链对序列、二级抗体的结合位点、金属结合结构域、表位标签)。在一些实施例中,使标记基团经由不同长度之间隔臂与抗原结合蛋白偶联以减少潜在空间位阻。用于标记蛋白质的多种方法是本领域中已知的且可加以使用。

[0597] 在一些实施例中,使用本领域中已知的技术来分离及测量GIPR抗原结合蛋白。参见例如Harlow及Lane,1988,Antibodies:A Laboratory Manual[抗体:实验室手册],纽约:冷泉港出版社(Cold Spring Harbor)(1991版及周期性增刊);John E.Coligan编,1993,Current Protocols In Immunology[当代免疫学方案]纽约:约翰·威利父子公司(John Wiley & Sons)。

[0598] 本披露的另一方面提供检测与所提供的抗原结合蛋白竞争结合GIPR的测试分子的存在。一种此种测定的实例将涉及在存在或不存在测试分子的情况下在含有一定量的GIPR的溶液中检测游离抗原结合蛋白的量。游离抗原结合蛋白(即,未与GIPR结合的抗原结合蛋白)的量增加将指示测试分子能够与抗原结合蛋白竞争GIPR结合。在一个实施例中,用标记基团来标记抗原结合蛋白。可替代地,标记测试分子且在存在及不存在抗原结合蛋白的情况下监测游离测试分子的量。

[0599] GIPR结合蛋白可用于治疗、诊断或改善代谢病症或障碍。在一个实施例中,待治疗的代谢障碍为糖尿病,例如2型糖尿病。在另一个实施例中,代谢病症或障碍为肥胖症。在其他的实施例中,代谢病症或障碍包括血脂异常、葡萄糖水平升高、胰岛素水平升高或糖尿病性肾病。例如,可使用GIPR结合肽治疗或改善的代谢病症或障碍包括人类受试者空腹血糖水平为125mg/dL或更大,例如130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200或大于200mg/dL时所处的状态。血糖水平可以在餐后或空腹状态下测定或在随机状态下测定。代谢病症或障碍还可以包括其中受试者发展代谢病症的风险增加的情况。对于人类受试者,此类病症包括100mg/dL的空腹血糖水平。可以使用包含GIPR结合蛋白的药物组合物治疗的病症还见于美国糖尿病协会,糖尿病中的医学护理标准-2011,美国糖尿病协会,糖尿病护理,卷34,增刊第1期,S11-S61,2010,该内容通过引用并入本文中。

[0600] 在应用中,代谢障碍或病症,如2型糖尿病、葡萄糖水平升高,胰岛素水平升高,血脂异常,肥胖症或糖尿病肾病可以通过向有需要的患者施用治疗有效剂量的GIPR结合蛋白来治疗。可如本文中所描述,例如通过静脉内注射、腹膜内(IP)注射、皮下注射、肌肉内注射、或口服,呈片剂或液体配制品形式施用。在一些情形下,可由临床医师来决定GIPR结合蛋白的治疗有效或优选的剂量。GIPR结合蛋白的治疗有效剂量将尤其取决于施用时程、所施用的药剂的单位剂量、GIPR结合蛋白是否与其他治疗剂组合施用、接受者的免疫状态及健康状况。如本文中所使用,术语“治疗有效剂量”意指在组织系统、动物或人类中引发研究人员、医师或其他临床医师正在寻求的生物学或医学反应(包括减轻或改善所治疗的疾病

或障碍的症状)的GIPR结合蛋白用量,即,支持可观测水平的一种或多种所要生物学或医学反应(例如降低血糖、胰岛素、甘油三酯或胆固醇水平;减轻体重;或改善葡萄糖耐受、能量消耗或胰岛素敏感性)的GIPR结合蛋白用量。

[0601] 应注意,GIPR结合蛋白的治疗有效剂量还会随着所需结果发生变化。因此,例如,在指示血糖水平更低的情况下,GIPR结合蛋白的剂量将相应地高于需要相对更低的血糖水平的剂量。相反,在指示血糖水平更高的情况下,GIPR结合蛋白的剂量将相应地低于需要相对更高的血糖水平的剂量。

[0602] 在各种实施例中,血糖水平为100mg/dL或更大的人类受试者可以使用GIPR结合蛋白进行治疗。

[0603] 在一个实施例中,本披露中的方法包括首先测量受试者中一种或多种代谢相关化合物(如葡萄糖、胰岛素、胆固醇、脂质)的基线水平。然后,向受试者施用包含GIPR结合蛋白的药物组合物。经过所需的一段时间后,再次测量受试者中一种或多种代谢相关化合物(例如血糖、胰岛素、胆固醇、脂质)的水平。然后,可以将这两种水平进行比较,以确定受试者中代谢相关化合物的相对变化。取决于比较的结果,可以施用另一剂量的包含GIPR结合蛋白的药物组合物,以实现一种或多种代谢相关化合物的所需水平。

[0604] 应注意,包含GIPR结合蛋白的药物组合物可与另一化合物共同施用。与GIPR结合蛋白共同施用的化合物的属性及特性将取决于待治疗或改善的病症的性质。可以与包含GIPR结合蛋白的药物组合物组合施用的化合物的非限制性实例列表包括罗格列酮、吡格列酮、瑞格列奈、那格列奈、二甲双胍、艾塞那肽、西格列汀、普兰林肽、格列吡嗪、格列美脲、阿卡波糖和米格列醇。

[0605] 还提供用于实施所披露的方法的试剂盒。此类试剂盒可以包含药物组合物,例如本文中所描述的那些药物组合物,这些药物组合物包括编码本文中所提供的肽或蛋白质的核酸,包含此类核酸的载体及细胞,及包含有含此类核酸的化合物的药物组合物,其可提供于无菌容器中。任选地,还可包括有关如何使用所提供的药物组合物治疗代谢障碍的说明书,或供患者或医疗服务提供商使用。

[0606] 在一个方面中,试剂盒包含(a)含有治疗有效量的GIPR结合蛋白的药物组合物;及(b)该药物组合物的一个或多个容器。此种试剂盒还可以包含其使用说明书;可针对所治疗的确切代谢障碍来定制说明书。说明书可描述试剂盒中所提供的物质的用途及性质。在某些实施例中,试剂盒包括对患者进行施用以治疗代谢障碍(如葡萄糖水平升高、胰岛素水平升高、肥胖症、2型糖尿病、血脂异常或糖尿病肾病)的说明书。

[0607] 说明书可印刷于例如纸张或塑料等基质上,并且可作为包装插页存在于试剂盒中、存在于试剂盒或其组分的容器的标签中(例如与包装相关联的)等。在其他实施例中,说明书作为电子储存数据文件存在于适合的计算机可读储存媒体(例如CD-ROM、磁盘等)上。在又其他实施例中,实际说明书不存在于试剂盒中,而是提供用于自远程源(例如经因特网)获得说明书的手段。该实施例的实例是包括网址的试剂盒,在该网址中,可以观看该说明书和/或可以下载说明书。

[0608] 通常,需要将试剂盒的一些或全部组分包装在适合的包装中以维持无菌性。可将试剂盒的组分包装在试剂盒包容元件中以制造单一易处理单元,其中该试剂盒包容元件(例如盒或类似结构)可能为或可能不为气密性容器,例如,以进一步保持该试剂盒的一些

或全部组分的无菌性。

[0609] 实例1

[0610] 材料和方法--酵母展示

[0611] 酵母展示分子和文库的构建使用gBlock和简并密码子引物 (IDT DNA)。使用Q5 HotStart聚合酶 (NEB) 完成标准PCR和重叠组装PCR。使用先前通过PCR纯化试剂盒 (凯杰公司 (Qiagen)) 纯化的插入物和消化的载体的同源重组, 通过电穿孔, 转化进酵母菌株BJ5464 (ATCC)。简而言之, 从YPD琼脂板中挑取BJ5464细胞, 并且在30°C, 在YPD培养基中生长过夜。然后, 将细胞扩增至0.2的起始OD, 并且在30°C下生长6hr。在室温下沉淀并且再悬浮后, 添加10mM Tris、100mM LiOAc、0.6M山梨醇、10mM DTT, 随后在室温下孵育30min, 伴随在220rpm的轻轻摇动。在冷的1M山梨醇、1mM CaCl₂中沉淀和洗涤细胞, 并且以2x 10¹⁰个细胞/mL进行再悬浮。使用以下设置, 在5uL体积/比色杯中, 用120uL的细胞, 进行0.5ug DNA的电穿孔: 540V; 25uF; ∞ ohm。使用2mL YPD、0.5M山梨醇、0.5mM CaCl₂快速拯救细胞。在30°C下进行1hr的回收后, 将细胞转移到无亮氨酸或尿嘧啶的SCD右旋糖培养基中, 并在30°C下传代培养2天。通过将培养基转变为SCD半乳糖培养基来完成展示的Fab分子的诱导, 从而允许活化Gal110启动子。在20°C下诱导细胞48hr。使用Alexafluor 647缀合的抗huFab抗体评估表面展示的分子, 以测量展示的分子的数量。使用生物素缀合的GIPR ECD片段21-129aa, 以及链霉亲和素PE分子测量抗原结合。使用BD Canto测量荧光, 或使用AriaII FACS进行分选。对酵母进行分选, 并且然后在SCD-leu-ura琼脂板上进行生长。在30°C下生长2-3天后, 挑取克隆并且在SCD-leu-ura培养基中生长。使用Phire Plant Direct PCR (赛默飞世尔科技公司 (ThermoFisher)) 从酵母培养物完成PCR。然后, 由苏州金唯智生物科技有限公司 (Genewiz) 对PCR样品进行测序。

[0612] 分子生物学/Golden Gate组装

[0613] 用于测序的PCR样品还用作分子克隆模板。Gate组装 (GGA) 策略使用PCR来添加相容的克隆末端。简而言之, GGA依赖II型限制性内切酶切割和无缝连接多个DNA片段。在此实例中, 多个DNA片段由以下组成: 编码信号的合成核酸序列 (gBlock, Integrated DNA Technologies公司, 科罗维尔镇 (Coralville), 爱荷华州)、编码抗GIPR可变结构域的一个gBlock; 从Parts载体中释放的抗体恒定结构域片段; 以及表达载体骨架。表9显示了这些代表性片段。

[0614] 表9

[0615] 组装以产生GLP1-GIPR融合构建体的片段

[0616]

| 片段 | 由片段编码的表达单元 |
|-------|---------------------|
| 部分1 | 信号肽 |
| PCR产物 | 抗GIPR抗体的可变结构域 |
| 部分2 | 对应于抗GIPR可变结构域的恒定结构域 |
| 载体 | 所需的表达载体 |

[0617] GGA反应由以下组成: 10ng的部分1、10ng的PCR产物、10ng的部分2、10ng的表达载体、1μl 10x快速消化反应缓冲液+0.5mM ATP (赛默飞世尔科技公司 (Thermo Fisher), 沃尔瑟姆, 马萨诸塞州)、0.5μl快速消化Esp3I (赛默飞世尔科技公司 (Thermo Fisher), 沃尔瑟姆, 马萨诸塞州)、1μl T4 DNA连接酶 (5U/μl, 赛默飞世尔科技公司 (Thermo Fisher), 沃尔瑟姆, 马萨诸塞州)。

瑟姆,马萨诸塞州)和水(至10 μ l)。这些反应会进行15个循环,每个循环由以下组成:37 $^{\circ}$ C下的2分钟消化步骤和16 $^{\circ}$ C下的3分钟连接步骤。15个循环后,进行最终的5分钟的37 $^{\circ}$ C消化步骤和80 $^{\circ}$ C下5分钟的酶失活步骤。DNA扩增使用化学感受态Top10细胞(英杰生命科技公司(Invitrogen))完成。挑取菌落,在37 $^{\circ}$ C下在2XYT培养基中生长过夜,并且然后使用Turbo试剂盒QiaRobot(凯杰公司(Qiagen))提取并纯化DNA。确认DNA序列,然后进行哺乳动物表达。

[0618] 哺乳动物表达

[0619] 单克隆抗体在使CHO-K1细胞与相应的cDNA相适应的悬浮液中稳定表达。已根据制造商的方案使用Lipofectamine LTX(赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher))进行转染。简而言之,以1:1的重链/轻链比,使用了总共2 μ g哺乳动物表达质粒DNA。在每种情况下,都将质粒DNA添加到0.5ml OPTI-MEM(赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher))中并且进行混合。在一个单独的试管中,将10 μ l Lipofectamine LTX添加到0.5ml OPTI-MEM中。将溶液在室温下孵育5分钟。为形成转染复合物,将每个试管的DNA和Lipofectamine LTX混合物合并,并且在室温下另外孵育10分钟。

[0620] 通过离心(1200-1500RPM下进行5分钟),将对数期CHO-K1细胞沉淀,用1XPBS(赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher))洗涤一次,并且然后在OPTI-MEM中再悬浮至1.5-2e6个活细胞/mL。每次转染时,将1mL洗涤的细胞添加到在一个24深孔块中转染复合物中。在36 $^{\circ}$ C、5%CO₂下孵育平板,以225RPM摇动6小时。为了停止转染,在每个烧瓶中添加2ml生长培养基,并且孵育48小时。

[0621] 为了开始选择,在转染后48小时通过离心(1200-1500RPM下进行5分钟)对细胞进行沉淀,并且然后将培养基替换为补充有抗生素(嘌呤霉素10mg/L/潮霉素600mg/L)的4mL生长培养基。选择培养基每周更换2-3次,在需要时稀释培养物以确保培养物不会过度生长(<5-6e6 vc/mL),直到细胞活力和密度恢复。

[0622] 在36 $^{\circ}$ C下在摇瓶中进行生产(100mL)。在生产培养基中以2e6vc/mL的浓度对生产进行接种。通过离心在第7天收获条件培养基,随后进行过滤(0.45 μ m)。

[0623] 纯化

[0624] 使用将1mL MabSelect SuRe (MSS) HiTrap(通用(GE)医疗集团(GE Healthcare Life Sciences))作为第一柱、并且将5mL Desalting HiTrap(通用(GE)医疗集团(GE Healthcare Life Sciences))作为第二柱的AKTA Purifier(通用(GE)医疗集团(GE Healthcare Life Sciences)),小查尔方特(Little Chalfont),白金汉郡(Buckinghamshire),英国)串联液相色谱系统从细胞培养基中纯化分子。将培养基直接加载到MSS柱上,然后用8个柱体积(CV)的25mM Tris-HCl、100mM NaCl(pH7.4)进行洗涤,并且用2CV的100mM乙酸进行洗脱。将MSS柱洗脱液自动引入脱盐柱中,在其中通过4CV的10mM乙酸钠、150mM NaCl(pH5.2)对蛋白质进行等度洗脱。再通过3.0 μ m玻璃纤维/0.2 μ m Supor膜(颇尔公司(Pall Corporation),华盛顿港(Port Washington),纽约,美国)对样品进行过滤灭菌。

[0625] 蛋白质浓度测定

[0626] 使用Multiskan G0微孔板荧光分光光度计(赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific, Rockford),伊利诺伊州,美国),以280nm下通过UV吸光度测定每种纯化分子的蛋白质浓度。

[0627] 尺寸排阻色谱分析

[0628] 使用在100mMNa₂HPO₄、50mM NaCl、7.5%乙醇(pH6.9,0.4mL/min)中运行的ACQUITY UPLC蛋白BEH SEC柱(200Å,1.7μm,4.6x 300mm(沃特斯公司(Waters Corporation),米尔福德,马萨诸塞州,美国)),在Waters ACQUITYUPLC系统(沃特斯公司(Waters Corporation))上观察280nm下的吸光度,通过尺寸排阻色谱法分析样品。

[0629] LCMS方法

[0630] 对于还原的LCMS分析,在8M胍HCl/TRIS(pH 8.0,天惠华公司(Teknova),霍利斯特,加利福尼亚州)中对20μg材料进行变性,并使用10mM DTT(EMD密理博公司(EMD Millipore),达姆施塔特,德国)在50℃下还原20分钟。使用三氟乙酸对样品进行酸化,并使用Waters Acquity HPLC(沃特斯公司(Waters Corporation),米尔福德,马萨诸塞州)将3μg注射到Waters BEH反相C4柱上。将柱流出物引入Xevo QTOF质谱仪(沃特斯公司(Waters Corporation),米尔福德,马萨诸塞州)的电喷雾源中,并收集质谱。在Waters MassLynx软件包内,使用MaxEnt算法对相关的质谱进行去卷积。再将所得LC和HC的质谱与每个链的理论计算质量进行比较,并表示为通过/未通过。

[0631] Tagg方法:

[0632] 通过在Avacta,Optim-1000上运行分级热伸展和聚集研究来测定热聚集起始温度。使用Optim分析软件(Igor版本6.31)进行数据分析和Tagg测定。在进行Tagg分析之前,将浓度大于1mg/ml的样品在配制缓冲液中归一化为1.0mg/ml。以20℃的起始温度和90℃的停止温度应用分级热变温。温度梯度为1℃,且温度保持时间为30秒。暴露时间为500ms,中心波长为380nm,并且有250μm的狭缝。

[0633] cAMP方法

[0634] 方法

[0635] 此方法旨在用于定量测定表达人GIPR或食蟹猴GIPR的HEK 293T细胞中的cAMP。GIP结合引起GIPR构象变化,刺激G蛋白来活化腺苷酸环化酶,导致从ATP产生cAMP。抗体结合GIPR,防止GIP结合GIPR。这通过cAMP测定可测量。

[0636] cAMP测定是一种HTRF免疫测定法,设计用于测量由GPCR调节腺苷酸环化酶活性后产生的cAMP。测定基于针对用Eu³⁺-穴状化合物(Cryptate)标记的cAMP特异性单克隆抗体上的结合位点,细胞产生的天然cAMP与用染料d2标记的cAMP的之间的竞争。当Eu³⁺-穴状化合物缀合的抗体结合cAMP-d2示踪剂时,337nm下的光脉冲激发Eu³⁺-穴状化合物。激发的Eu³⁺-穴状化合物发射的能量被FRET转移到cAMP示踪剂上的d2分子中,它转而发射665nm的光。来自Eu³⁺-穴状化合物的残余能量将产生620nm的光。在没有游离cAMP的情况下,达到最大的HTRF信号。受刺激的细胞产生的游离cAMP与cAMP-d2示踪剂竞争与抗cAMP的Eu³⁺-穴状化合物结合,从而使HTRF信号减弱。特异性信号(即能量传递)与样品中的cAMP浓度成反比。

[0637] 实验设计:

[0638] 将细胞维持在DMEM、10%FBS、1×丙酮酸钠、1×青霉素-链霉素-谷氨酸盐、2至5μg/mL的嘌呤霉素中。实验前,用DBPS洗涤细胞,并用DPBS中的0.5mM EDTA解离。

[0639] 为了建立GIP反应,制备了GIP溶液(H₂O中),并将其连续稀释3倍(具有0.1%BSA的Ham's F-12),并且添加到在96孔的黑色圆底板中的30,000个重组细胞中。在存在0.5mM IBMX的情况下,以5%CO₂将细胞在37℃下孵育30分钟。孵育后,添加25μL的d2-cAMP和25μL

的Eu3+-穴状化合物-cAMP抗体,随后在室温下孵育1小时。使用EnVision多标记读取仪上测量665nm和620nm下的波长,并且计算665/620比率。

[0640] 为了建立测试物品反应,制备了抗体的溶液(10mM乙酸钠、9%蔗糖,pH 5.2),并将其连续稀释3倍(具有0.1%BSA的Ham's F-12),并且添加到在一个96孔的黑色圆底板中的30,000个重组细胞中,并以5%CO₂在37℃下将细胞孵育30min。添加GIP至50%的最终浓度。在存在0.5mM IBMX的情况下,以5%CO₂将细胞在37℃下孵育30分钟。孵育后,添加25μL的d2-cAMP和25μL的Eu3+-穴状化合物-cAMP抗体,随后在室温下孵育1小时。使用EnVision多标记读取仪上测量665nm和620nm下的波长,并且计算665/620比率。

[0641] 通过针对cAMP水平的两个重复的平均值(665/620比率),在横坐标上绘制GIP和抗体的浓度曲线,以产生图。然后,用对数(激动剂)对比反应-可变斜率GraphPad Prism拟合数据点,以给出针对顶部、底部、坡面以及EC50和IC50两者的拟合值(表10)。

[0642] 使用BIAcore验证GIPR与2G10亲和力成熟点击的变体的结合

[0643] 设备、试剂和传感器芯片表面的制备:

[0644] Biacore T200、Biacore系列S-CM5传感器芯片、胺偶联试剂盒、表面活性剂P-20、10mM乙酸钠(pH4.0)和10mM甘氨酸(pH1.5),来自GE(匹兹堡,宾夕法尼亚州)。磷酸盐缓冲液(PBS,1X,无氯化钙,无氯化镁),来自赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific)(沃尔瑟姆,马萨诸塞州)。牛血清白蛋白(BSA,级分V,无IgG),来自西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich Corp.)(圣路易斯,密苏里州)。山羊抗huFc抗体来自Jackson ImmunoResearch Inc.公司(西格罗夫,宾夕法尼亚州)。

[0645] 传感器芯片表面的制备

[0646] 根据制造商的说明书,将山羊抗huFc抗体固定到S-CM5传感器芯片表面上。Biacore仪器运行缓冲液为0.005%P20/PBS 1X(pH 7.4),无氯化钙,无氯化镁。简而言之,通过注射60μL含有0.2M N-乙基-N'-(二甲氨基丙基)碳化二亚胺(EDC)和0.05M N-羟基丁二酰亚胺(NHS)的混合物来活化传感器芯片表面上的羧基基团。在10mM乙酸钠(pH 4.0,20μg/ml)中稀释山羊抗huFc抗体,并且以30uL/min,经6分钟,将其注射到活化的芯片表面上。通过注射60μL的1M乙醇胺,以灭活表面上过量的反应基。最终的固定水平为约8000个共振单位(RU)。

[0647] 通过Biacore T200在固定的山羊抗huFc抗体表面上进行结合测定。在25℃下进行实验。仪器运行缓冲液为0.005%P20/PBS。通过偶联到流动细胞通道1-4的标准胺将山羊抗huFc捕获抗体共价附接到传感器芯片表面上。用样品缓冲液(0.1mg/ml BSA,0.005%P20,PBS)将抗huGIPR抗体稀释到约10nM,然后捕获到流动细胞通道2、3、4中。流动细胞通道1是空白参照表面,没有注射抗huGIPR抗体。捕获的抗体反应范围约为约250RU。然后,以50uL/min的流速,将200nM huGIPR ECD注射到山羊抗huFc抗体捕获的抗huGIPR抗体表面上,持续3分钟。进行10分钟的解离后,通过两次注射10mM甘氨酸(pH值1.5,持续30秒)来再生每个表面。使用Biacore T200评估软件(版本2.0)分析传感图线。每种抗体的ks(1/s)显示在表10中。

[0648]

10431] 表 10. 亲和力和成熟的抗 GIPR 抗体的特性

| 抗体 | PB CHOK1 滴度 mg/L | MSQC 评分 | Tagg°C | eAMP IC50 (nM) | 批次量 (mg) | 批次纯 度 % | 批次 HMW % | ks (1/s) | 归一化的 结合反应 (结合/捕 获 RL) |
|----------|---------------------------|------------|----------|----------------------|-------------|------------|-------------|----------|--------------------------------|
| 2G10.301 | 360 | 通过 | 72.569°C | 17.64 | 4.68 | 94.18 | 5.66 | 7E-05 | 0.22 |
| 2G10.302 | 299.2 | 通过 | 69.672°C | 19.92 | 3.89 | 94.37 | 7.2 | < 5E-5 | 0.22 |
| 2G10.303 | 313.2 | 通过 | 72.657°C | 23.13 | 4.18 | 94.4 | 8.02 | 7E-05 | 0.23 |
| 2G10.304 | 283.5 | 通过 | 72.796°C | 16.93 | 3.32 | 94.96 | 6.7 | < 5E-5 | 0.22 |
| 2G10.305 | 353.5 | 通过 | 71.69°C | 27.22 | 4.74 | 94.24 | 8.23 | < 5E-5 | 0.24 |
| 2G10.306 | 358.1 | 通过 | 70.206°C | 20.74 | 4.33 | 94.52 | 6.09 | < 5E-5 | 0.23 |
| 2G10.307 | 242.8 | 通过 | 68.246°C | 17.43 | 2.89 | 95.54 | 13.63 | 6E-05 | 0.21 |
| 2G10.308 | 360 | 通过 | 71.285°C | 18.27 | 4.32 | 94.56 | 7.52 | < 5E-5 | 0.22 |
| 2G10.309 | 352.4 | 通过 | 71.321°C | 29.48 | 4.13 | 94.94 | 7.19 | < 5E-5 | 0.23 |
| 2G10.311 | 292.6 | 通过 | 65.478°C | 14.86 | 3.87 | 83.6 | 5.14 | 6E-05 | 0.22 |
| 2G10.312 | 316.4 | 通过 | 69.692°C | 23.23 | 4.24 | 95.4 | 7.55 | < 5E-5 | 0.23 |
| 2G10.313 | 302.5 | 通过 | 71.541°C | 20.7 | 3.76 | 95.48 | 6.5 | < 5E-5 | 0.22 |
| 2G10.314 | 275.9 | 通过 | 72.619°C | 17.53 | 3.55 | 95.12 | 10.77 | 6E-05 | 0.22 |
| 2G10.315 | 332.1 | 通过 | 68.86°C | 22.02 | 4.05 | 94.47 | 6.66 | < 5E-5 | 0.23 |
| 2G10.316 | 357 | 通过 | 68.325°C | 14.71 | 3.7 | 95.35 | 7.29 | < 5E-5 | 0.22 |
| 2G10.317 | 338.5 | 通过 | 67.887°C | 13.66 | 3.6 | 95.81 | 4.77 | < 5E-5 | 0.21 |

[0649]

| | | | | | | | | | |
|----------|-------|----|----------|-------|------|-------|-------|--------|------|
| 2G10.318 | 327.4 | 通过 | 68.83°C | 20.94 | 3.87 | 94.86 | 7.73 | < 5E-5 | 0.22 |
| 2G10.319 | 123.2 | 通过 | 66.392°C | 7.903 | 1.46 | 92.18 | 21.17 | 6E-05 | 0.14 |
| 2G10.320 | 294.2 | 通过 | 68.03°C | 13.96 | 3.86 | 95.98 | 10.08 | < 5E-5 | 0.23 |
| 2G10.321 | 111 | 通过 | 66.459°C | 7.461 | 1.05 | 90.06 | 22.53 | < 5E-5 | 0.15 |
| 2G10.322 | 343.8 | 通过 | 68.427°C | 17.88 | 4.15 | 95.46 | 6.78 | 6E-05 | 0.22 |
| 2G10.323 | 271 | 通过 | 70.608°C | 17.45 | 3.25 | 94.06 | 9.6 | < 5E-5 | 0.21 |
| 2G10.324 | 334.5 | 通过 | 69.167°C | 14.11 | 3.97 | 95.3 | 6.98 | < 5E-5 | 0.24 |
| 2G10.325 | 360 | 通过 | 67.573°C | 26.22 | 4.3 | 93.95 | 4.72 | < 5E-5 | 0.23 |
| 2G10.326 | 308.6 | 通过 | 68.909°C | 26.61 | 3.76 | 94.92 | 5.03 | 6E-05 | 0.23 |
| 2G10.327 | 328.7 | 通过 | 68.819°C | 19.26 | 4.06 | 93.28 | 10.64 | < 5E-5 | 0.22 |
| 2G10.328 | 280.9 | 通过 | 69.58°C | 24.38 | 4.1 | 94.24 | 7.98 | 7E-05 | 0.24 |
| 2G10.329 | 306.2 | 通过 | 68.346°C | 26.79 | 4.45 | 94.19 | 8.27 | 6E-05 | 0.24 |
| 2G10.330 | 138.5 | 通过 | 65.007°C | 18.64 | 1.85 | 93.81 | 4.07 | < 5E-5 | 0.21 |
| 2G10.331 | 360 | 通过 | 70.325°C | 19.68 | 5.17 | 93.93 | 7.95 | 5E-05 | 0.24 |
| 2G10.332 | 328 | 通过 | 68.838°C | 12.86 | 4.57 | 90.68 | 13.16 | 6E-05 | 0.21 |
| 2G10.333 | 349.5 | 通过 | 66.902°C | 12.07 | 4.04 | 94.97 | 7.48 | < 5E-5 | 0.22 |
| 2G10.334 | 316.8 | 通过 | 66.137°C | 13.74 | 4.05 | 94.97 | 7.44 | 6E-05 | 0.23 |
| 2G10.335 | 243.2 | 通过 | 66.531°C | 25.91 | 3.99 | 94.15 | 7.07 | 6E-05 | 0.21 |
| 2G10.336 | 341.8 | 通过 | 71.808°C | 29.61 | 5.04 | 94.22 | 4.96 | 2E-04 | 0.24 |
| 2G10.337 | 238.2 | 通过 | 69.706°C | 32.53 | 4.53 | 95.38 | 7.77 | < 5E-5 | 0.24 |
| 2G10.338 | 235.3 | 通过 | 70.165°C | 23.36 | 4.38 | 93.9 | 11.06 | 8E-05 | 0.22 |
| 2G10.339 | 315.5 | 通过 | 70.224°C | 22.61 | 4.27 | 95.39 | 4.9 | 7E-05 | 0.23 |

[0650]

| | | | | | | | | | |
|----------|-------|----|----------|-------|------|-------|-------|--------|------|
| 2G10.340 | 331.2 | 通过 | 73.132°C | 25.92 | 3.79 | 96.19 | 4.39 | 6E-05 | 0.23 |
| 2G10.341 | 360 | 通过 | 67.97°C | 24.74 | 5.23 | 95.03 | 8.5 | 7E-05 | 0.21 |
| 2G10.342 | 252.6 | 通过 | 70.554°C | 11.58 | 2.16 | 94.51 | 15.47 | < 5E-5 | 0.16 |
| 2G10.343 | 289.5 | 通过 | 70.649°C | 37.61 | 4.99 | 94.75 | 5.07 | 6E-05 | 0.22 |
| 2G10.344 | 266.3 | 通过 | 70.783°C | 21.9 | 4.84 | 95.43 | 5.63 | 6E-05 | 0.22 |
| 2G10.345 | 151.8 | 通过 | 68.885°C | 18.85 | 2.75 | 94.93 | 14.09 | 8E-05 | 0.19 |
| 2G10.346 | 315.8 | 通过 | 69.926°C | 22.25 | 5.11 | 95.25 | 5.13 | 1E-04 | 0.23 |
| 2G10.347 | 332.4 | 通过 | 68.252°C | 28.41 | 4.56 | 95.73 | 7.47 | 1E-04 | 0.24 |
| 2G10.348 | 353.6 | 通过 | 70.752°C | 42.8 | 5.55 | 96.06 | 8.17 | 6E-04 | 0.24 |
| 2G10.601 | 350.9 | 通过 | 70.55°C | 21.45 | 4.75 | 94.78 | 5.76 | 6E-05 | 0.23 |
| 2G10.602 | 252.3 | 通过 | 67.651°C | 16.81 | 4.06 | 95.53 | 6.63 | < 5E-5 | 0.23 |
| 2G10.603 | 232.7 | 通过 | 71.14°C | 30.51 | 4.33 | 95.75 | 7.43 | < 5E-5 | 0.23 |
| 2G10.604 | 246.9 | 通过 | 70.673°C | 27.07 | 4.18 | 95.9 | 7.2 | < 5E-5 | 0.23 |
| 2G10.605 | 250.7 | 通过 | 67.318°C | 25.62 | 4.49 | 96.13 | 7.57 | 7E-05 | 0.24 |
| 2G10.606 | 224.6 | 通过 | 70.046°C | 20.36 | 3.95 | 95.86 | 5.33 | < 5E-5 | 0.23 |
| 2G10.607 | 251.7 | 通过 | 66.65°C | 19.38 | 3.08 | 96.45 | 15.36 | 6E-05 | 0.21 |
| 2G10.608 | 360 | 通过 | 69.596°C | 21.67 | 4.55 | 95.01 | 7.79 | < 5E-5 | 0.22 |
| 2G10.609 | 353.7 | 通过 | 70.855°C | 26.93 | 5.14 | 95.74 | 7.75 | 6E-05 | 0.23 |
| 2G10.610 | 307 | 通过 | 69.433°C | 12.94 | 4.5 | 94.84 | 7.87 | < 5E-5 | 0.22 |

[0651] 抗体2G10.248进一步亲和力成熟,产生抗体iPS:529381、iPS:529382、iPS:529397、iPS:529399、iPS:529400、iPS:529403、iPS:529404和iPS:529405。这些抗体在重链的位置M252(M252Y)、S254(S254T)和T256(T256E)处全部都含有半衰期延长YTE突变。此外,抗体iPS:529397、iPS:529399、iPS:529400、iPS:529403、iPS:529404和iPS:529405在轻链中还含有降低粘度的突变M4L、V13L、A76D、S95S、Q97E、S98P。

[0652]

| 标识符 | 粘度突 变 | HLE YTE | - Tm1 | Tagg | IC50 (nM) | 人 cAMP IC50 (nM) | 鼠 cAMP (nM) |
|----------------|----------|------------|----------|------|--------------|---------------------------|-------------------|
| 2G10.348 | 无 | 无 | 76.2 | 100 | 18.3 | 53 | 14600 |
| iPS: 529381 | 无 | YTE | 77.7 | 77.5 | 13.7 | 33.2 | 9.3 |
| iPS: 529382 | 无 | YTE | 77.8 | 78.8 | 12.1 | 26.2 | 49.7 |
| iPS: 529397 | +VM | YTE | 75.5 | 76 | 35.6 | 50 | 108 |
| iPS: 529399 | +VM | YTE | 77.7 | 76.8 | 20.2 | 39.3 | 12.9 |
| iPS: 529400 | +VM | YTE | 77.9 | 78 | 17.5 | 36.6 | 79.5 |
| iPS: 529403 | +VM | YTE | 77.4 | 76.2 | 22.5 | 33.9 | 12 |
| iPS: 529404 | +VM | YTE | 76.4 | 76.3 | 18.1 | 27.8 | 3.9 |
| iPS: 529405 | +VM | YTE | 69 | 73.5 | 15.1 | 22.7 | 6.1 |