



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201632559 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：105105159

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/22

美國

62/119,211

(71)申請人：索倫多醫療公司 (美國) SORRENTO THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：葛瑞 約翰 迪森 GRAY, JOHN DIXON (US)；周賀鉞 ZHOU, HEYUE (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：3 共 229 頁

(54)名稱

結合 C D 1 3 7 之抗體治療劑

ANTIBODY THERAPEUTICS THAT BIND CD137

(57)摘要

本發明揭示關於抗 CD137 抗體或自抗 CD137 抗體衍生之組合物及方法。更特定地，本發明揭示結合 CD137 之完全人類抗體；CD137 抗體結合片段及此抗體之衍生物；及包含此片段之 CD137 結合多肽。此外，本發明揭示編碼此抗體、抗體片段及衍生物及多肽之核酸；包含此多核苷酸之細胞；製造此抗體、抗體片段及衍生物及多肽之方法；及使用此抗體、抗體片段及衍生物及多肽之方法，包括治療需刺激或抑制免疫反應之疾病之方法。可治療之疾病係選自由癌症、自體免疫疾病及病毒感染組成之群。

There is disclosed compositions and methods relating to or derived from anti-CD137 antibodies. More specifically, there is disclosed fully human antibodies that bind CD137, CD137-antibody binding fragments and derivatives of such antibodies, and CD137-binding polypeptides comprising such fragments. Further still, there is disclosed nucleic acids encoding such antibodies, antibody fragments and derivatives and polypeptides, cells comprising such polynucleotides, methods of making such antibodies, antibody fragments and derivatives and polypeptides, and methods of using such antibodies, antibody fragments and derivatives and polypeptides, including methods of treating a disease requiring either stimulation of immune responses or suppression. Diseases amenable to treatment is selected from the group consisting of cancers, autoimmune diseases and viral infections.

指定代表圖：

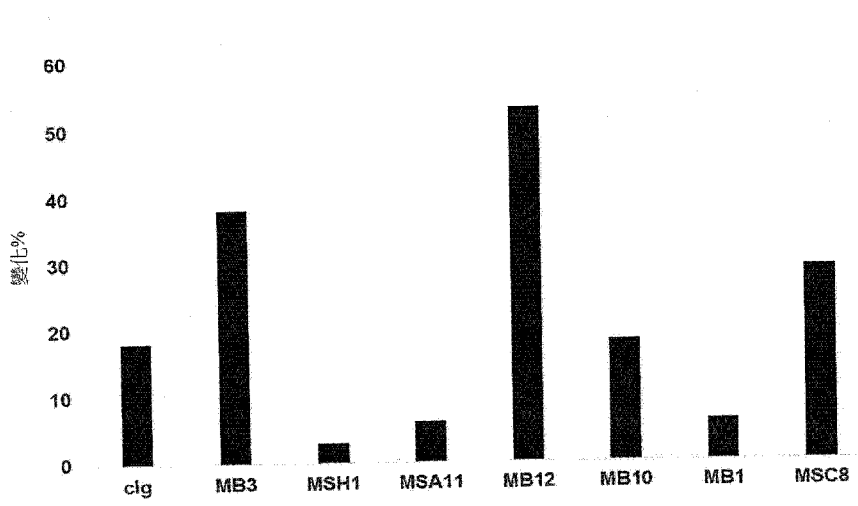


圖 3B

## 發明摘要

※ 申請案號：105105159

※ 申請日：105. 2. 22

※IPC 分類：C07K 16/58 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## 【發明名稱】

結合CD137之抗體治療劑

ANTIBODY THERAPEUTICS THAT BIND CD137

## 【中文】

本發明揭示關於抗CD137抗體或自抗CD137抗體衍生之組合物及方法。更特定地，本發明揭示結合CD137之完全人類抗體；CD137抗體結合片段及此抗體之衍生物；及包含此片段之CD137結合多肽。此外，本發明揭示編碼此抗體、抗體片段及衍生物及多肽之核酸；包含此多核苷酸之細胞；製造此抗體、抗體片段及衍生物及多肽之方法；及使用此抗體、抗體片段及衍生物及多肽之方法，包括治療需刺激或抑制免疫反應之疾病之方法。可治療之疾病係選自由癌症、自體免疫疾病及病毒感染組成之群。

## 【英文】

There is disclosed compositions and methods relating to or derived from anti-CD137 antibodies. More specifically, there is disclosed fully human antibodies that bind CD137, CD137-antibody binding fragments and derivatives of such antibodies, and CD137-binding polypeptides comprising such fragments. Further still, there is disclosed nucleic acids encoding such antibodies, antibody fragments and derivatives and polypeptides, cells comprising such polynucleotides, methods of making such antibodies, antibody fragments and derivatives and polypeptides, and methods of using such antibodies, antibody fragments and derivatives and polypeptides, including methods of treating a disease requiring either stimulation of immune responses or suppression. Diseases amenable to treatment is selected from the group consisting of cancers, autoimmune diseases and viral infections.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**第（3B）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

無

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

結合CD137之抗體治療劑

ANTIBODY THERAPEUTICS THAT BIND CD137

## 相關申請案

本申請案主張2015年2月22日申請之美國臨時申請案第62/119,211號之優先權，該案之全部內容以全文引用之方式併入本文中。

## 【技術領域】

本發明提供關於抗CD137抗體或自抗CD137抗體衍生之組合物及方法。更具體言之，本發明提供結合CD137之完全人類抗體；CD137抗體結合片段及此類抗體之衍生物；及包含此類片段之CD137結合多肽。此外，本發明提供編碼此類抗體、抗體片段及衍生物及多肽之核酸；包含此類多核苷酸之細胞；製造此類抗體、抗體片段及衍生物及多肽之方法；及使用此類抗體、抗體片段及衍生物及多肽之方法，其等包括治療需刺激或抑制免疫反應之疾病之方法。

## 【先前技術】

CD137係腫瘤壞死因子(TNF)受體家族中之一員。其別名係腫瘤壞死因子受體超家族成員9 (TNFRSF9)、4-1BB且由淋巴細胞活化(ILA)誘發。CD137可由經活化之T細胞表現，但相較於CD4 T細胞，CD137更大程度地表現於CD8上。另外，CD137表現發現於樹突細胞、濾泡樹突細胞、自然殺手細胞、顆粒細胞及發炎部位處之血管壁之細胞上。CD137之一種表徵活性係其用於經活化之T細胞之共刺激

活性。CD137之交聯增強T細胞增殖、IL-2分泌存活及溶細胞活性。此外，其可在小鼠中增強免疫活性以消除腫瘤。

CD137係TCR活化誘發之T細胞共刺激受體(Nam等人，*Curr. Cancer Drug Targets*, 5:357-363 (2005)；Watts等人，*Annu. Rev. Immunol.*, 23:23-68 (2005))。除其表現於經活化之CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup> T細胞上之外，CD137亦表現於CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 調節性T細胞、自然殺手(NK)及NK-T細胞、單核細胞、嗜中性細胞及樹突細胞上。其天然配體CD137L已描述於包括B細胞、單核細胞/巨噬細胞及樹突細胞等抗原呈現細胞上(Watts等人，*Annu. Rev. Immunol.*, 23:23-68 (2005))。與其配體相互作用後，CD137導致增加之TCR誘發之T細胞增殖、細胞介素產生、功能性成熟及延長之CD8<sup>+</sup> T細胞存活(Nam等人，*Curr. Cancer Drug Targets*, 5:357-363 (2005)；Watts等人，*Annu. Rev. Immunol.*, 23:23-68 (2005))。

藉由CD137L或抗CD137之促效性單株抗體(mAb)透過CD137傳訊導致增加之TCR誘發之T細胞增殖、細胞介素產生及功能性成熟及延長之CD8<sup>+</sup> T細胞存活。此等效應產生自：(1) NF- $\kappa$ B、c-Jun NH2端激酶/經應激活化之蛋白激酶(JNK/SAPK)及經p38促分裂原活化之蛋白激酶(MAPK)傳訊路徑之活化；及(2)抗凋亡及細胞週期相關之基因表現之控制。於CD137缺陷小鼠及CD137L缺陷小鼠兩者中進行之實驗已額外證實CD137共刺激於產生完全正常T細胞反應中之重要性。

經IL-2及IL-15活化之NK細胞表現CD137，及藉由促效性mAb接合CD137會刺激NK細胞增殖及IFN- $\gamma$ 分泌，但非刺激其等溶細胞活性。此外，經CD137刺激之NK細胞促進活體外經活化之T細胞之表現。根據其等共刺激功能，抗CD137之促效劑mAb已顯示促進心臟及皮膚同種異體移植物之排斥；根除既定腫瘤；擴大原發性抗病毒CD8<sup>+</sup> T細胞反應及增加T細胞溶細胞潛力。此等研究支持CD137傳訊

促進T細胞功能，其可增強抗腫瘤及感染之免疫性之觀點。

其他抗CD137抗體已揭示於U.S. 2005/0095244、已發證之美國專利案7,288,638 (諸如20H4.9-IgG4 [10C7或BMS-663513]或20H4.9-IgG1 [BMS-663031])；6,887,673 [4E9 或 BMS-554271]；7,214,493；6,303,121；6,569,997；6,905,685；6,355,476；6,362,325 [1D8或BMS-469492；3H3 或 BMS-469497 或 3E1]；6,974,863 (諸如 53A2) 或 6,210,669 (諸如1D8、3B8或3E1)中。額外之CD137促效性抗體描述於美國專利案5,928,893；6,303,121及6,569,997中。

藉由本發明提供結合CD137之完全人類抗體克服先前抗體中之此等及其他缺陷。

### 【發明內容】

本發明提供以至少 $10^{-6}$ M之結合親和力結合至CD137抗原決定基之IgG類之完全人類抗CD137抗體，其包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之重鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、

SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、  
SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO.  
105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID  
NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ  
ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、  
SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO.  
132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID  
NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ  
ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142、SEQ ID NO. 143，  
且包含與由以下組成之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相  
同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之輕鏈可變域序列：SEQ  
ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID  
NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID  
NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID  
NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID  
NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID  
NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID  
NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID  
NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID  
NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID  
NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID  
NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID  
NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID  
NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ  
ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、  
SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO.

120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 128及其組合。在一個實施例中，該完全人類抗體包含重鏈及輕鏈兩者，其中該抗體具有選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2 (本文稱為A1)、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4 (本文稱為A4)、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6 (本文稱為A11)、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8 (本文稱為B1)、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10 (本文稱為B3)、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12 (本文稱為B12)、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14 (本文稱為C2)、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16 (本文稱為C3)、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18 (本文稱為C7)、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20 (本文稱為C11)、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22 (本文稱為C12)、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24 (本文稱為D1)、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26 (本文稱為D4)、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28 (本文稱為D6)、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30 (本文稱為D7)、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32 (本文稱為D8)、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34 (本文稱為D10)、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36 (本文稱為E2)、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38 (本文稱為E5)、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40 (本文稱為E7)、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42 (本文稱為F5)、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44(本文稱為F7)、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46(本文稱為F11)、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48(本文稱為G1)、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50(本文稱為G2)、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52(本文稱為G3)、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54(本文稱為G5)、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56(本文稱為G6)、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58(本文稱為G8)、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60(本文稱為G12)、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62(本文稱為H4)、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64(本文稱為H7)、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66(本文稱為H8)、SEQ ID NO. 67/SEQ ID

NO. 68(本文稱為H10)、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70(本文稱為H11)、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72(本文稱為C3sh1A1)、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74(本文稱為C3sh1A2)、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76(本文稱為C3sh1A5)、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78(本文稱為C3sh1A9)、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80(本文稱為C3sh1B2)、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82(本文稱為C3sh1B4)、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84(本文稱為C3sh1B6)、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86(本文稱為C3sh1B9)、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88(本文稱為C3sh1C1)、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90(本文稱為C3sh1C2)、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92(本文稱為C3sh1C7)、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94(本文稱為C3sh1D1)、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96(本文稱為C3sh1D4)、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98(本文稱為C3sh1D6)、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100(本文稱為C3sh1E2)、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102(本文稱為C3sh1E7)、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104(本文稱為C3sh1E9)、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106(本文稱為C3sh1F1)、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108(本文稱為C3sh1F10)、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110(本文稱為C3sh1F12)、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112(本文稱為C3sh1F2)、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114(本文稱為C3sh1G1)、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116(本文稱為C3sh1G11)、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118(本文稱為C3sh1G2)、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120(本文稱為C3sh1G3)、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122(本文稱為C3sh1G5)、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124(本文稱為C3sh1G8)、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126(本文稱為C3sh1H10)、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128(本文稱為C3sh1H4)、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28(本文稱為MA8)、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB1)、SEQ ID NO.

131/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB3)、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB10)、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB12)、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28(本文稱為MC8)、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28(本文稱為MD1)、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28(本文稱為MD4)、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSA11)、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSB7)、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSD2)、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSE3)、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSE5)、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSC8)、SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSH1)及其組合。

在一個實施例中，本發明包括分離之抗CD137抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變域，該重鏈可變域包含如選自由以下組成之群之重鏈可變域胺基酸序列中闡述之互補決定區(CDR)：SEQ ID No：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142及143；且包含輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含如選自由以下組成之群之輕鏈可變區胺基酸序列中闡述之CDR：SEQ ID No：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126及128。

本發明提供Fab完全人類抗CD137抗體片段，其包含來自重鏈之<sub>5</sub>

可變域區及來自輕鏈之可變域區，其中該重鏈可變域序列與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142、SEQ ID NO. 143，且包含與由以下組成之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID

NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 128。

在一個實施例中，該完全人類抗體Fab片段包含重鏈可變域區及輕鏈可變域區兩者，其中該抗體包含選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128。

33/SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO.  
 37/SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO.  
 41/SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO.  
 45/SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO.  
 49/SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO.  
 53/SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO.  
 57/SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO.  
 61/SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO.  
 65/SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO.  
 69/SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO.  
 73/SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO.  
 77/SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO.  
 81/SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO.  
 85/SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO.  
 89/SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO.  
 93/SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO.  
 97/SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO.  
 101/SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO.  
 105/SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO.  
 109/SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO.  
 113/SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO.  
 117/SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO.  
 121/SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO.  
 125/SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128、SEQ ID NO.  
 129/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO.  
 131/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO.

133/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28及SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28。

本發明提供抗CD137單鏈人類抗體，其包含來自重鏈之可變域區及來自輕鏈之可變域區及連接該重鏈可變域區與該輕鏈可變域區之連接肽連接子，其中該重鏈可變域序列與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO.

123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142、SEQ ID NO. 143，且包含與由以下組成之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 128及其組合。

在某些實施例中，該完全人類單鏈抗體包含重鏈可變域區及輕鏈可變域區兩者，其中該單鏈完全人類抗體具有選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO.

3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ  
 ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID  
 NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO.  
 16、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO.  
 20、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO.  
 24、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO.  
 28、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO.  
 32、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO.  
 36、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO.  
 40、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO.  
 44、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO.  
 48、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO.  
 52、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO.  
 56、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO.  
 60、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO.  
 64、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO.  
 68、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO.  
 72、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO.  
 76、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO.  
 80、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO.  
 84、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO.  
 88、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO.  
 92、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO.  
 96、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO.  
 100、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO.  
 104、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO.

108、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28及其組合。

本發明進一步提供用於治療需刺激或抑制免疫反應之疾病之方法，其包括投與抗CD137多肽，其中該完全人類抗體包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之重鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、

SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、  
 SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、  
 SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、  
 SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO.  
 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID  
 NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ  
 ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、  
 SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO.  
 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID  
 NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ  
 ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142、  
 SEQ ID NO. 143，且包含與由以下組成之胺基酸相同至少95%之輕鏈  
 可變域序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID  
 NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID  
 NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID  
 NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID  
 NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID  
 NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID  
 NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID  
 NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID  
 NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID  
 NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID  
 NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID  
 NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID  
 NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ  
 ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、

SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 128、其組合；其中該Fab完全人類抗體片段包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之重鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142、SEQ ID NO. 143，且包含與由以下組成之胺基酸序列相

同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 128；且其中該單鏈人類抗體包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之重鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、

SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、  
SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、  
SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、  
SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、  
SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、  
SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、  
SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、  
SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO.  
109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID  
NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ  
ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、  
SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO.  
134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID  
NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ  
ID NO. 142、SEQ ID NO. 143，且包含與由以下組成之胺基酸序列相  
同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至  
少99%之輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID  
NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID  
NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID  
NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID  
NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID  
NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID  
NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID  
NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID  
NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID  
NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID

NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 128。

在一個實施例中，該完全人類抗體包含重鏈及輕鏈兩者，其中該抗體具有選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2 (本文稱為A1)、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4 (本文稱為A4)、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6 (本文稱為A11)、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8 (本文稱為B1)、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10 (本文稱為B3)、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12 (本文稱為B12)、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14 (本文稱為C2)、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16 (本文稱為C3)、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18 (本文稱為C7)、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20 (本文稱為C11)、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22 (本文稱為C12)、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24 (本文稱為D1)、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26 (本文稱為D4)、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28 (本文稱為D6)、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30 (本文稱為D7)、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32 (本文稱為D8)、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34 (本文稱為D10)、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36 (本文稱為E2)、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38 (本文稱為E5)、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40 (本文稱為E7)、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42 (本文稱為F5)、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44 (本文稱為F7)、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46 (本文稱為F11)、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48 (本文稱為G1)、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50 (本文稱為

G2)、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52(本文稱為G3)、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54(本文稱為G5)、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56(本文稱為G6)、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58(本文稱為G8)、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60(本文稱為G12)、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62(本文稱為H4)、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64(本文稱為H7)、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66(本文稱為H8)、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68(本文稱為H10)、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70(本文稱為H11)、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72(本文稱為C3sh1A1)、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74(本文稱為C3sh1A2)、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76(本文稱為C3sh1A5)、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78(本文稱為C3sh1A9)、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80(本文稱為C3sh1B2)、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82(本文稱為C3sh1B4)、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84(本文稱為C3sh1B6)、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86(本文稱為C3sh1B9)、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88(本文稱為C3sh1C1)、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90(本文稱為C3sh1C2)、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92(本文稱為C3sh1C7)、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94(本文稱為C3sh1D1)、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96(本文稱為C3sh1D4)、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98(本文稱為C3sh1D6)、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100(本文稱為C3sh1E2)、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102(本文稱為C3sh1E7)、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104(本文稱為C3sh1E9)、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106(本文稱為C3sh1F1)、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108(本文稱為C3sh1F10)、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110(本文稱為C3sh1F12)、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112(本文稱為C3sh1F2)、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114(本文稱為C3sh1G1)、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116(本文稱為C3sh1G11)、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118(本文稱為

C3sh1G2)、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120(本文稱為C3sh1G3)、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122(本文稱為C3sh1G5)、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124(本文稱為C3sh1G8)、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126(本文稱為C3sh1H10)、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128(本文稱為C3sh1H4)、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28(本文稱為MA8)、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB1)、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB3)、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB10)、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB12)、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28(本文稱為MC8)、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28(本文稱為MD1)、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28(本文稱為MD4)、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSA11)、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSB7)、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSD2)、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSE3)、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSE5)、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSC8)、SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSH1)。在一個實施例中，該完全人類單鏈抗體包含重鏈可變域區及輕鏈可變域區兩者，其中該單鏈完全人類抗體包含選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO.

34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42。

較佳地，該疾病係選自由癌症、自體免疫疾病及病毒感染組成之群。

在某些實施例中，本發明之抗CD137抗體或其抗原結合片段具有至少  $1 \times 10^{-6}$  M之 $K_D$ 。在其他實施例中，本發明之抗CD137抗體或其抗原結合片段具有至少  $1 \times 10^{-7}$  M之 $K_D$ 。在其他實施例中，本發明之抗CD137抗體或其抗原結合片段具有至少  $1 \times 10^{-8}$  M之 $K_D$ 。

在某些實施例中，該抗CD137抗體係IgG1同型物。在其他實施例中，該抗CD137抗體係IgG4同型物。

在某些實施例中，本文描述之抗CD137抗體或抗原結合片段係重組體。

本發明亦提供包含有效量之本文描述之抗CD137抗體或片段及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

在某些實施例中，本發明之特徵為治療有此需要之人類個體中之癌症之方法，該方法包括向該個體投與有效量之本文揭示之抗CD137抗體或其抗原結合片段，使得癌症得以治療。可經治療之癌症之實例包括(但不限於)卵巢癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、肝細胞癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、肺癌及肝癌。

### 【圖式簡單說明】

圖1A係以所列抗CD137抗體增強T細胞活化之能力顯示所列抗CD137抗體之功能活性之圖。為量測細胞活化，該等細胞在培養三天後用FITC抗人類CD25標記。藉由流動式細胞測量術量測針對CD25表現呈陽性之細胞之百分率。CD25表現程度在其中已添加抗CD137抗體之培養物中更高。cIg係對CD137不具有特異性之對照免疫球蛋白。

白。

圖1B係顯示相對於不接受抗體之培養物標準化之圖1A之結果之圖。於接受所測抗CD137抗體及特定言之D6及C7抗體之培養物中偵測顯著增強程度。

圖2以圖形繪示判定抗CD137抗體D6、MB3、MSC8及MB12是否可結合人類及/或鼠類CD137之交叉反應研究。該等結果顯示此等抗體中之各者對人類CD137具有特異性，因為無抗體對鼠類CD137顯示交叉反應。

圖3A及圖3B以圖形繪示測定細胞活化之活體外實驗之結果。藉由流動式細胞測量術量測針對CD25表現呈陽性之細胞之百分率。CD25表現程度在其中已添加抗CD137抗體之培養物中更高。圖3B提供經標準化之圖3A之結果。cIg係對CD137不具有特異性之對照免疫球蛋白。

## 【實施方式】

### 定義

術語「肽」、「多肽」及「蛋白」各係指包含藉由肽鍵彼此連接之兩個或更多個胺基酸殘基之分子。此等術語涵蓋(例如)天然及人造蛋白、蛋白片段及蛋白序列之多肽類似物(諸如突變蛋白、變異體及融合蛋白)及轉譯後或其他共價或非共價修飾蛋白。肽、多肽或蛋白可為單體或聚合物。

多肽之「變異體」(例如，抗體之變異體)包含胺基酸序列，其中該胺基酸序列相對於另一多肽序列插入、刪除及/或取代一或多個胺基酸殘基。揭示之變異體包含(例如)融合蛋白。

多肽之「衍生物」係已經化學修飾(例如，經由共軛至另一化學部分(諸如，例如，聚乙二醇或白蛋白，例如，人類血清白蛋白)；磷酸化及醣化)之多肽(例如，抗體)。除非另有指示，否則術語「抗體」

除包含兩個全長重鏈及兩個全長輕鏈之抗體外亦包括其衍生物、變異體、片段及突變蛋白，下文描述其等實例。

「抗原結合蛋白」係包含結合至抗原之部分及(視需要)容許該抗原結合部分採用促進該抗原結合蛋白結合至該抗原之構造之支架或框架部分之蛋白。抗原結合蛋白之實例包括抗體、抗體片段(例如，抗體之抗原結合部分)、抗體衍生物及抗體類似物。該抗原結合蛋白可包含(例如)替代蛋白支架或具有經移植之CDR或CDR衍生物之人造支架。此類支架包括(但不限於)包含經引入以(例如)穩定抗原結合蛋白之三維結構之突變之抗體衍生型支架及包含(例如)生物相容性聚合物之全合成支架。參見(例如)Korndorfer等人，2003，*Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*，第53卷，第1期：121-129；Roque等人，2004，*Biotechnol. Prog.* 20:639-654。另外，可使用肽抗體模擬物(「PAM」)及基於利用纖維連接蛋白組分作為支架之抗體模擬物之支架。

抗原結合蛋白可具有(例如)免疫球蛋白之結構。「免疫球蛋白」係由兩對相同多肽鏈構成之四聚物分子，各對多肽鏈具有一條「輕」鏈(約25 kDa)及一條「重」鏈(約50至70 kDa)。各鏈之胺基端部分包括具有約100至110或更多個主要負責抗原辨識之胺基酸之可變區。各鏈之羧基端部分界定主要負責效應子功能之恆定區。人類輕鏈歸類為 $\kappa$ 輕鏈或 $\lambda$ 輕鏈。重鏈歸類為 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha$ 或 $\epsilon$ 且將抗體之同型物分別界定為IgM、IgD、IgG、IgA，及IgE。較佳地，本文揭示之抗EGFR抗體之特徵在於其等於重 $V_H$ 及輕 $V_L$ 胺基酸序列中之可變域區序列。較佳之抗體係A6，其為 $\kappa$  IgG抗體。在輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區係由具有約12或更多個胺基酸之「J」區連接，該重鏈亦包括具有約10或更多個胺基酸之「D」區。通常參見Fundamental Immunology第7章(Paul, W.編，第2版，Raven Press, N.Y. (1989))。各輕/重鏈對之可

變區形成抗體結合位點使得完整免疫球蛋白具有兩個結合位點。

免疫球蛋白鏈之可變區顯示相對保守框架區(FR)由三個高度可變區(亦稱為互補決定區或CDR)連接之相同一般結構。自N端至C端，輕鏈及重鏈均包含域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。根據Kabat等人於Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991中之定義將胺基酸分配至各域。其他針對免疫球蛋白鏈中之胺基酸之編號系統包括IMGT™ (國際免疫遺傳學資訊系統(international ImMunoGeneTics information system)；Lefranc等人，Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005)及AHO (Honegger與Pluckthun, J. Mol. Biol. 309(3):657-670; 2001)。

除非另作說明，否則「抗體」係指完整免疫球蛋白或其抗原結合部分，該抗原結合部分與完整抗體競爭特異性結合。在一個實施例中，抗體包含重鏈可變域、輕鏈可變域、輕鏈恆定區(C<sub>L</sub>)及重鏈恆定區C<sub>H1</sub>、C<sub>H2</sub>及C<sub>H3</sub>。該等重鏈及輕鏈可變域序列可選自彼等描述於SEQ ID No: 1至143中者。

可藉由重組體DNA技術或藉由完整抗體之酶催裂解或化學裂解產生抗體之抗原結合部分。抗原結合部分特別包括Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、域抗體(dAb)及互補決定區(CDR)片段、單鏈抗體(scFv)、嵌合抗體、雙抗體、三抗體、四抗體及含有至少免疫球蛋白之一部分之多肽(該免疫球蛋白之一部分足以賦予該多肽之特異性抗原結合)。

在某些實施例中，抗體可獲得自諸如含有具有變化之抗原特異性之免疫球蛋白之血清或血漿之來源。若使此類抗體經受親和力純化，則可針對特定抗原特異性富集其等。此類經富集之抗體製劑通常由小於約10%之對特定抗原具有特異性結合活性之抗體構成。使此等

製劑經受若干回合之親和力純化可增加對抗原具有特異性結合活性之抗體之比例。以此方式製得之抗體通常稱為「單特異性」。

如本文使用，術語「單特異性」係指針對一種特定抗原決定基顯示親和力之抗體。單特異性抗體製劑可由約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%或99.9%對特定抗原具有特異性結合活性之抗體組成。

「抗體片段」或「抗體之抗原結合片段」包含完整抗體之一部分且較佳包含抗體抗原結合域或可變域。抗體片段之實例包括Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv片段及線性抗體。

Fab片段係具有V<sub>L</sub>、V<sub>H</sub>、C<sub>L</sub>及C<sub>H1</sub>域之單價片段；F(ab')<sub>2</sub>片段係具有兩個在鉸鏈區藉由雙硫鍵連接之Fab片段之二價片段；Fd片段具有V<sub>H</sub>及C<sub>H1</sub>域；Fv片段具有抗體之單臂之V<sub>L</sub>及V<sub>H</sub>域；及dAb片段具有V<sub>H</sub>域、V<sub>L</sub>域或V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>域之抗原結合片段(美國專利案6,846,634；6,696,245；美國申請公開案20/0202512；2004/0202995；2004/0038291；2004/0009507；2003/0039958及Ward等人，*Nature* 341:544-546, 1989)。

單鏈抗體(scFv)係其中V<sub>L</sub>及V<sub>H</sub>區經由連接子(例如，胺基酸殘基合成序列)連接以形成連續蛋白鏈之抗體片段，其中該連接子足夠長以至於容許該蛋白鏈自身來回折疊並形成單價抗原結合位點(參見，例如Bird等人，1988, *Science* 242:423-26及Huston等人，1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-83)。

雙抗體係包含兩條多肽鏈之二價抗體，其中各多肽鏈包含藉由連接子連接之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>域，該連接子過短以至於容許相同鏈上之兩個域之間進行配對，因此容許各域與另一多肽鏈上之互補性域配對(參見，例如Holliger等人，1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48及Poljak等人，1994, *Structure* 2:1121-23)。若雙抗體之兩條多肽鏈相

同，則由其等配對產生之雙抗體將具有兩個相同抗原結合位點。具有不同序列之多肽鏈可用以製造具有兩個不同抗原結合位點之雙抗體。同樣地，三抗體及四抗體係分別包含三條及四條多肽鏈且分別形成三個及四個相同或不同抗原結合位點之抗體。

抗原結合蛋白(諸如抗體)可具有一或多個結合位點。若具有多於一個結合位點，則該等結合位點可彼此相同或可不同。例如，天然生成之人類免疫球蛋白通常具有兩個相同結合位點，而「雙特異性」或「雙功能性」抗體具有兩個不同結合位點。

術語「人類抗體」包括具有一或多個衍生自人類免疫球蛋白序列之可變區及恆定區之所有抗體。在一個實施例中，該抗體之所有可變域及恆定域均衍生自人類免疫球蛋白序列(稱為「完全人類抗體」)。可以各種方法製造此等抗體，下文描述該等方法之實例，其等包括透過用小鼠之受關注抗原進行免疫作用，該受關注抗原經基因修飾以表現衍生自人類重鏈及/或輕鏈編碼基因之抗體。在一較佳實施例中，使用重組體方法製造完全人類抗體使得該抗體之醣化模式不同於具有相同序列之抗體(若其存在於自然中)。

「人類化抗體」具有藉由一或多個胺基酸取代、刪除及/或添加而不同於衍生自非人類物種之抗體之序列之序列，因此當向人類個體投與該人類化抗體時，與非人類物種抗體相比，該人類化抗體較不可能誘發免疫反應及/或誘發較不嚴重之免疫反應。在一個實施例中，使非人類物種抗體之重鏈及/或輕鏈之框架及恆定域中之某些胺基酸突變以產生人類化抗體。在另一實施例中，使人類抗體之該(等)恆定域融合至非人類物種之可變域。在另一實施例中，使非人類抗體之一或多個CDR序列中之一或多個胺基酸殘基改變以在向人類個體投與其時減少該非人類抗體之可能免疫原性，其中該等經改變之胺基酸殘基對抗體免疫特異性結合至其抗原而言並非至關重要或對胺基酸序列作

出之改變係保守改變，使得人類化抗體結合至抗原並不比非人類抗體結合至抗原明顯更差。製造人類化抗體之方法之實例可參見美國專利案6,054,297、5,886,152及5,877,293中。

術語「嵌合抗體」係指含有來自一種抗體之一或多個區及來自一或多種其他抗體之一或多個區之抗體。在一個實施例中，一或多個CDR係衍生自人類抗CD137抗體。在另一實施例中，所有CDR均衍生自人類抗CD137抗體。在另一實施例中，混合來自多於一種人類抗CD137抗體之CDR並匹配於嵌合抗體中。例如，嵌合抗體可包含來自第一人類抗PAR-2抗體之輕鏈之CDR1；來自第二人類抗CD137抗體之輕鏈之CDR2及CDR3；及來自第三抗CD137抗體之重鏈之CDR。其他組合亦係可能的。

此外，框架區可衍生自相同抗CD137抗體中之一者；衍生自一或多種不同抗體(諸如人類抗體)或衍生自人類化抗體。在嵌合抗體之一項實例中，重鏈及/或輕鏈之一部分與來自特定物種或屬於特定抗體類或亞類之抗體相同、同源或衍生自來自特定物種或屬於特定抗體類或亞類之抗體，而該(等)鏈之剩餘部分與來自另一物種或屬於另一抗體類或亞類之抗體相同、同源或衍生自來自另一物種或屬於另一抗體類或亞類之抗體。亦包括此類抗體之顯示所需生物活性(亦即，特異性結合CD137之能力)之片段。

如本文使用，「促效劑抗體」係誘發或增加抗體結合之抗原(例如，CD137)之生物活性之抗體。促效劑可(例如)因受體結合至配體而促進受體之磷酸化或可活化由受體活化之細胞或使其生長。在一個實施例中，本發明之抗體係促效劑抗CD137抗體。

「CDR移植抗體」係包含一或多個衍生自特定物種之抗體或同型物之CDR及相同或不同物種之另一抗體或同型物之框架之抗體。

「多特異性抗體」係識別一或多種抗原上之多於一種抗原決定

基之抗體。此類型抗體之亞類係識別相同或不同抗原上之兩種不同抗原決定基之「雙特異性抗體」。

若抗原結合蛋白以1奈莫耳或更小之解離常數結合至抗原，則該抗原結合蛋白「特異性結合」至該抗原(例如，人類CD137)。

「抗原結合域」、「抗原結合區」或「抗原結合位點」係抗原結合蛋白之一部分，其含有與抗原相互作用且有助於抗原結合蛋白對該抗原之特異性及親和力之胺基酸殘基(或其他部分)。就特異性結合至其抗原之抗體而言，此將包括其CDR域中之至少一者之至少一部分。

術語「Fc多肽」包括衍生自抗體之Fc區之多肽之天然及突變蛋白形式。亦包括含有促進二聚化之鉸鏈區之此類多肽之截短形式。包含Fc部分之融合蛋白(及由此形成之寡聚物)提供藉由親和力層析術於蛋白A或蛋白G管柱上溫和純化之優點。

「抗原決定基」係分子之被抗原結合蛋白(例如，抗體)結合之部分。抗原決定基可包含該分子之非鄰接部分(例如，在多肽中，在多肽之初級序列中非鄰接但在多肽之三級結構及四級結構之內文中彼此靠近足以被抗原結合蛋白結合之胺基酸殘基)。

兩條多核苷酸或兩條多肽序列之「一致性百分率」或「同源性百分率」係藉由GAP電腦程式(GCG Wisconsin Package之一部分，10.3版(Accelrys, San Diego, Calif.))使用其系統內定參數比較該等序列來測定。

術語「多核苷酸」、「寡核苷酸」及「核酸」係在通篇中互換使用且包括DNA分子(例如，cDNA或基因組DNA)、RNA分子(例如，mRNA)、使用核苷酸類似物(例如，肽核酸及非天然生成之核苷酸類似物)產生之DNA或RNA之類似物及其混合物。該核酸分子可為單股核酸分子或雙股核酸分子。在一個實施例中，本發明之核酸分子包含編碼抗體或其片段、衍生物、突變蛋白或變異體之連續開放閱讀框。 S

若兩條單股多核苷酸序列可以反平行方向對齊使得一條多核苷酸中之每個核苷酸與另一條多核苷酸中之其互補性核苷酸相反，而不引入間隙(gap)且任一序列之5'或3'端沒有未成對核苷酸，則其等為彼此的「互補物」。若兩條多核苷酸在適度嚴密條件下可彼此雜交，則多核苷酸與另一多核苷酸係「互補性」的。因此，多核苷酸可與另一多核苷酸係互補性的但不成為其互補物。

「載體」係核酸，該核酸可用以將與其連接之另一核酸引入細胞中。一種載體係「質體」，其係指其中可接合額外核酸片段之線性或圓形雙股DNA分子。另一種載體係病毒載體(例如，複製缺陷型反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒(adeno-associated virus))，其中可將額外DNA片段引入病毒基因組中。某些載體可在引入其等之宿主細胞中自主複製(例如，包含複製之細菌來源之細菌載體及附加型哺乳動物載體)。其他載體(例如，非附加型哺乳動物載體)在引入宿主細胞中後整合至宿主細胞之基因組中，且藉此隨宿主基因組複製。「表現載體」係一種可指導所選多核苷酸表現之載體。

若調節序列影響核苷酸序列之表現(例如，表現之程度、定時或位置)，則該核苷酸序列「可操作地連接」至該調節序列。「調節序列」係影響核酸之表現(例如，表現之程度、定時或位置)之核酸，其中該調節序列可操作地連接至該核酸。該調節序列可(例如)直接發揮其對經調節核酸之影響或透過一或多種其他分子(例如，結合至調節序列及/或核酸之多肽)之作用。調節序列之實例包括啟動子、強化子及其他表現調控元件(例如，多腺苷酸化信號)。調節序列之其他實例描述於(例如) Goeddel, 1990, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, Calif.及Baron等人，1995, *Nucleic Acids Res.* 23:3605-06中。

「宿主細胞」係可用以表現核酸(例如，本發明之核酸)之細胞。

宿主細胞可為原核生物(例如，大腸桿菌)或其可為真核生物，例如，單細胞真核生物(例如，酵母或其他真菌)、植物細胞(例如，煙草或番茄植物細胞)、動物細胞(例如，人類細胞、猴細胞、倉鼠細胞、大鼠細胞、小鼠細胞或昆蟲細胞)或融合瘤。宿主細胞之實例包括猴腎細胞之COS-7系(ATCC CRL 1651) (參見 Gluzman 等人，1981, *Cell* 23:175)、L細胞、C127細胞、3T3細胞(ATCC CCL 163)、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或其等衍生物(諸如於無血清培養基中生長之Veggie CHO及相關細胞系) (參見 Rasmussen 等人，1998, *Cytotechnology* 28:31)或缺乏DHFR之CHO株DX-B11 (參見 Urlaub 等人，1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20)、海拉(HeLa)細胞、BHK (ATCC CRL 10)細胞系、衍生自非洲綠猴腎細胞系CV1之CV1/EBNA細胞系(ATCC CCL 70) (參見 McMahan 等人，1991, *EMBO J.* 10:2821)、人類胚胎腎細胞(諸如293、293 EBNA或MSR 293)、人類表皮A431細胞、人類Colo205細胞、其他經轉形之靈長目細胞系、正常二倍數細胞、衍生自原發性組織之活體外培養物之細胞株、原發性外植體、HL-60、U937、HaK或Jurkat細胞。在一個實施例中，宿主細胞係哺乳動物宿主細胞，但非人類宿主細胞。通常，宿主細胞係可經編碼多肽之核酸(然後其可表現於宿主細胞中)轉形或轉染之培養細胞。片語「重組體宿主細胞」可用以表示已經待表現之核酸轉形或轉染之宿主細胞。除非將調節序列引入宿主細胞中使得其變得可操作地連接核酸，否則宿主細胞亦可為包含該核酸但非以所需程度表現其之細胞。應瞭解術語宿主細胞非僅係指特定個體細胞，亦係指此種細胞之後代或潛在後代。因為某些改性可出現於後代中，由於(例如)突變或環境影響，此種後代實際上可能與親代細胞不同，但仍包括於如本文使用之術語之範圍內。

術語「重組體抗體」係指自經包含至少該抗體之編碼序列之表<sub>5</sub>

現載體(或可能多於一種表現載體，例如，兩種表現載體)轉染之細胞或細胞系表現之抗體，其中該編碼序列與細胞非天然相關聯。在一個實施例中，重組體抗體之醣化模式不同於具有相同序列之抗體(若其存在於自然中)之醣化模式。在一個實施例中，重組體抗體表現於非人類宿主細胞之哺乳動物宿主細胞中。尤其，個別哺乳動物宿主細胞具有唯一醣化模式。

如本文使用之術語「有效量」係指當向個體投與時，足以影響與CD137依賴性傳訊相關聯之疾病(如本文描述)之治療、預後或診斷之結合CD137之抗體或其抗原結合部分之量。本文提供之抗體之治療有效量(當單獨使用或組合使用時)將取決於抗體及組合(例如，於抑制細胞生長中)之相對活性並取決於治療之個體及疾病情況、個體之重量與年齡、病情嚴重性、投與方式等而變化，一般技術者可容易地判定該治療有效量。

術語「經分離」係指大體上不含其他細胞材料及/或化學物質之蛋白(例如，抗體)。在一個實施例中，經分離之抗體大體上不含來自相同物種之其他蛋白。在一個實施例中，經分離之抗體藉由來自不同物種之細胞表現且其大體上不含來自不同物種之其他蛋白。可藉由使用此項技術中熟知之蛋白純化技術之分離使蛋白呈現大體上不含天然相關組分(或與用以產生抗體之細胞表現系統相關聯之組分)。在一個實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段經分離。

### **CD137抗原結合蛋白**

本發明係關於CD137結合蛋白，特別係結合CD137之抗CD137抗體或其抗原結合部分，及其用途。本發明之各種態樣係關於抗體及抗體片段、醫藥組合物、核酸、重組體表現載體及用於製造此類抗體及片段之宿主細胞。使用本發明之抗體活體外或活體內偵測人類CD137、刺激CD137活性及預防或治療諸如癌症等疾病之方法亦涵蓋

於本發明中。

如下表5中描述，本發明包括對CD137具有特異性之新穎抗體重鏈及輕鏈可變區。在一個實施例中，本發明提供抗CD137抗體或其抗原結合片段，其包含具有包含如以下SEQ ID No中之任何一者中闡述之胺基酸序列之可變域之重鏈：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142及143。在一個實施例中，本發明提供抗CD137抗體或其抗原結合片段，其包含具有包含如以下SEQ ID No中之任何一者中闡述之胺基酸序列之可變域之輕鏈：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126及128。在一個實施例中，本發明提供抗CD137抗體或其抗原結合片段，其包含具有包含如以下SEQ ID No中之任何一者中闡述之胺基酸序列之可變域之輕鏈：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126及128；及包含具有包含如以下SEQ ID No中之任何一者中闡述之胺基酸序列之可變域之重鏈：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、

37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142及143。

互補決定區(CDR)在輕鏈及重鏈可變域兩者中稱為高度可變區。可變域之更高度保守部分稱為框架(FR)。可使用Kabat等人，同上；Lefranc等人，同上及/或Honegger與Pluckthun，同上描述之系統識別給定抗體之互補決定區(CDR)及框架區(FR)。熟習此項技術者亦熟知之編號系統係Kabat等人(1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va.)描述之編號系統。就此而言，Kabat等人定義用於可變域序列之編號系統，該編號系統適用於任何抗體。一般技術者可將此「Kabat編號」系統明確分配至任何可變域胺基酸序列，而不依賴於超越序列本身之任何實驗資料。

在某些實施例中，本發明提供抗CD137抗體，其包含表5中描述之重鏈及輕鏈可變域之CDR (SEQ ID No: 1至143)。例如，本發明提供抗CD137抗體或其抗原結合片段，其包含具有如以下SEQ ID No中之任何一者闡述之胺基酸序列中描述之CDR之重鏈可變區：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、136、137、139、140、141、142及143。在一個實施例中，本發明提供抗CD137抗體或其抗原結合片段，其包含具有如以下SEQ ID No中之任何一者闡述之胺基酸序列中描述之CDR之輕鏈可變區：2、4、

6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126及128。在一個實施例中，本發明提供抗CD137抗體或其抗原結合片段，其包含具有如以下SEQ ID No中之任何一者闡述之胺基酸序列中描述之CDR之輕鏈可變區：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126及128；且包含具有如以下SEQ ID No中之任何一者闡述之胺基酸序列中描述之CDR之重鏈可變區：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、136、137、139、140、141、142及143。

一或多個CDR可共價或非共價併入分子中以其成為抗原結合蛋白。

抗原結合蛋白可併入該(等)CDR作為較大多肽鏈之部分；可將該(等)CDR共價連接至另一多肽鏈；或可非共價併入CDR。該等CDR允許抗原結合蛋白特異性結合至受關注之特定抗原。

在一個實施例中，本發明提供以 $10^{-6}$ M或更小之結合親和力結合至CD137抗原決定基之IgG類之完全人類抗體，其具有與選自由以下

S

組成之群之胺基酸序列相同至少95%之重鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142、SEQ ID NO. 143及其組合，且具有與由以下組成之胺基酸序列相同至少95%之輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID

NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 128及其組合。

在一個實施例中，該完全人類抗體具有重鏈及輕鏈兩者，其中該抗體具有選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2 (本文稱為A1)、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4 (本文稱為A4)、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6 (本文稱為A11)、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8 (本文稱為B1)、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10 (本文稱為B3)、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12 (本文稱為B12)、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14 (本文稱為C2)、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16 (本文稱為C3)、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18 (本文稱為C7)、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20 (本文稱為C11)、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22 (本文稱為C12)、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24 (本文稱為D1)、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26 (本文稱為D4)、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28 (本文稱為D6)、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30 (本文稱為D7)、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32 (本文稱為D8)、SEQ ID

NO. 33/SEQ ID NO. 34 (本文稱為D10)、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36 (本文稱為E2)、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38 (本文稱為E5)、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40 (本文稱為E7)、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42 (本文稱為F5)、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44(本文稱為F7)、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46(本文稱為F11)、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48(本文稱為G1)、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50(本文稱為G2)、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52(本文稱為G3)、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54(本文稱為G5)、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56(本文稱為G6)、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58(本文稱為G8)、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60(本文稱為G12)、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62(本文稱為H4)、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64(本文稱為H7)、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66(本文稱為H8)、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68(本文稱為H10)、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70(本文稱為H11)、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72(本文稱為C3sh1A1)、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74(本文稱為C3sh1A2)、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76(本文稱為C3sh1A5)、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78(本文稱為C3sh1A9)、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80(本文稱為C3sh1B2)、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82(本文稱為C3sh1B4)、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84(本文稱為C3sh1B6)、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86(本文稱為C3sh1B9)、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88(本文稱為C3sh1C1)、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90(本文稱為C3sh1C2)、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92(本文稱為C3sh1C7)、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94(本文稱為C3sh1D1)、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96(本文稱為C3sh1D4)、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98(本文稱為C3sh1D6)、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100(本文稱為C3sh1E2)、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102(本文稱為C3sh1E7)、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104(本

文稱為C3sh1E9)、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106(本文稱為C3sh1F1)、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108(本文稱為C3sh1F10)、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110(本文稱為C3sh1F12)、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112(本文稱為C3sh1F2)、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114(本文稱為C3sh1G1)、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116(本文稱為C3sh1G11)、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118(本文稱為C3sh1G2)、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120(本文稱為C3sh1G3)、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122(本文稱為C3sh1G5)、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124(本文稱為C3sh1G8)、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126(本文稱為C3sh1H10)、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128(本文稱為C3sh1H4)、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28(本文稱為MA8)、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB1)、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB3)、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB10)、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28(本文稱為MB12)、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28(本文稱為MC8)、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28(本文稱為MD1)、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28(本文稱為MD4)、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSA11)、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSB7)、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSD2)、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSE3)、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSE5)、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSC8)、SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28(本文稱為MSH1)及其組合。

在一個實施例中，本發明提供抗CD137抗體或其抗原結合片段，其包含含有如以下SEQ ID No中之任何一者中闡述之CDR3域之重鏈：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、

61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、136、137、139、140、141、142及143，且包含可變域，該可變域包含與如以下SEQ ID No中之任何一者闡述之序列相同至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之胺基酸序列：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、136、137、139、140、141、142及143。在一個實施例中，本發明提供抗CD137抗體或其抗原結合片段，其包含含有如以下SEQ ID No中之任何一者中闡述之CDR3域之輕鏈：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126及128，且具有輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含與如以下SEQ ID No中之任何一者闡述之序列相同至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之胺基酸序列：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126及128。因此，在某些實施例中，該CDR3域保持恆定，同時可於重鏈及/或輕鏈之剩餘

CDR及/或框架區中引入可變性，同時該抗體或其抗原結合片段保留結合至CD137之能力並保留親代之功能特性，例如，結合親和力。

在一個實施例中，於重鏈或輕鏈內作出之相同至少95% (或相同至少96%、或相同至少97%、或相同至少98%、或相同至少99%)之取代係保守胺基酸取代。「保守胺基酸取代」係其中胺基酸殘基經具有側鏈(R基)之另一胺基酸殘基取代之取代，該側鏈(R基)具有相似化學性質(例如，電荷或疏水性)。一般言之，保守胺基酸取代將不大體上改變蛋白之功能性質。在其中兩個或更多個藉由保守取代彼此不同之胺基酸序列之情況下，可上調序列一致性百分率或相似度以修正該取代之保守性質。熟習此項技術者熟知用於作出此調整之方法。參見，例如，以引用之方式併入本文中之Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331。具有化學性質相似之側鏈之胺基酸群組之實例包括(1)脂族側鏈：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸；(2)脂族羥基側鏈：絲胺酸及蘇胺酸；(3)含醯胺側鏈：天冬醯胺及麩胺醯胺；(4)芳族側鏈：苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸；(5)鹼性側鏈：離胺酸、精胺酸及組胺酸；(6)酸性側鏈：天冬胺酸及麩胺酸；及(7)含硫側鏈係半胱胺酸及甲硫胺酸。

在一個實施例中，本發明係關於具有表5中所述之任何抗體之抗原結合區之抗體或其抗原結合片段。

在一個實施例中，本發明係關於具有抗體D6之抗原結合區之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明提供包含如SEQ ID NO: 27中所述之重鏈可變域序列及如SEQ ID NO: 28中所述之輕鏈可變域序列之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明係關於具有包含SEQ ID NO: 27之CDR之重鏈可變域及包含SEQ ID NO: 28之CDR之輕鏈可變域之抗體。在一個實施例中，本發明之特徵為經分離之人類抗體或其抗原結合片段，其包含具有與SEQ ID NO: 27中所述

之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之重鏈可變區，且包含具有與SEQ ID NO: 28中所述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之輕鏈可變區。該抗體可進一步為IgG1或IgG4同型。

在一個實施例中，本發明係關於具有抗體MB3之抗原結合區之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明提供包含如SEQ ID NO: 131中所述之重鏈可變域序列及如SEQ ID NO: 28中所述之輕鏈可變域序列之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明係關於具有包含SEQ ID NO: 131之CDR之重鏈可變域及包含SEQ ID NO: 28之CDR之輕鏈可變域之抗體。在一個實施例中，本發明之特徵為經分離之人類抗體或其抗原結合片段，其包含具有與SEQ ID NO: 131中所述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之重鏈可變區，且包含具有與SEQ ID NO: 28中所述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之輕鏈可變區。該抗體可進一步為IgG1或IgG4同型。

在一個實施例中，本發明關於具有抗體MSH1之抗原結合區之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明提供包含如SEQ ID NO: 143中闡述之重鏈可變域序列及如SEQ ID NO: 28中闡述之輕鏈可變域序列之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明關於具有包含SEQ ID NO: 143之CDR之重鏈可變域及包含SEQ ID NO: 28之CDR之輕鏈可變域之抗體。在一個實施例中，本發明之特徵為經分離之人類抗體或其抗原結合片段，其包含具有與SEQ ID NO: 143中闡述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之重鏈可變區且包含具有與SEQ ID NO:

28中闡述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之輕鏈可變區。該抗體可進一步為IgG1或IgG4同型物。

在一個實施例中，本發明關於具有抗體MB12之抗原結合區之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明提供包含如SEQ ID NO: 133中闡述之重鏈可變域序列及如SEQ ID NO: 28中闡述之輕鏈可變域序列之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明關於具有包含SEQ ID NO: 133之CDR之重鏈可變域及包含SEQ ID NO: 28之CDR之輕鏈可變域之抗體。在一個實施例中，本發明之特徵為經分離之人類抗體或其抗原結合片段，其包含具有與SEQ ID NO: 133中闡述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之重鏈可變區，且包含具有與SEQ ID NO: 28中闡述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之輕鏈可變區。該抗體可進一步為IgG1或IgG4同型物。

在一個實施例中，本發明關於具有抗體MB10之抗原結合區之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明提供包含如SEQ ID NO: 132中闡述之重鏈可變域序列及如SEQ ID NO: 28中闡述之輕鏈可變域序列之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明關於具有包含SEQ ID NO: 132之CDR之重鏈可變域及包含SEQ ID NO: 28之CDR之輕鏈可變域之抗體。在一個實施例中，本發明之特徵為經分離之人類抗體或其抗原結合片段，其包含具有與SEQ ID NO: 132中闡述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之重鏈可變區，且包含具有與SEQ ID NO: 28中闡述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之輕鏈可變區。該抗體可

進一步為IgG1或IgG4同型物。

在一個實施例中，本發明關於具有抗體MB1之抗原結合區之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明提供包含如SEQ ID NO: 130中闡述之重鏈可變域序列及如SEQ ID NO: 28中闡述之輕鏈可變域序列之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明關於具有包含SEQ ID NO: 130之CDR之重鏈可變域及包含SEQ ID NO: 28之CDR之輕鏈可變域之抗體。在一個實施例中，本發明之特徵為經分離之人類抗體或其抗原結合片段，其包含具有與SEQ ID NO: 130中闡述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之重鏈可變區，且包含具有與SEQ ID NO: 28中闡述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之輕鏈可變區。該抗體可進一步為IgG1或IgG4同型物。

在一個實施例中，本發明關於具有抗體MSC8之抗原結合區之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明提供包含如SEQ ID NO: 142中闡述之重鏈可變域序列及如SEQ ID NO: 28中闡述之輕鏈可變域序列之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明關於具有包含SEQ ID NO: 142之CDR之重鏈可變域及包含SEQ ID NO: 28之CDR之輕鏈可變域之抗體。在一個實施例中，本發明之特徵為經分離之人類抗體或其抗原結合片段，其包含具有與SEQ ID NO: 142中闡述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之重鏈可變區，且包含具有與SEQ ID NO: 28中闡述之序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之胺基酸序列之輕鏈可變區。該抗體可進一步為IgG1或IgG4同型物。

在一個實施例中，本發明關於具有抗體MSB7之抗原結合區之抗

體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明提供包含如SEQ ID NO: 138中闡述之重鏈可變域序列及如SEQ ID NO: 28中闡述之輕鏈可變域序列之抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明關於具有包含SEQ ID NO: 138之CDR之重鏈可變域及包含SEQ ID NO: 28之CDR之輕鏈可變域之抗體。該抗體可進一步為IgG1或IgG4同型物。

如表5中描述，許多重鏈可變域胺基酸序列與SEQ ID NO: 27相同至少95%。許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 27相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 143 (如針對抗體MSH1描述)、SEQ ID NO: 142 (如針對抗體MSC8描述)、SEQ ID NO: 130 (如針對抗體MB1描述)、SEQ ID NO: 131 (如針對抗體MB3描述)、SEQ ID NO: 132 (如針對抗體MB10描述)、SEQ ID NO: 129 (如針對抗體MA8描述)、SEQ ID NO: 133 (如針對抗體MB12描述)及SEQ ID NO: 135 (如針對抗體MD1描述)。

許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 141相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 139 (如針對抗體MSD2描述)、SEQ ID NO: 143 (如針對抗體MSH1描述)、SEQ ID NO: 142 (如針對抗體MSC8描述)及SEQ ID NO: 129 (如針對抗體MA8描述)。

許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 139相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 143 (如針對抗體MSH1描述)及SEQ ID NO: 142 (如針對抗體MSC8描述)。

許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 143相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 139 (如針對抗體MSD2描述)、SEQ ID NO: 142 (如針對抗體MSC8描述)、SEQ ID NO: 130 (如針對抗體MB1描述)、SEQ ID NO: 27 (如針對抗體D6描述)及SEQ ID NO: 129 (如針對抗體MA8描述)。

許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 142相同至少95%之胺基酸序<sub>5</sub>

列，其等包括SEQ ID NO: 141 (如針對抗體MSE5描述)、SEQ ID NO: 139 (如針對抗體MSD2描述)、SEQ ID NO: 142 (如針對抗體MSC8描述)、SEQ ID NO: 143 (如針對抗體MSH1描述)、SEQ ID NO: 130 (如針對抗體MB1描述)、SEQ ID NO: 131 (如針對抗體MB3描述)、SEQ ID NO: 132 (如針對抗體MB10描述)、SEQ ID NO: 27 (如針對抗體D6描述)、SEQ ID NO: 133 (如針對抗體MB12描述)及SEQ ID NO: 135 (如針對抗體MD1描述)。

許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 130相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 143 (如針對抗體MSH1描述)、SEQ ID NO: 142 (如針對抗體MSC8描述)、SEQ ID NO: 131 (如針對抗體MB3描述)、SEQ ID NO: 132 (如針對抗體MB10描述)、SEQ ID NO: 27 (如針對抗體D6描述)、SEQ ID NO: 133 (如針對抗體MB12描述)及SEQ ID NO: 135 (如針對抗體MD1描述)。

許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 131相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 142 (如針對抗體MSC8描述)、SEQ ID NO: 130 (如針對抗體MB1描述)、SEQ ID NO: 132 (如針對抗體MB10描述)、SEQ ID NO: 27 (如針對抗體D6描述)、SEQ ID NO: 133 (如針對抗體MB12描述)及SEQ ID NO: 135 (如針對抗體MD1描述)。

許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 132相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 142 (如針對抗體MSC8描述)、SEQ ID NO: 130 (如針對抗體MB1描述)、SEQ ID NO: 131 (如針對抗體MB3描述)、SEQ ID NO: 132 (如針對抗體MB10描述)、SEQ ID NO: 27 (如針對抗體D6描述)、SEQ ID NO: 133 (如針對抗體MB12描述)及SEQ ID NO: 135 (如針對抗體MD1描述)。

許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 129相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 143 (如針對抗體MSH1描述)、SEQ ID NO:

130 (如針對抗體MB1描述)、SEQ ID NO: 131 (如針對抗體MB3描述)、SEQ ID NO: 132 (如針對抗體MB10描述)、SEQ ID NO: 27 (如針對抗體D6描述)、SEQ ID NO: 133 (如針對抗體MB12描述)及SEQ ID NO: 135 (如針對抗體MD1描述)。

許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 133相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 142 (如針對抗體MSC8描述)、SEQ ID NO: 130 (如針對抗體MB1描述)、SEQ ID NO: 131 (如針對抗體MB3描述)、SEQ ID NO: 132 (如針對抗體MB10描述)、SEQ ID NO: 27 (如針對抗體D6描述)、SEQ ID NO: 129 (如針對抗體MA8描述)及SEQ ID NO: 135 (如針對抗體MD1描述)。

許多重鏈可變域具有與SEQ ID NO: 135相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 142 (如針對抗體MSC8描述)、SEQ ID NO: 130 (如針對抗體MB1描述)、SEQ ID NO: 131 (如針對抗體MB3描述)、SEQ ID NO: 132 (如針對抗體MB10描述)、SEQ ID NO: 27 (如針對抗體D6描述)及SEQ ID NO: 133 (如針對抗體MB12描述)。

SEQ ID NO 28作為輕鏈可變域包括於許多抗體中，該等抗體包括如表5中描述之D6、MA8、MB1、MB3、MB10、MB12、MC8、MD1、MD4、MSA11、MSB7、MSD2、MSE3、MSE5、MSC8及MSH1。許多輕鏈可變域具有與SEQ ID NO: 28相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 62 (如針對抗體H4描述)、SEQ ID NO: 90 (如針對抗體C3sh1C2描述)及SEQ ID NO: 84 (如針對抗體C3sh1B6描述)。

許多輕鏈可變域具有與SEQ ID NO:22相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 118 (如針對抗體C3sh1G2描述)及SEQ ID NO: 14 (如針對抗體C2描述)。

許多輕鏈可變域具有與SEQ ID NO: 128相同至少95%之胺基酸序

列，其等包括SEQ ID NO: 50 (如針對抗體G2描述)及SEQ ID NO: 126 (如針對抗體C3sh1H10描述)。

許多輕鏈可變域具有與SEQ ID NO: 126相同至少95%之胺基酸序列，其等包括SEQ ID NO: 50 (如針對抗體G2描述)、SEQ ID NO: 128 (如針對抗體C3sh1H4描述)、SEQ ID NO: 40 (如針對抗體E7描述)及SEQ ID NO: 98 (如針對抗體C3sh1D6描述)。

抗原結合蛋白(例如，抗體、抗體片段、抗體衍生物、抗體突變蛋白及抗體變異體)係結合至CD137之多肽。

可藉由習知技術產生本發明之抗原結合蛋白之抗原結合片段。此類片段之實例包括(但不限於) Fab及F(ab')<sub>2</sub>片段。

可藉由經由胺基酸橋(短肽連接子)連接重鏈及輕鏈可變域(Fv區)片段以產生單多肽鏈而形成單鏈抗體。已藉由將編碼肽連接子之DNA融合於編碼兩個可變域多肽(VL及VH)之DNA之間製造此類單鏈Fv(scFv)。所得之多肽可自身來回折疊以形成抗原結合單體或其等可形成多聚體(例如，二聚體、三聚體或四聚體)，此取決於兩個可變域之間之可撓性連接子之長度(Kortt等人，1997, Prot. Eng. 10:423；Kortt等人，2001, Biomol. Eng. 18:95-108)。藉由組合包含不同VL及VH之多肽可形成結合至不同抗原決定基之多聚體scFv (Kriangkum等人，2001, Biomol. Eng. 18:31-40)。針對單鏈抗體之產生所開發之技術包括彼等描述於美國專利案4,946,778；Bird, 1988, Science 242:423；Huston等人，1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879；Ward等人，1989, Nature 334:544，de Graaf等人，2002, Methods Mol. Biol. 178:379-87中者。

在某些實施例中，本發明提供具有來自重鏈之可變域區及來自輕鏈之可變域區之Fab完全人類抗體片段，其中該重鏈可變域序列與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相

同至少97%、相同至少98%或相同至少99%：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142、SEQ ID NO. 143及其組合，且具有與由以下組成之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID

NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 128及其組合。較佳地，該完全人類抗體Fab片段具有重鏈可變域區及輕鏈可變域區兩者，其中該抗體具有選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO.

43/SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO.  
 47/SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO.  
 51/SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO.  
 55/SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO.  
 59/SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO.  
 63/SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO.  
 67/SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO.  
 71/SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO.  
 75/SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO.  
 79/SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO.  
 83/SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO.  
 87/SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO.  
 91/SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO.  
 95/SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO.  
 99/SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO.  
 103/SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO.  
 107/SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO.  
 111/SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO.  
 115/SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO.  
 119/SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO.  
 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO.  
 127/SEQ ID NO. 128、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO.  
 130/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO.  
 132/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO.  
 134/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO.  
 136/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO.

138/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28及其組合。

在一個實施例中，本發明提供具有來自重鏈之可變域區及來自輕鏈之可變域區及連接該重鏈與該輕鏈可變域區之肽連接子之單鏈人類抗體，其中該重鏈可變域序列與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ

ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142、SEQ ID NO. 143及其組合，且具有與由以下組成之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 128及其組合。較佳地，該完全人類單鏈抗體具有重鏈可變域區及輕鏈可變域區兩者，其中該單鏈完全人類抗體具有選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO.

17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO.  
21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO.  
25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO.  
29/SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO.  
33/SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO.  
37/SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO.  
41/SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO.  
45/SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO.  
49/SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO.  
53/SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO.  
57/SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO.  
61/SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO.  
65/SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO.  
69/SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO.  
73/SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO.  
77/SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO.  
81/SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO.  
85/SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO.  
89/SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO.  
93/SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO.  
97/SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO.  
101/SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO.  
105/SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO.  
109/SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO.  
113/SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO.  
117/SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO.

121/SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28及其組合。

已知用於自受關注之抗體衍生不同亞類或同型物抗體(即，亞類交換(subclass switching))之技術。因此，例如，IgG抗體可衍生自IgM抗體且反之亦然。此類技術容許製造具有給定抗體(親代抗體)之抗原結合性質，亦顯示與不同於親代抗體之抗體同型物或亞類之抗體同型物或亞類相關聯之生物性質之新穎抗體。可採用重組體DNA技術。在此類程序中可採用編碼特定抗體多肽之選殖DNA，例如，編碼所需同型物之抗體之恆定域之DNA (Lantto等人，2002, *Methods Mol. Biol.* 178:303-16)。此外，若需要IgG4，則亦需要於鉸鏈區中引入點突變(CPSC->CPPC) (Bloom等人，1997, *Protein Science* 6:407)以減輕形成可導致IgG4抗體中異質性之H鏈內雙硫鍵之趨勢。因此，在一個實施例中，本發明之抗體係人類IgG1抗體。因此，在一個實施例中，本發明之抗體係人類IgG4抗體。

本發明提供許多抗體，該等抗體之結構特徵在於其等可變域區之胺基酸序列。然而，該等胺基酸序列可經受一些改變同時保留其等高度結合至其等特異性目標之程度。更具體言之，可變域區中之許多胺基酸可憑藉保守取代而改變且可預測所得抗體之結合特性將不同於

野生型抗體序列之結合特性。抗體可變域中之許多胺基酸非直接與抗原相互作用或影響抗原結合且對判定抗體結構非至關重要。例如，本文揭示之任何抗體中之經預測之非必需胺基酸殘基較佳經來自相同類之另一胺基酸殘基置換。此項技術中熟知識別不消除抗原結合之胺基酸保守取代之方法(參見，例如，Brummell等人，*Biochem.* 32: 1180-1187 (1993)；Kobayashi等人，*Protein Eng.* 12(10):879-884 (1999)；及Burks等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417 (1997))。Near等人，*Mol. Immunol.* 30:369-377, 1993闡述透過定點突變影響或不影響結合之方法。Near等人僅突變其等認為具有改變抗原結合之高可能性之殘基。大多數對結合親和力有適度或不利影響(Near等人，表3)並結合至地谷新(digoxin)之不同形式(Near等人，表2)。因此，在某些實施例中，本發明亦包括具有與彼等本文揭示之序列至少95%一致性、至少96%一致性、至少97%一致性、至少98%一致性或至少99%一致性之可變序列。

在某些實施例中，本文提供之抗體或其抗原結合片段具有 $1 \times 10^{-6}$  M或更小； $5 \times 10^{-7}$  M或更小； $1 \times 10^{-7}$  M或更小； $5 \times 10^{-8}$  M或更小； $1 \times 10^{-8}$  M或更小； $5 \times 10^{-9}$  M或更小或 $1 \times 10^{-9}$  M或更小之解離常數( $K_d$ )。在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段具有自 $1 \times 10^{-7}$  M至 $1 \times 10^{-10}$  M之 $K_d$ 。在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段具有自 $1 \times 10^{-8}$  M至 $1 \times 10^{-10}$  M之 $K_d$ 。

一般技術者將瞭解已知用於測定抗體或其片段之 $K_d$ 之標準方法。例如，在一個實施例中，藉由放射性標記抗原結合分析(RIA)量測 $K_d$ 。在一個實施例中，用受關注抗體之Fab變體及其抗原進行RIA。例如，在滴定系列之未經標記之抗原之存在下，將Fab與最小濃度之經( $^{125}$ I)標記之抗原平衡化，然後用經抗Fab抗體塗覆之板捕獲經結合之抗原以量測Fab針對抗原之溶液結合親和力(參見，例如，

Chen等人，J. Mol. Biol. 293:865-881(1999))。

根據另一實施例，使用BIAcore表面電漿子共振分析量測K<sub>d</sub>。如本文使用，術語「表面電漿子共振」係指容許藉由偵測生物感測器基質中之蛋白濃度之改變(例如使用BIAcore™系統(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ))以分析即時相互作用之光學現象。

在特定之實施例中，本發明之抗原結合蛋白針對CD137具有至少10<sup>6</sup>之結合親和力(K<sub>a</sub>)。在其他實施例中，該等抗原結合蛋白顯示至少10<sup>7</sup>、至少10<sup>8</sup>、至少10<sup>9</sup>或至少10<sup>10</sup>之K<sub>a</sub>。在另一實施例中，該等抗原結合蛋白顯示與本文於實例中描述之抗體之K<sub>a</sub>大體上相同之K<sub>a</sub>。

在另一實施例中，本發明提供具有自CD137中解離之低解離速率之抗原結合蛋白。在一個實施例中，該抗原結合蛋白具有1 X 10<sup>-4</sup>至<sup>-1</sup>或更低之K<sub>off</sub>。在另一實施例中，該K<sub>off</sub>係5 X 10<sup>-5</sup>至<sup>-1</sup>或更低。在另一實施例中，該K<sub>off</sub>與本文描述之抗體之K<sub>off</sub>大體上相同。在另一實施例中，該抗原結合蛋白以與本文描述之抗體之K<sub>off</sub>大體上相同之K<sub>off</sub>結合至CD137。

在另一態樣中，本發明提供結合至細胞表面上表現之CD137且(當如此結合時)抑制細胞中CD137傳訊活性而不引起細胞表面上之CD137量顯著減少之抗原結合蛋白。可使用用於測定或評估細胞表面上及/或細胞內部之CD137量之任何方法。在其他實施例中，抗原結合蛋白結合至表現CD137之細胞引起小於約75%、50%、40%、30%、20%、15%、10%、5%、1%或0.1%之細胞-表面CD137內化。

在另一態樣中，本發明提供具有活體外或活體內(例如，當向人類個體投與時)至少一天之半衰期之抗原結合蛋白。在一個實施例中，該抗原結合蛋白具有至少三天之半衰期。在另一實施例中，該抗原結合蛋白具有四天或更長之半衰期。在另一實施例中，該抗原結合

蛋白具有八天或更長之半衰期。在另一實施例中，該抗原結合蛋白經衍生或修飾使得其相較於未經衍生或未經修飾之抗原結合蛋白具有更長半衰期。在另一實施例中，該抗原結合蛋白含有一或多個點突變以增加血清半衰期，諸如描述於以引用之方式併入本文中之WO00/09560中。

本發明進一步提供多特異性抗原結合蛋白，例如，雙特異性抗原結合蛋白，例如，經由兩種不同抗原結合位點或區結合至CD137之兩種不同抗原決定基或結合至CD137之抗原決定基及另一分子之抗原決定基之抗原結合蛋白。此外，如本文揭示之雙特異性抗原結合蛋白可包含來自本文描述之抗體中之一者之CD137結合位點及來自本文描述之抗體中之另一者之第二CD137結合區，包括彼等本文參考其他公開案描述者。或者，雙特異性抗原結合蛋白可包含來自本文描述之抗體中之一者之抗原結合位點及來自此項技術中已知的另一CD137抗體或來自藉由已知方法或本文描述之方法製得之抗體之第二抗原結合位點。

此項技術中已知製造雙特異性抗體之許多方法。此類方法包括使用如由Milstein等人，1983, *Nature* 305:537描述之混合物-融合瘤及抗體片段之化學偶合(Brennan等人，1985, *Science* 229:81；Glennie等人，1987, *J. Immunol.* 139:2367；美國專利案6,010,902)。此外，可經由重組體方法產生雙特異性抗體，例如藉由使用白胺酸拉鍊部分(即，來自*Fos*及*Jun*蛋白，其等優先形成異二聚體；Kostelny等人，1992, *J. Immunol.* 148:1547)或如美國專利案5,582,996中描述之其他鎖匙相互作用域結構。額外之有用技術包括彼等描述於美國專利案5,959,083及5,807,706中者。

在另一態樣中，該抗原結合蛋白包含抗體之衍生物。經衍生之抗體可包含賦予該抗體所需性質(諸如在特定用途中增加之半衰期)之

任何分子或物質。經衍生之抗體可包含(例如)可偵測(或標記)之部分(例如，放射性、比色性、抗原性或酶促性分子)、可偵測之珠(諸如磁性或電子緻密性(例如，金)珠)或結合至另一分子之分子(例如，生物素或鏈霉親和素)、治療或診斷部分(例如，放射性、細胞毒性或醫藥活性部分)或針對特定用途(例如，向諸如人類個體之個體投與時或其他活體內或活體外用途)增加抗體之適用性之分子。可用以衍生抗體之分子之實例包括白蛋白(例如，人類血清白蛋白)及聚乙二醇(PEG)。可使用此項技術中熟知之技術製造抗體之白蛋白連接及聚乙二醇化之衍生物。在一個實施例中，該抗體係共軛或以其他方式連接至甲狀腺素運載蛋白(TTR)或TTR變異體。該TTR或TTR變異體可經(例如)選自由以下組成之群之化學物質化學修飾：聚葡萄糖、聚(正乙烷基吡咯啉酮)、聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇及聚乙烯醇。

含有一或多個抗原結合蛋白之寡聚物可用作CD137拮抗劑。寡聚物可呈共價連接或非共價連接之二聚體、三聚體或更高寡聚物之形式。預期使用包含兩個或更多個抗原結合蛋白之寡聚物，一項實例係同源二聚體。其他寡聚物包括異二聚體、同源三聚體、異三聚體、同源四聚體、異四聚體等。

一項實施例關於包含經由在融合至抗原結合蛋白之肽部分間之共價或非共價相互作用連接之多個抗原結合蛋白之寡聚物。此類肽可為肽連接子(間隔基團)或具有促進寡聚之性質之肽。如下文中將更詳細地描述，白胺酸拉鍊及衍生自抗體之某些多肽尤其為可促進與其結合之抗原結合蛋白之寡聚之肽。

在特定實施例中，該等寡聚物包含兩個至四個抗原結合蛋白。該寡聚物之抗原結合蛋白可呈任何形式，諸如上文描述之形式中之任何一者(例如，變異體或片段)。較佳地，該等寡聚物包含具有CD137

結合活性之抗原結合蛋白。

在一個實施例中，使用衍生自免疫球蛋白之多肽製造寡聚物。包含融合至抗體衍生之多肽之各種部分(包括Fc域)之某些異源性多肽之融合蛋白之製法已(例如)由Ashkenazi等人，1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10535；Byrn等人，1990, *Nature* 344:677；及Hollenbaugh等人，1992「Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins」於*Current Protocols in Immunology*，增刊4，第10.19.1至10.19.11頁中描述。

一項實施例關於包含兩個藉由將抗CD137抗體之CD137結合片段融合至抗體之Fc區產生之融合蛋白之二聚體。該二聚體可藉由(例如)將編碼該融合蛋白之基因融合物插入適當之表現載體中，於經重組體表現載體轉形之宿主細胞中表現該基因融合物，及待經表現之融合蛋白組裝大量類抗體分子，因此於Fc部分間形成鏈間雙硫鍵以產生二聚體來製造。

用於製造寡聚抗原結合蛋白之另一方法涉及使用白胺酸拉鍊。白胺酸拉鍊域係促進其中發現其等之蛋白之寡聚之肽。最初白胺酸拉鍊識別於若干DNA結合蛋白中(Landschulz等人，1988, *Science* 240:1759)且現已發現於各種不同蛋白中。已知的白胺酸拉鍊中係天然生成之肽及其二聚或三聚之衍生物。適用於產生可溶性寡聚蛋白之白胺酸拉鍊域之實例描述於WO 94/10308中，及衍生自肺表面活性物質蛋白D (SPD)之白胺酸拉鍊描述於Hoppe等人，1994, *FEBS Letters* 344:191中。使用經修飾之白胺酸拉鍊容許與其融合之異源性蛋白之穩定三聚描述於Fanslow等人，1994, *Semin. Immunol.* 6:267-78中。在一種方法中，包含抗CD137抗體片段或融合至白胺酸拉鍊肽之衍生物之重組體融合蛋白表現於合適之宿主細胞中，且自培養物上清液回收形成之可溶性寡聚抗CD137抗體片段或衍生物。

針對CD137之抗原結合蛋白可用於例如活體外或活體內偵測CD137多肽之存在之分析中。該等抗原結合蛋白亦可用於藉由免疫親和力層析術用於純化CD137蛋白中。此類充當CD137促效劑之抗原結合蛋白可用於治療任何CD137誘發之病症，包括(但不限於)各種癌症。

抗原結合蛋白可用於活體外程序中，或活體內投與以增強CD137誘發之生物活性。因此可治療該等(直接或間接)受益於CD137之活化之疾病(本文提供其實例)。在一個實施例中，本發明提供一種治療方法，其包括以有效增加CD137誘發之生物活性之量向有此需要之哺乳動物活體內投與CD137活化之抗原結合蛋白。

在本發明之某些實施例中，抗原結合蛋白包括增強CD137之生物活性之完全人類單株抗體。

可藉由許多習知技術中之任何一者製造抗原結合蛋白(包括本文描述之抗體及抗體片段)。例如，其等可使用此項技術中已知的任何技術自天然表現其等之細胞純化(例如，抗體可純化自產生其之融合瘤)，或於重組體表現系統中產生。參見，例如，Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Kennet等人(編), Plenum Press, New York (1980)；及Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow及Land (編), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1988)。

可使用此項技術中已知的任何表現系統以製造該等重組體多肽，其等包括本發明之本文描述之抗體及抗體片段。一般言之，以包含編碼所需多肽之DNA之重組體表現載體轉形宿主細胞。在可採用之宿主細胞中，其等係原核生物、酵母或高等真核細胞。原核生物包括革蘭氏陰性或革蘭氏陽性有機體，例如大腸桿菌或桿菌。高等真核細胞包括昆蟲細胞及已建立之哺乳動物起源之細胞系。合適之哺乳動物

宿主細胞系之實例包括猴腎細胞之COS-7系(ATCC CRL 1651) (Gluzman等人, 1981, *Cell* 23:175)、L細胞、293細胞、C127細胞、3T3細胞(ATCC CCL 163)、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、海拉細胞、BHK (ATCC CRL 10)細胞系及衍生自如由McMahan等人, 1991, *EMBO J.* 10: 2821描述之非洲綠猴腎細胞系CV1之CV1/EBNA細胞系(ATCC CCL 70)。適合與細菌、真菌、酵母及哺乳動物細胞宿主一起使用之選殖及表現載體由Pouwels等人(*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, Elsevier, N.Y., 1985)描述。

可在促進多肽之表現之條件下培養經轉形之細胞且藉由習知的蛋白純化程序回收該多肽。一種此種純化程序包括使用親和力層析術, 例如, 在具有結合CD137之所有或部分(例如, 細胞外域)之基質上。本文預期使用之多肽包括大體上不含污染性內源性材料之大體上同源性重組體哺乳動物抗CD137抗體多肽。

可藉由許多已知技術中之任何一者製造抗原結合蛋白並針對所需性質進行篩選。某些技術涉及分離編碼受關注之抗原結合蛋白(例如, 抗CD137抗體)之多肽鏈(或其部分)之核酸, 及通過重組體DNA技術操作該核酸。例如, 該核酸可融合至受關注之另一核酸或經改變(例如, 藉由突變或其他習知技術)以添加、刪除或取代一或多個胺基酸殘基。

可使用此項技術中已知的任何標準方法製造本發明之多肽。在一個實例中, 該等多肽藉由重組體DNA方法藉由將編碼該等多肽之核酸序列(例如, cDNA)插入重組體表現載體中並在促進表現之條件下表現該DNA序列來製造。

編碼本文揭示之各種多肽中之任何一者之核酸可以化學方式合成。可選擇密碼子用法以便於改善細胞中之表現。此種密碼子用法將取決於所選細胞類型。已針對大腸桿菌及其他細菌及哺乳動物細胞、

植物細胞。酵母細胞及昆蟲細胞開發特殊之密碼子用法模式。參見例如：Mayfield等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003 100(2):438-42；Sinclair等人，*Protein Expr. Purif.* 2002 (1):96-105；Connell N D. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2001 12(5):446-9；Makrides等人，*Microbiol. Rev.* 1996 60(3):512-38；及Sharp等人，*Yeast*. 1991 7(7):657-78。

用於核酸操作之一般技術描述於(例如)Sambrook等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*，第1至3卷，Cold Spring Harbor Laboratory Press，第2版，1989或F. Ausubel等人，*Current Protocols in Molecular Biology* (Green Publishing and Wiley-Interscience: New York, 1987)及定期之最新資料，以引用之方式併入本文中。編碼該多肽之DNA可操作地連接至合適之衍生自哺乳動物、病毒或昆蟲基因之轉錄或轉譯調節元件。此類調節元件包括轉錄啟動子、控制轉錄之可選操縱子序列、編碼合適之mRNA核糖體結合位點之序列及控制轉錄及轉譯之終止之序列。於宿主中複製之能力通常由複製之起源賦予，且額外併入促進轉形體之識別之選擇基因。

該重組體DNA亦可包括可用於純化蛋白之任何類型之蛋白標籤序列。蛋白標籤之實例包括(但不限於)組胺酸標籤、FLAG標籤、myc標籤、HA標籤或GST標籤。適合與細菌、真菌、酵母及哺乳動物細胞宿主一起使用之選殖及表現載體可參見*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, (Elsevier, N.Y., 1985)。

使用適用於宿主細胞之方法將表現構築體引入宿主細胞中。此項技術中已知用於將核酸引入宿主細胞中之各種方法，包括(但不限於)電穿孔；採用氯化鈣、氯化銣、磷酸鈣、DEAE-聚葡萄糖或其他物質進行之轉染；微彈轟擊(microprojectile bombardment)；脂質體轉染；及感染(其中載體係感染劑)。合適之宿主細胞包括原核生物、酵母、哺乳動物細胞或細菌細胞。

合適之細菌包括革蘭氏陰性或革蘭氏陽性有機體，例如，大腸桿菌或桿菌。亦可使用酵母(較佳來自酵母菌屬(*Saccharomyces*)物種，諸如釀酒酵母菌(*S. cerevisiae*))以產生多肽。亦可使用各種哺乳動物或昆蟲細胞培養系統以表現重組體蛋白。用於在昆蟲細胞中產生異源性蛋白之桿狀病毒(*Baculovirus*)系統回顧 Luckow 及 Summers, (*Bio/Technology*, 6:47, 1988)。合適之哺乳動物宿主細胞系之實例包括內皮細胞、COS-7猴腎細胞、CV-1、L細胞、C127、3T3、中國倉鼠卵巢(CHO)、人類胚胎腎細胞、HeLa、293、293T及BHK細胞系。藉由培養合適之宿主/載體系統以表現重組體蛋白來製造經純化之多肽。就許多應用而言，許多本文揭示之多肽之小尺寸將於大腸桿菌中之表現成為用於表現之較佳方法。該蛋白然後純化自培養基或細胞萃取物。

亦使用細胞轉譯系統產生本文揭示之蛋白。出於此類目的，必須修飾編碼多肽之核酸以容許活體外轉錄以產生mRNA並容許該mRNA於所用之特定無細胞系統(真核，諸如無哺乳動物或酵母細胞之轉譯系統；或原核，諸如無細菌細胞之轉譯系統)中無細胞轉譯。亦可藉由化學合成(例如，藉由描述於Solid Phase Peptide Synthesis，第2版，1984, The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.中之方法)產生CD137結合多肽。亦可藉由化學合成產生該蛋白之修飾物。

可藉由蛋白化學領域中通常已知的蛋白分離/純化方法純化本發明之多肽。非限制性實例包括萃取、重結晶、鹽析(例如，用硫酸銨或硫酸鈉)、離心、透析、超過濾、吸附層析術、離子交換層析術、疏水性層析術、正相層析術、逆相層析術、凝膠過濾、凝膠滲透層析術、親和力層析術、電泳、對流分佈或此等方法之任何組合。純化後，多肽可交換至不同緩衝液中及/或藉由此項技術中已知的各種方法中之任何一者濃縮，該等方法包括(但不限於)過濾及透析。

經純化之多肽較佳至少85%純，更佳至少95%純，及最佳至少98%純。不論純度之精確數值，多肽純至足以用作醫藥產品即可。

在某些實施例中，本發明提供結合至CD137之單株抗體。可使用此項技術中已知的任何技術產生單株抗體，例如，藉由使免疫計劃完成後獲得自轉基因動物之脾細胞永生化。可使用此項技術中已知的任何技術使脾細胞永生化，例如，藉由將其等與骨髓癌細胞融合在一起以產生融合瘤。用於產生融合瘤之融合過程中之骨髓癌細胞較佳係非抗體產生，具有高融合效率及使得其等無法在某些支撐僅所需融合細胞(融合瘤)生長之選擇性培養基中生長之酶缺陷。用於小鼠融合中之合適之細胞系之實例包括Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8.653、NS1/1.Ag 4 1、Sp210-Ag14、FO、NSO/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG 1.7及S194/5XX0 Bul；用於大鼠融合中之細胞系之實例包括R210.RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983F及48210。針對細胞融合有用之其他細胞系係U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2及UC729-6。

藉由一般技術者遵循本說明書之教義並使用此項技術中已知的技術可易於製造抗體之片段或類似物。較佳之片段或類似物之胺基端及羧基端發生於功能域之邊界附近。可藉由將核苷酸及/或胺基酸序列資料與公共或私有序列資料庫比較而識別結構及功能域。可使用電腦化比較方法以識別已知結構及/或功能之其他蛋白中之序列模體或經預測之蛋白結構域。已知用以識別折疊成已知三維結構之蛋白序列之方法。參見Bowie等人，1991, Science 253:164。

### 多肽之轉譯後修飾

在某些實施例中，本發明之結合多肽可進一步包含轉譯後修飾。例示性轉譯後蛋白修飾包括磷酸化、乙醯化、甲基化、ADP核糖基化、泛素化、醯化、羰基化、類泛素化修飾(sumoylation)、生物素化或添加多肽側鏈或疏水基。因此，經修飾之可溶多肽可含有非胺基

酸元素，諸如脂質、多醣或單醣及磷酸鹽。醣化之較佳形式係唾液酸化，其使一或多個唾液酸部分共軛至多肽。唾液酸部分改善蛋白質之溶解度及血清半衰期，同時亦減小可能之免疫原性。參見Raju等人，*Biochemistry*. 2001 31; 40(30):8868-76。

在一個實施例中，標的可溶多肽之經修飾形式包含將標的可溶多肽連接至非蛋白聚合物。在一個實施例中，該聚合物係聚乙二醇（「PEG」）、聚丙二醇或聚環氧烷，以如美國專利案4,640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192或4,179,337中闡述之方式。

PEG係水溶性聚合物，其為市售或可藉由乙二醇之開環聚合根據此項技術中熟知之方法製得(Sandler及Karo, *Polymer Synthesis*, Academic Press, New York, 第3卷, 第138至161頁)。廣泛使用術語「PEG」以涵蓋任何聚乙二醇分子，不考慮PEG之尺寸或末端處之修飾，且可由下式表示： $X-O(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$  (1)，其中n係20至2300及X係H或末端修飾，例如， $C_{1-4}$ 烷基。在一個實施例中，本發明之PEG之一端以羥基或甲氧基終止，即X係H或 $CH_3$ （「甲氧基PEG」）。PEG可含有其他化學基團，其等係結合反應所必需；其等由分子之化學合成產生；或其等係用於分子之部分之最佳化距離之間隔基團。另外，此種PEG可由一或多個連接在一起之PEG側鏈組成。具有多於一個PEG鏈之PEG稱為多臂或分支PEG。分支PEG可(例如)藉由向各種多元醇(包括甘油、季戊四醇及山梨糖醇)中添加聚環氧乙烷來製備。例如，四臂分支PEG可製備自季戊四醇及環氧乙烷。分支PEG描述於(例如) EP-A 0 473 084及美國專利案5,932,462中。PEG之一種形式包括經由離胺酸之一級胺基連接之兩個PEG側鏈(PEG2)(Monfardini等人，*Bioconjugate Chem.* 6 (1995) 62-69)。

相對於未經修飾之結合多肽之廓清率，經PEG修飾之多肽之血清

廓清率可減小約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或甚至90%。經PEG修飾之多肽可具有相對於未經修飾之蛋白之半衰期而增強之半衰期( $t_{1/2}$ )。相對於未經修飾之結合多肽之半衰期，PEG結合多肽之半衰期可增強至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%或500%或甚至1000%。在一些實施例中，活體外測定該蛋白半衰期，諸如於緩衝生理鹽水溶液中或於血清中測定。在其他實施例中，該蛋白半衰期係活體內半衰期，諸如該蛋白於動物之血清或其他體液中之半衰期。

### 治療方法、調配物及投與模式

本發明進一步提供用於治療需刺激免疫反應之疾病之方法，該方法包括投與抗CD137多肽。本文揭示之抗體中之任何一者可用於此類方法中。例如，可使用選自由以下組成之群之抗CD137多肽進行該等方法：以至少 $10^{-6}$ M之結合親和力結合至CD137抗原決定基之IgG類之完全人類抗體；具有來自重鏈之可變域區及來自輕鏈之可變域區之Fab完全人類抗體片段；具有來自重鏈之可變域區及來自輕鏈之可變域區及連接該重鏈與輕鏈可變域區之肽連接子之單鏈人類抗體，其等包括描述於SEQ ID No. 1-143 (表5)中之重鏈及輕鏈可變區(及在該等序列內之CDR)。

例如，在一個實施例中，本文揭示之方法包括使用具有與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之重鏈可變域序列之完全人類抗體：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、

SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、  
 SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、  
 SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、  
 SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、  
 SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、  
 SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、  
 SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、  
 SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、  
 SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、  
 SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO.  
 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID  
 NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ  
 ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、  
 SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO.  
 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID  
 NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ  
 ID NO. 142及SEQ ID NO. 143，且包括使用具有與選自由以下組成之  
 群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同  
 至少98%或相同至少99%之輕鏈可變域序列之完全人類抗體：SEQ ID  
 NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO.  
 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO.  
 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO.  
 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO.  
 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO.  
 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO.  
 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO.

58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126及SEQ ID NO. 128。

在一個實施例中，本文描述之方法包括使用具有與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之重鏈可變域序列之完全人類Fab抗體片段：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO.

101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142及SEQ ID NO. 143，且包括使用具有與由以下組成之胺基酸序列至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之輕鏈可變域序列之完全人類Fab抗體片段：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126及SEQ ID NO.

128。

在一個實施例中，本文描述之方法包括使用具有與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%或相同至少99%之重鏈可變域序列之單鏈人類抗體：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142及SEQ ID NO. 143，且包括使用具有與由以下組成之胺基酸序列相同至少95%、相同至少96%、相同至少97%、相同至少98%

S

或相同至少99%之輕鏈可變域序列之單鏈人類抗體：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126及SEQ ID NO. 128。

在一個實施例中，該完全人類抗體具有重鏈及輕鏈兩者，其中該抗體具有選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO.

30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO.  
 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO.  
 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO.  
 42、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO.  
 46、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO.  
 50、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO.  
 54、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO.  
 58、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO.  
 62、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO.  
 66、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO.  
 70、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO.  
 74、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO.  
 78、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO.  
 82、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO.  
 86、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO.  
 90、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO.  
 94、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO.  
 98、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO.  
 102、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO.  
 106、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO.  
 110、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO.  
 114、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO.  
 118、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO.  
 122、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO.  
 126、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO.  
 28、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO.

28、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO.  
28、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO.  
28、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO.  
28、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO.  
28、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO.  
28、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28及SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO.  
28。

在一個實施例中，該完全人類抗體Fab片段具有重鏈可變域區及輕鏈可變域區兩者，其中該抗體具有選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO.

69/SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28及SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28。

在一個實施例中，該完全人類單鏈抗體具有重鏈可變域區及輕鏈可變域區兩者，其中該單鏈完全人類抗體具有選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO.

3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ  
ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID  
NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO.  
16、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO.  
20、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO.  
24、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO.  
28、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO.  
32、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO.  
36、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO.  
40、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO.  
44、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO.  
48、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO.  
52、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO.  
56、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO.  
60、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO.  
64、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO.  
68、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO.  
72、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO.  
76、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO.  
80、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO.  
84、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO.  
88、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO.  
92、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO.  
96、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO.  
100、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO.  
104、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO.

108、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28及SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28。

在一個實施例中，本發明之抗CD137抗體及抗體片段用以治療選自由癌症、自體免疫疾病及病毒感染組成之群之疾病。

由於CD137傳訊於促進T細胞及NK細胞增殖、IFN- $\gamma$ 分泌及延長CD8+ T細胞存活中之作用，因此CD137接合可提供一種吸引人之癌症免疫療法之策略。抗CD137抗體具有可變之抗腫瘤療效，取決於實驗腫瘤之免疫原性及腫瘤生長之解剖位點。使用促效劑抗CD137 mAb治療引起小鼠中已完全確立(well-established)之大腫瘤，包括Ag104A肉瘤、P815肥大細胞瘤、EL4E7淋巴瘤及B10.2纖維肉瘤消退。此治療亦在已確立之顱內腫瘤(包括MCA肉瘤及GL261神經膠質瘤)而不在已確立之皮下及肺腫瘤產生全身性抗腫瘤效應。

總而言之，CD137刺激導致新啟發(primed)之CD8+ T細胞之增強擴增、存活及效應功能，部分直接作用於此等細胞。CD4+及CD8+ T細胞均已顯示對於CD137刺激反應，然而似乎CD8+細胞中之T細胞功

能之增強更大(W. Shuford等人, J. Exp. Med., 186(1):47-55 (1997); I. Gramaglia等人, Eur. J. Immunol., 30(2):392-402 (2000); C. Takahashi等人, J. Immunol., 162:5037 (1999))。基於CD137刺激於CD8+ T細胞功能及存活中之關鍵作用, CD137/CD137L系統之操作提供一種用於治療腫瘤及病毒病原體之方法。因此, 在一個實施例中, 本發明之抗CD137促效劑抗體(例如述於表5中者)可用於治療患有癌症(包括例如卵巢癌、結腸直腸癌(例如結腸直腸腺癌)、黑色素瘤、肝細胞癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、肺癌、非霍奇金氏淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma)及肝癌)之病患之方法中。

CD137似乎在CD8+ T細胞介導之抗病毒反應中發揮作用。CD137L缺陷小鼠在初次反應之晚期及缺陷二次反應中對流感病毒具有減小之CTL反應。淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎(lymphocytic choriomeningitis)病毒(LCMV)感染後亦減弱CD8+ T細胞反應及IFN- $\gamma$ 表現。用LCMV肽進行疫苗接種在抗LCMV感染之長期保護產生中功效受損。CD137缺陷小鼠顯示減弱之抗水泡性口炎病毒(VSV)之CTL活性。然而, 此等小鼠對病毒顯示正常體液免疫反應。

CD137刺激在缺乏CD28刺激下亦恢復CD8+ T細胞對免疫顯性流感抗原決定基之反應。藉由修飾CD137傳訊促進CD8+ T細胞反應可為一種改善抗病毒CD8+ T細胞反應之有用方法。

CD137/CD137L相互作用在調節活體內同種異體反應中發揮重要作用。抗CD137 mAb增強心臟同種異體移植物及MHC失配皮膚移植排斥, 顯著增加CD8+ T細胞之INF- $\gamma$ 產生及抗同種異體抗原之CTL活性。藉由抗CD137L mAb阻斷CD137/CD137L相互作用顯著抑制由CD8+引起而非CD4+ T細胞引起之腸同種異體移植物排斥。抗CD137 mAb促進CD8+及CD4+ T細胞兩者介導之移植物抗宿主疾病(GVHD)及宿主抗供體介導之移植物排斥可藉由使用抗CD137 mAb、CD137<sup>-/-</sup>供

體T細胞或CD137L-/-受體透過CD137/CD137L相互作用調節。阻斷CD137/CD137L相互作用可減少GVHD並預防CD8+T細胞介導之同種異體移植物排斥。就涉及CD4+及CD8+ T細胞兩者之同種異體移植物排斥而言，需同時阻斷CD137/CD137L及其他共刺激傳訊。

T細胞涉及許多自體免疫性疾病之發病機制。T細胞回應於其等同源性肽/MHC目標之活化需要在多個步驟中發生之藉由APC遞送之共刺激信號。習知共刺激阻斷係用於治療T細胞依賴性自體免疫疾病之受人矚目之治療方法。抗CD137 Mab可與可溶性受體或中和抗配體mAb阻斷若干共刺激途徑(諸如CD28/B7、CD40L/CD40及OX-40L/OX-40R)。然而，CD137之共刺激促效劑亦可預防涉及CD4+ T細胞之自體免疫疾病且對涉及CD4+ T細胞之自體免疫疾病具有療效。單一低劑量之促效性抗CD137 mAb治療預防EAE(用作人類多發性硬化症之鼠類模型之中樞神經系統之Th1細胞介導之髓鞘脫失疾病)之發展。自經抗4-1BB治療之小鼠中引流淋巴結細胞無法回應於活體外抗原刺激或無法將疾病轉移至RAG-1-缺陷受體小鼠中。當疾病發病後開始治療時，亦抑制早期EAE復發。促效性抗-4-1BB mAb治療首先增強T細胞活性，及然後促進此等經活化之CD4+ T細胞之廓清率，導致其等效應子功能之衰減。投與促效性抗CD137 mAb亦在涉及CD4+ T細胞及B細胞兩者之自發性全身性自體免疫疾病中顯示有前景之療效。MRL/lpr小鼠因*Fas*基因中之淋巴增生性(lpr)突變而自發發展淋巴結病及類似人類SLE之嚴重自體免疫疾病。使用抗CD137之短期治療阻斷MRL/lpr小鼠中之淋巴結病及自發性自體免疫疾病，最終導致其等存活延長。此治療方案當在小鼠已顯示臨床可偵測之自體免疫性疾病後開始時亦係有效的。抗CD137之療效藉由自體反應性B細胞、經活化之CD4+ T細胞及主要造成MRL/lpr小鼠中淋巴結病之異常CD4-CD8-B220+CD3+ T細胞之耗盡調節。在26至35週齡間給予易發狼瘡之

NZB×NZW F1雌性小鼠三次抗CD137 mAb注射逆轉急性疾病，阻斷慢性疾病並延長小鼠壽命。經治療之小鼠(無論其等年齡或疾病狀態)中之自體抗體產生被快速抑制而不誘發全身性免疫抑制或大規模淋巴細胞耗盡。在此模型中，經抗原啟發之CD4<sup>+</sup> T細胞或DC之過繼性轉移超越抗CD137介導之保護，此表明無反應性並非藉由活性抑制達成。然而，CD137活體內接合不會減輕所有自體免疫疾病。於胰β細胞中過表現膜結合之促效性抗CD137 scFv之轉基因非肥胖糖尿病(NOD)小鼠顯示增加之GAD特異性T細胞反應並比其等非轉基因同胎崽畜發展更嚴重之糖尿病，該糖尿病發病更早、糖尿病發展過程更快及死亡率更高。約在疾病發病時開始之抗CD137治療促進NOD小鼠中之疾病發病。因此，在一個實施例中，本發明之抗CD137促效劑抗體(例如，彼等描述於表5中者)可用於治療患有自體免疫疾病(包括(例如)多發性硬化症、風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡及重症肌無力)之病患之方法中。

本發明之特徵為用於治療或預防金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)感染之方法，其包括投與抗CD137多肽。用於投與之技術及劑量取決於特異性多肽之類型及治療之特定病症而變化，但熟習技工可輕易判斷該等技術及劑量。一般言之，監管機構要求調配欲用作治療劑之蛋白試劑以便於具有可接受之低含量熱原。因此，治療劑調配物通常與其他調配物的區別在於：其等大體上無熱原或至少含有不超過如由適當監管機構(例如，FDA)確定之可接受含量之熱原。

本發明之治療劑組合物可與醫藥上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑以單位劑型投與。作為非限制性實例，投與可為非經腸(例如，靜脈內、皮下)、經口或局部。另外，可採用任何使用編碼本發明之多肽之核酸之基因治療技術，諸如裸DNA遞送；重組體基因及載體；基於細胞之遞送，包括病患細胞之活體外操作及類似技術。

該組合物可呈用於經口投與之丸劑、錠劑、膠囊、液體或緩釋錠劑形式；或呈用於靜脈內、皮下或非經腸投與之液體形式；用於局部投與之凝膠、洗劑(lotion)、軟膏(ointment)、乳膏(cream)或聚合物或其他緩釋載體(sustained release vehicle)形式。

在某些實施例中，藉由吸入投與本文揭示之抗體，但全IgG抗體之氣霧化(aerosolization)可證實因其等分子尺寸(~150kDa)而具有限制性。為最大化利用市售氣霧化裝置，可能需要較小Fab片段。在此情況下，吾人可能亦需要自親代IgG分子中產生Fab片段。因此，吾人將使用基於酶之標準消化方法論進行初始研究以產生Fab片段，其特徵與全IgG分子對應。

此項技術中熟知之用於製造調配物之方法參見(例如)「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」(第20版，A. R. Gennaro A R.編，2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.)。用於非經腸投與之調配物可(例如)含有賦形劑、無菌水、鹽水、聚烷二醇(諸如聚乙二醇)、植物油或氫化萘。可使用生物相容性可生物降解之乳酸交酯聚合物、乳酸交酯/乙交酯共聚物或聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物以控制化合物之釋放。可使用奈米顆粒調配物(例如，可生物降解之奈米顆粒、固體脂質奈米顆粒、脂質體)以控制化合物之生物分佈。其他潛在有用非經腸遞送系統包括乙烯-乙酸乙酯共聚物顆粒、滲透泵、可植入之輸注系統及脂質體。調配物中之化合物之濃度取決於許多因素而變化，包括待投與之藥物之劑量及投與途徑。

該多肽可視需要呈醫藥上可接受之鹽的形式投與，諸如常用於醫藥工業中之非毒性酸加成鹽或金屬錯合物。酸加成鹽之實例包括有機酸，諸如乙酸、乳酸、撲酸、馬來酸、檸檬酸、蘋果酸、抗壞血酸、琥珀酸、苯甲酸、棕櫚酸、辛二酸、水楊酸、酒石酸、甲磺酸、

甲苯磺酸或三氟乙酸或類似物；聚合酸，諸如單寧酸、羧甲基纖維素或類似物；及無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸或類似物。金屬錯合物包括鋅、鐵及類似物。在一個實例中，在乙酸鈉之存在下調配該多肽以增加熱穩定性。

經口使用之調配物包括錠劑，其等含有呈混合物形式之該(等)活性成分及非毒性醫藥上可接受之賦形劑。此等賦形劑可為(例如)惰性稀釋劑或填充劑(例如，蔗糖及山梨糖醇)、潤滑劑、助流劑及抗黏合劑(例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸、矽石、氫化植物油或滑石)。

經口使用之調配物亦可呈可咀嚼之錠劑或呈硬質明膠膠囊(其中活性成分與惰性固體稀釋劑混合)或呈軟質明膠膠囊(其中活性成分與水或油媒介混合)提供。

治療有效劑量係指產生療效所投與之劑量。精確劑量將取決於待治療之疾病且其可由熟習此項技術者使用已知技術確定。一般言之，以約0.01  $\mu\text{g/kg}$ 至約50  $\text{mg/kg}$ 每日，較佳0.01  $\text{mg/kg}$ 至約30  $\text{mg/kg}$ 每日，最佳0.1  $\text{mg/kg}$ 至約20  $\text{mg/kg}$ 每日投與該多肽。該多肽可每日給予(例如，每日一次、每日兩次、每日三次或每日四次)或較佳較低頻率給予(例如，每週一次、每兩週一次、每三週一次、每月一次或每季一次)。另外，如此項技術中已知，可能需要針對年齡及體重、總體健康狀態、性別、飲食、投與時間、藥物相互作用及疾病嚴重性作出劑量調節且熟習此項技術者使用例行實驗將可確定。

如本文揭示之CD137結合多肽可單獨投與或與一或多種額外之療法(諸如化學療法、放射療法、免疫療法、外科手術干預或此等方法之任何組合)組合投與。如上文描述，長期治療在其他治療策略之內文中同樣可作為輔助治療。

在此類方法之某些實施例中，可共同(同時)或分多次(連續)投與

一或多種多肽治療劑。此外，多肽治療劑可與用於治療癌症或用於抑制血管生成之另一類型化合物共同投與。

在某些實施例中，可單獨使用本發明之標的抗CD137抗體劑。

在某些實施例中，該等結合多肽或其片段出於診斷目的可經標記或未經標記。通常，診斷分析需要偵測由結合多肽結合至CD137產生之錯合物之形成。與抗體類似，該等結合多肽或片段可直接經標記。可採用各種標記，包括(但不限於)放射性核素、螢光劑、酶、酶受質、酶輔因子、酶抑制劑及配體(例如，生物素、半抗原)。熟習技工已知各種適當之免疫分析(參見，例如，美國專利案3,817,827；3,850,752；3,901,654及4,098,876)。當未經標記時，該等結合多肽可用於分析諸如凝集分析中。未經標記之結合多肽亦可與另一(一或多種)合適之用於偵測結合多肽之試劑(諸如可與結合多肽抗體或其他合適之試劑反應之經標記之抗體(例如，經標記之蛋白A))組合使用。

在一個實施例中，本發明之結合多肽可用於酶免疫分析中，其中使該等標的多肽共軛至酶。當包含CD137蛋白之生物樣品與該等標的結合多肽組合時，該結合發生於該等結合多肽與該CD137蛋白之間。在一個實施例中，將含有表現CD137蛋白之細胞(例如，內皮細胞)之樣品與該等標的抗體組合，且該結合發生於該等結合多肽與攜載由結合多肽識別之CD137蛋白之細胞之間。可將此等結合細胞與未結合之試劑分離且可判定特異性結合至細胞之結合多肽-酶共軛物之存在，例如，藉由使該樣品與該酶之受質(其當與該酶作用時產生顏色或其他可偵測變化)接觸來判定。在另一實施例中，該等標的結合多肽可未經標記，且可添加識別標的結合多肽之第二經標記之多肽(例如，抗體)。

在某些態樣中，亦可製造用於偵測生物樣品中CD137蛋白之存在之套組。此類套組將包含結合至CD137蛋白或該受體之一部分之

CD137結合多肽及一或多種適用於偵測結合該多肽與該受體蛋白或其部分之間之錯合物之存在之輔助試劑。本發明之多肽組合物可呈凍乾形式單獨或與對其他抗原決定基具有特異性之額外抗體組合來提供。可經標記或未經標記之結合多肽及/或抗體可與輔助成分(例如，緩衝劑(諸如Tris、磷酸鹽及碳酸鹽)、穩定劑、賦形劑、生物滅除劑及/或惰性蛋白(例如，牛血清白蛋白)一起包含於該等套組中。例如，該等結合多肽及/或抗體可呈與輔助成分混合之凍乾混合物形式提供，或該等輔助成分可單獨提供以令使用者自行組合。通常此等輔助材料將基於活性結合多肽或抗體之量以小於約5重量%存在，及通常將基於多肽或抗體濃度以至少約0.001重量%之總量存在。在採用可結合至結合多肽之第二抗體之情況下，此種抗體可提供於該套組中，例如提供於單獨之小瓶或容器中。該第二抗體(若存在)通常經標記，且可以與上文描述之抗體調配物類似的方式調配。

使用標準一個字母或三個字母縮寫指示多肽序列。除非另有指示，否則各多肽序列左側具有胺基端及右側具有羧基端；各單股核酸序列及各雙股核酸序列之上股左側具有5'端及右側具有3'端。特定多肽序列亦可藉由闡述其與參考序列不同之程度而進行描述。

現已詳細描述本發明，藉由參考下列實例將更清晰瞭解本發明，該等實例僅出於闡述之目的而被包括且無意限制本發明。

### 實例1

針對治療特性(包括對CD137具有特異性且對CD137具有高度親和力(例如，至少 $10^{-6}$  M))識別並選擇對人類CD137具有特異性之人類抗體。經識別之抗體描述於表5中。

為證實促效性活性，評定抗CD137抗體(具體言之，D6、C3sh1G3、C7及C3sh1F10)介導共刺激活性之能力。將抗CD137抗體及抗CD3抗體兩者添加至96孔板之孔中之PBS中以將該等抗體固定於

該板中。抗CD137係處於10微克/ml及抗CD3係處於3微克/ml。在室溫下至少2小時後，清洗該等孔並以每孔 $2 \times 10^5$ 個向該等孔中添加單核細胞耗盡之淋巴細胞。藉由用生物素化抗CD14抗體標記周圍血液單核細胞(PBMC)，接著用抗生物素磁性珠培養以耗盡該等單核細胞。在磁鐵之存在下通過管柱導致單核細胞之耗盡。

為量測細胞活化，培養三天後用FITC抗人類CD25標記該等細胞。藉由流動式細胞測量術量測對CD25表現呈陽性之細胞之百分率並描述於圖1A中。藉由下式測定來自正常或經標準化之資料之百分率變化及結果顯示於圖1B中。

$$\left( \frac{\text{測試\%CD25}-\text{對照\%CD25}}{\text{對照\%CD25}} \right) \times 100$$

在分析中使用經固定之抗CD137抗體促進其等模擬配體並促進傳訊至細胞並導致共刺激之能力。自顯示於圖1A中之資料，抗體D6始終(特定言之)向T細胞提供共刺激信號且係促效性抗CD137抗體。其在相對於如顯示於圖1B中之對照組標準化資料時更明顯。

在測試抗CD137抗體D6及D6變異體MA8、MB3、MSD2、MSH1、MSB7、MSA11、MD4、MB12、MB10、MB1、MSE5、MSC8、MSE3、MD1及MC8增加作為細胞活化量度之CD25活性之能力之第三實驗中重複上文之實驗。如上文描述般進行該實驗，且結果提供於圖3A及3B(經標準化；針對某些抗體)中。如圖3A及4B中所示，在經測試之許多CD137反應性抗體中，識別某些特定抗體證實促效性活性。

## 實例2

此實例描述許多抗CD137抗體之親和力特性，該等抗CD137抗體識別並描述於表5中。表1描述抗體MC8及MSA11之親和力特性。表2

描述抗體MSB7、MSH1及MD4之親和力特性。表3描述抗體D6、MB3及MSC8之親和力特性。表4描述抗體B12之結合特性。

抗體MC8、MSA1、MSB7、MSH1、MD4、D6、MB3、MSC8及MB12係D6抗體之變異體。各抗體具有包含SEQ ID NO: 28之輕鏈可變區，同時各抗體之重鏈相對於D6改變。

**表1：抗體MC8及MSA11之結合特性**

| 名稱    | ka (1/Ms) | kd (1/s) | Rmax (RU) | KA (1/M) | KD (M)  | Chi2  |
|-------|-----------|----------|-----------|----------|---------|-------|
| MC8   | 2.08E5    | 6.28E-3  | 296       | 3.32E7   | 3.02E-8 | 0.807 |
| MSA11 | 1.35E5    | 6.31E-3  | 293       | 2.13E7   | 4.69E-8 | 0.438 |

**表2：抗體MSB7、MSH1及MD4之結合特性**

| 名稱   | ka (1/Ms) | kd (1/s) | Rmax (RU) | KA (1/M) | KD (M)  | Chi2  |
|------|-----------|----------|-----------|----------|---------|-------|
| MSB7 | 4.56E5    | 7.56E-3  | 214       | 6.03E7   | 1.66E-8 | 1.66  |
| MSH1 | 3.69E5    | 0.0324   | 60.6      | 1.14E7   | 8.78E-8 | 0.675 |
| MD4  | 5.76E5    | 0.0512   | 71.3      | 1.12E7   | 8.89E-8 | 1.27  |

**表3：抗體D6、MB3及MSC8之結合特性**

| 名稱   | ka (1/Ms) | kd (1/s) | Rmax (RU) | KD (M)   | Chi2  |
|------|-----------|----------|-----------|----------|-------|
| D6   | 4.013E5   | 0.08137  | 64.5      | 2.028E-7 | 0.411 |
| MB3  | 2.959E5   | 0.0678   | 86.15     | 2.292E-7 | 1.87  |
| MSC8 | 2.816E5   | 0.0615   | 86.41     | 2.184E-7 | 1.51  |

**表4：MB12對CD137之結合特性**

| 名稱   | ka (1/Ms) | kd (1/s) | Rmax (RU) | KA (1/M) | KD (M)  | Chi2   |
|------|-----------|----------|-----------|----------|---------|--------|
| MB12 | 4.33E5    | 0.0669   | 32.3      | 6.47E6   | 1.55E-7 | 0.0887 |

此實例闡述本文揭示之例示性抗CD137抗體之結合親和力。使用表面電漿子共振(Biacore)測定該等親和力。簡而言之，使用標準NHS/EDC偶合方法論將抗人類Fc抗體(GE, BR-1008-39)固定於CM5感

測器晶片上至約1000 RU。以10 µl/min之流動速率捕獲抗體(約10 µg/ml)，歷時60 s。將重組體人類CD137/His連續稀釋於流動緩衝液(HBS-EP)中。以30 µL/min之流動速率進行所有量測。用3M MgCl<sub>2</sub>使表面再生60 s。使用1:1 (Langmuir)結合模型擬合資料。

實例3

下列實例描述抗CD137抗體D6、MB3、MSC8及MB12之特性。表5中提供此等抗體中之各者之可變重鏈及輕鏈之胺基酸序列。

抗CD137抗體D6、MB3、MSC8及MB12之交叉反應研究顯示此等抗體對人類CD137具有特異性且不與鼠類CD137交叉反應。來自交叉反應研究之結果描述於圖2中且顯示各抗體對人類CD137具有特異性及對鼠類CD137不具有特異性。

在4℃下用2 µg/mL的重組體人類CD137/Fc或小鼠CD137/Fc將Maxisorp板塗覆整夜。在室溫下阻斷該板1小時，用PBS-Tween (PBST)清洗3次，然後添加稀釋於酪蛋白中之抗CD137抗體(~1 µg/mL)並振盪培養30 min。該板用PBST清洗3次，添加與山葵過氧化酶(HRP)共軛之小鼠抗人類λ (1:1000於酪蛋白中)，然後添加3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(TMB)作為受質並顯影約5 min。使用2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>停止該反應並在450 nm下讀取OD。

表5：重鏈及輕鏈可變域胺基酸序列

|    | 重鏈可變域區                                                                                                                                                      | 輕鏈可變域區                                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A1 | EVQLVESGAIEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTSYMHWRQAPGQGLE<br>WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTM<br>TRDTSTSTVYMEISSLRSEDNAVY<br>YCAVPTDGYNYFGAFDIWGQGTMT<br>VTVSS SEQ ID NO. 1 | QAGLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGS<br>YSNIGFNAVSWYQQFPGEAPKLLI<br>YYDDLSSGVSGRFSGRSGTSAS<br>LAISGLQSDDEAVYYCATWDDSVN<br>GWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 2 |

|     |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A4  | EVQLVQSGGDLVRPGGSLRLSCTV<br>SGLPYSDYYMHWRQAPGKKLEW<br>ISDIGPRGTSVHYADSVKGRFTVSR<br>DNTKNSLYLQMNNLRADDTAVYY<br>CANAFSSSWFYNWGRGTLTVTVSS<br>SEQ ID NO. 3    | SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD<br>SLRRYYASWYQQKPGQAPILLIYG<br>KDLRPSGIPDRFSGSSSENTASLTVT<br>GAQAEDGEYYCNSRDSSGNWVF<br>GGGTQLTVL SEQ ID NO. 4        |
| A11 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLE<br>WMGWIGTYNGVTNYAQTFQGRVS<br>MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV<br>YYCARDAGPLDYWGQGTLLTVTVSS<br>SEQ ID NO. 5    | EIVLTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS<br>QSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYG<br>ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQQSYTTPYTFGQ<br>GTKVDIK SEQ ID NO. 6      |
| B1  | EVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAA<br>SGFIFSTYAMTWVRQAPGKGLEW<br>VSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISR<br>NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC<br>ARDEGVFDYWGGGTLLTVTVSS<br>SEQ ID NO. 7     | QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGT<br>SSDVGAYNYVSWYQEYPGKAPKL<br>MIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNT<br>ASLTVSGLQAEDADYYCSSYAGH<br>NNPYVFGTGTKVTVL SEQ ID<br>NO. 8 |
| B3  | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>TSGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLE<br>WMGVINPSDRYTWYAQKFRGRVT<br>MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAI<br>YYCARGGEDTASYWGGGTLLTV<br>SS SEQ ID NO. 9    | SSELTQDPAVSVALGQTLRITCQGD<br>SLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYG<br>KNNRPSGIPDRFSGSTSGNTDSLIT<br>GAQAEDADYFCSSRDSSDNHLN<br>VLFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 10     |
| B12 | QVQLVQSGGGGLIQPGGSLRLSCAA<br>SGFTVSNNYMRWVRQAPGKGLE<br>WVSLIYSTGTTYADSVKGRFTISR<br>DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY<br>CARDRGQWFDPWGGGTLLTVTVSS<br>SEQ ID NO. 11   | SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD<br>SLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYG<br>KNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT<br>GAQAEDADYYCHSRDSNGNHVI<br>FGGGTKLTVL SEQ ID NO. 12      |
| C2  | EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK<br>ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW<br>MGDIVPIFGVANYAQKFQGRVTMT<br>RDTSTSTVYMDLSSLRSEDTAVYY<br>CARDRGAFDIWGGGTMTVTVSS<br>SEQ ID NO. 13    | AIRMTQSPSSLSASVGDRVITITCRA<br>SQTISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY<br>GASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT<br>ISSLQPEDFATYYCQQSYSTPWTFG<br>QGTKVDIK SEQ ID NO. 14     |
| C3  | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK<br>ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW<br>MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITA<br>DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC<br>ARVGRLERPYFDYWGGGTLLTV<br>SS SEQ ID NO. 15 | SYELTQPPSLSVAPGKTARITCGGD<br>NIRSKSVNWYQQKPGQAPLLVISF<br>DSDRPSGIPERVSGSNSGNTATLTIS<br>TVEAGDEADYYCQVWDGYVGVF<br>GGGTQLTVL SEQ ID NO. 16       |

|     |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C7  | QVQLVQSGTEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLE<br>WMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVT<br>MTRDTSISTAYMELSLRSDDTAV<br>YYCARDYYDSSGYFGPDYWGQGT<br>LVTVSS SEQ ID NO. 17  | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGT<br>SSDVGAYNFVWYQQHPGKAPKL<br>MIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNT<br>ASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSS<br>TRWVFGTGTKVTVL SEQ ID NO.<br>18  |
| C11 | EVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAA<br>SGFTFTNFWMDWVRQAPGKGLE<br>WVADINKDGGEKYYVDSVKGRFT<br>ISRDNAGNSLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARDAMRGGDLDYWGQGTLLV<br>TVSS SEQ ID NO. 19   | EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS<br>QDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYA<br>ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS<br>SLQPEDFATYYCQQSYSTPGFGGG<br>TKVDIK SEQ ID NO. 20         |
| C12 | QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAA<br>SGFTFTNFWMDWVRQAPGKGLE<br>WVADINKDGGEKYYVDSVKGRFT<br>ISRDNAGNSLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARDAMRGGDLDYWGQGTLLV<br>TVSS SEQ ID NO. 21   | AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA<br>SQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY<br>AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT<br>ISSLQPEDFATYYCQQSYSTPTFGQ<br>GTKVEIK SEQ ID NO. 22         |
| D1  | EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGPE<br>WMGVISPSGDATTYAPKFQGRITM<br>TRETSTGTDYMELSSLRSEDNAVY<br>YCAKDLYWGAADYWGQGTLLVTV<br>SS SEQ ID NO. 23    | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTS<br>GDVGGYNYVSWYQHHPGKAPKL<br>MIFDVSDRPSGVSSRFFGSKSGNTA<br>SLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSST<br>WVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 24     |
| D4  | EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAA<br>SGFTFRTYAMHWVRQAPDKGLEW<br>VAIISDDETHKYYADSVKGRFTISR<br>DNSKNTLFLQINGLRADDSAVYYC<br>AVHDFDFWGQGTLLVTVSS SEQ<br>ID NO. 25         | QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGT<br>NSDIGGYNYVSWFQQHPGKAPKL<br>MIYDVNKRPSGVDPDRFSGSKSGNT<br>ASLTVSGLQAEDEADYYCSSFAGS<br>NNSIFGTGTKLTVL SEQ ID NO.<br>26 |
| D6  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSEDNAVY<br>YYCAREGEAVGLDLDYWGQGTLLV<br>TVSS SEQ ID NO. 27 | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28         |
| D7  | QLQLQESGPGLVRPSETLSLTCTVS<br>GGSISSFYWTWIRQPPGKALEWIG<br>YIYHNGYSRYSPLKSRVSMVSDT<br>SRNQFSLHLNSVTAADTAVYYCAR<br>ANNDYLFDFLWGRGTLVTVSS<br>SEQ ID NO. 29       | QSVVTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS<br>RSNIGSNIVSWYQHVPGTAPKLLIY<br>GNAQRPSGVDPDRFSGSKSGTSASL<br>AISGLQSEDEADYYCATWDDSLSG<br>WVLGGGTGTKVTVL SEQ ID NO. 30 |

|     |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D8  | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA<br>SGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEW<br>VSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISR<br>NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC<br>ARDGVDYYDSSGYYPYSAGMDV<br>WGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 31 | DIVMTQSPSTLSASVGDRVITICRA<br>SQSVDTWLAWYQQQPGKAPRLLI<br>SKASRLQTDIPSRFSAGGSGTVFTL<br>TISSLQPDDFATYYCQQYYSFPTFG<br>QGTKLEIK SEQ ID NO. 32       |
| D10 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA<br>SGFTFSDYYMNWVRQAPGKGLEW<br>VSYISSGGTTIYYADSVKGRFTISR<br>DNAKTSFLQMDSLAIEDTAVYYC<br>VRDFNSGSAFDLWGQGTMTVTVSS<br>SEQ ID NO. 33           | QPVLTQSPSVSVSPGQTGTITCSGD<br>KLGDKYVAWYQQKSGQSPVLVIY<br>QDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI<br>SGTQPVDEADYYCQAWDSSTVFG<br>GGTKLTVL SEQ ID NO. 34        |
| E2  | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYFMHWVRQAPGQGLE<br>WMGWINPDSGGTNYAQKFQGRVT<br>MTRDTSISTAYMELNRLRSDDTAV<br>YYCARDNTVRSDYWGGGTLTVSS<br>S SEQ ID NO. 35            | QAVVTQPPSASGSPGQSITISCTGTS<br>SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL<br>MIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNT<br>ASLTISGLQAEDEADYYCSSYTS<br>TRWVFGTGTKLTVL SEQ ID NO.<br>36 |
| E5  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASEHTFTSYMYWVRQAPGQGLE<br>WMGIINPSDDYTNYAQKFQGRVT<br>MTRDTSTSTVYMELSSLRSED<br>TAVYYCASFNNGGNSVFGALDIWGQ<br>GTMTVTVSS SEQ ID NO. 37      | SSELTQDPAVSVASGQTVRITCQGD<br>SLRRYYAGWYQQKPGQAPVLVIFG<br>KNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT<br>GAQAEDEADYYCNSRDSSGNHYV<br>FGTGTKVTVL SEQ ID NO. 38     |
| E7  | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA<br>SGFTFGDYAMHWVRQAPGKGLE<br>WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTIS<br>RDNKNSLYLQMNSLRAEDTALY<br>YCATGLGGWLRIDDAFDIWGQGT<br>MTVTVSS SEQ ID NO. 39      | SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGD<br>ALPKQYAYWYQQKPGQAPVLVIY<br>KDSERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTI<br>SGVQAEDEADYYCQSADSSGT<br>YQVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 40     |
| F5  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTNYLHWVRQAPGQGLE<br>WMGMVNPIGGYTNYSTQTFQGRVT<br>VTRDTATSTAYMELNSLRSED<br>TAVYFCARGFGFIDHWGQGT<br>LTVTVSS SEQ ID NO. 41            | LLVLTQSPSVSVSPGQTARITCSGD<br>ALPKQYAYWYQQKPGQAPVLVIY<br>KDSERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTI<br>SGVQAADAEADYYCQSADSSDIVV<br>FGGGTQLTVL SEQ ID NO. 42     |
| F7  | QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAA<br>SGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE<br>WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTIS<br>RDNKNSLYLQMNSLRAEDTALY<br>YCAKDIKVARGYGMDFWGQGT<br>MTVTVSS SEQ ID NO. 43        | QPVLTQPPSVSAAPGQMVTISCSGS<br>SSNIGDNYVSWYQQFPGTAPKLLI<br>YGDNRPSAVPDRFSGSNSGTSAS<br>LAITGLQAEDEADYYCQSYDRSL<br>SGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.<br>44 |

|     |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F11 | QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS<br>GDNVSTNISSWNWIRQSPSRGLEW<br>LGRYYRSKWFNDYAVSVKSRITI<br>NPDTSKNLFSLQLNSVTPEDTAVY<br>YCARGSAFNIWGQGTMTVTVSS<br>SEQ ID NO. 45            | SYVLTQPASVSGSPGQSITISCIGTS<br>SDVGNSNLVSWYQHHPGKAPKLM<br>IFEVTKRPSGVSNRFSGSKSGNTAS<br>LTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTL<br>VFGGGTKVTVL SEQ ID NO. 46 |
| G1  | EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAA<br>SGFTFSDYYMNWIRQAPGKGLEW<br>LSYISSGGSTIYYADSVKGRFTISR<br>NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC<br>AREDYGGNSVLFDYWGQGTTLTV<br>SS SEQ ID NO. 47        | SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD<br>SLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYG<br>KNNRPSGIPDRFSGSSSRNTASLTIT<br>GAQAEDADYYCNSRDSSANHFY<br>VFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 48   |
| G2  | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFLSHYIHWVRQAPGQGLQ<br>WMGIINANGGSTTYAQEFLGRVIM<br>TTDTSTGTAYLELISLRSDDTAVYY<br>CARDMAGTWNHGSIDSWGQGTTLV<br>TVSS SEQ ID NO. 49     | LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTS<br>SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL<br>MIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNT<br>ASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSS<br>TYVFGTGTKLTVL SEQ ID NO. 50 |
| G3  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYLYWVRQAPGQGLE<br>WMGWIDPNSGGTNYAQKFQGRVT<br>VTRDTSISTAYMELTRLRSDDTAVY<br>FCAIGYYGSTYFDYWGQGTTLTVS<br>SG SEQ ID NO. 51         | QSVLTQPPSASATPGQRVTISCSGST<br>SNIGTNAVDWYQQFPGTAPKLLIFS<br>NNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI<br>SGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGY<br>VFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 52 |
| G5  | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTNYMHVVRQAPGQGL<br>EWMGIMDPSSGGSATYAQKLQGRII<br>MTRDTSTSTVYMELSNLRSED<br>TAVYYCARDPDFYGLGSYSHGAFDIW<br>GQGTMTVTVSS SEQ ID NO. 53 | QPVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGA<br>GSDVGGYDYVSWYQQHPGKAPK<br>LIIFDVNNRPSGVSYRFSGSKSANT<br>ASLTISGLQSEDEADYYCSSYTSSS<br>TWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 54 |
| G6  | QMQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG<br>SGYNFTNYFIAWVRQMPGKGLEW<br>MGMFYPGDSKTTYNPSFQGQVIIS<br>ADKSINTAYLQWSSLKASDTAVYY<br>CARAFYAAGNYFDYWGQGTTLTV<br>SSG SEQ ID NO. 55       | SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD<br>SLRRYYASWYQQKPGQAPRLLMY<br>GKNIRPSGIPDRFSGTDSGNTAFLTI<br>TGAQAEDADYYCNSRDTNANQP<br>LVLFGGGTKVTVL SEQ ID NO. 56  |
| G8  | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYMHVVRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAV<br>YYCASNYYGSGSSFDYWGQGTTLV<br>TVSS SEQ ID NO. 57         | QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGT<br>SSDVGGYNFVWYQQHPGKAPKL<br>MIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNT<br>ASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSSS<br>TRYVFGTGTKLTVL SEQ ID NO. 58 |

|          |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                  |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| G12      | QVQLVQSGADVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLE<br>WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTM<br>TRDTSTSTVYMELSSLRSEDYAVY<br>YCARGVGELWGWGQGLTVTVSS<br>SEQ ID NO. 59          | QSVLTQPASVSGYPGQSITISCIGSS<br>SDVGFSQYVSWYQHHPDRPPKLII<br>YDVSNRPSGVSDRFSGSKSGNTAS<br>LTISGLQAEDEADYYCSSYRSSGT<br>YVFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 60     |
| H4       | QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTA<br>SGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEW<br>VGFIRSKAFGGTTEYAASVKGRFSI<br>SRDDSKNIAYVQMNSLKTDDTAVY<br>YCTRDSGPGWERSFDYWGQGLTV<br>TVSS SEQ ID NO. 61 | QSVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPV<br>FGGGTQLTVL SEQ ID NO. 62       |
| H7       | EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYMHVWRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAV<br>YYCARDIVGSTDYWGQGLTVTVS<br>S SEQ ID NO. 63        | QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTN<br>SDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLII<br>YDVTKRPSGVSNRFSGSKSGNTAS<br>LTISGLQAEDEADYYCSYTSSSTR<br>WVFGGGTQLTVL SEQ ID NO. 64     |
| H8       | EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYMHVWRQAPGQGL<br>EWMGWIDPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAV<br>YYCAKDDYWGQGLTVTVSS<br>SEQ ID NO. 65              | QAGLTQPASVSGSPGQSIAISCTGT<br>SSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKL<br>MIYEVIKRPSGISDRFSGSKSGNTA<br>SLTISGLQAEDEADYYCFSYTSSST<br>RYVFGTGTKVTVL SEQ ID NO.<br>66 |
| H10      | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>TSGYTFTSYNMHVWRQAPGQGLE<br>WMGVINPSDRYTWYAQKFRGRVT<br>MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDYAI<br>YYCARGGEDTASYWGQGLTVTV<br>SS SEQ ID NO. 67       | SSELTQDPAVSVALGQTLRITCQGD<br>SLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYG<br>KNNRPSGIPDRFSGSTSGNTDSLIT<br>GAQAEDADYFCSSRDSSDNHLN<br>VLFGGGTGTKVTVL SEQ ID NO. 68     |
| H11      | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTTYMHVWRQAPGQGLE<br>WMGIINPTGGSTSYAQKFQGRVTM<br>TRDTSTSTVYMELSSLRSEDYAVY<br>YCARTEYSSGWAGDYWGQGLTV<br>VSS SEQ ID NO. 69      | QSVLTQPPSVSGSPGQSITISCTGTS<br>RDVGLYNYVSWYQQHPDKAPKLL<br>IYDVSRPSGISNRFSGSKSGNTATL<br>TISGLQPEDEADYYCGSYTSSSTRY<br>VFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 70     |
| C3sh1A11 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYMHVWRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAV<br>YYCAREGVGATSWFDPWGQGLTV<br>TVSS SEQ ID NO. 71     | SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD<br>SLRRYHASWYQQKPGQAPVLVIY<br>NKNRPSGIPDRFSGSSSGNTDSLIT<br>ITGAQAEDADYYCNSRDSSGNY<br>VFGTGTKLTVL SEQ ID NO. 72         |

|         |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C3sh1A2 | EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAA<br>SGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW<br>VAAMSHDGIQKDYADSVKGRFTIS<br>RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAQGGGFAYGMEDYWGQGT<br>TVSS SEQ ID NO. 73       | AIQMTQSPSSLSASVGDRVSFTCQ<br>ASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLM<br>ISDASTLETGVPSRFSGSGSGTYFT<br>FTISLQPDDEFATYYCQHYDSFPLT<br>FGGGTKVEIK SEQ ID NO. 74      |
| C3sh1A5 | QVQLVQSGAEKTPGASVKISCKA<br>SGNTFNNDIHWVRQAPGERPEW<br>MGWINSNGDTRNSQKFQGRVTIT<br>WDTASTAYMELSSLTSED TG VYF<br>CARAEGPLDYWGQGT LVT VSS<br>SEQ ID NO. 75         | DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRA<br>SQGIYNYLAWYQQKLGKAPNLLIY<br>ATSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT<br>ISSLPEDFATYYCQQSYSTPWTFG<br>QGKTKVEIK SEQ ID NO. 76      |
| C3sh1A9 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTSKWMHWVRQAPGQGP<br>EWMGVINPSSGGTTYAQKFQGRLT<br>VTRDTSSSTVYMELSSLRSED TAV<br>YYCARD DVFDYYFGLDVWGQGT<br>TVTVSS SEQ ID NO. 77 | SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD<br>SLRRYYASWYQQKPGQAPRLLIYG<br>KNIRPSGIPDRFSGTDSGNTDFTLT<br>GAQAED EADYYCNSRDT DANQPL<br>VLFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 78  |
| C3sh1B2 | QVQLVQSGGDLVQPGGSLRLSCAA<br>SGFLFSNSWMTWVRQAPGKGLEW<br>LANIKPDGSGQYYVDSLGRFTISR<br>DNAKNSLYLQMNSLRVEDTAMYY<br>CARDRGNDGLDYWGQGT LVT VSS<br>SEQ ID NO. 79      | SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGE<br>KLDDKYTFWYQQRTGQTPVLVIY<br>QDKKRPSGIPERFSGSNSGNTATLT<br>SGTQAVDEADYYCQTYDSGAPVF<br>GGGKTKLTVL SEQ ID NO. 80       |
| C3sh1B4 | EVQLVESGAELKKPGASVKVSCM<br>ASGYTFTDYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAV<br>YYCARDGSTYTDYWGQGT LVT V<br>S SEQ ID NO. 81         | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTS<br>SDVGGYDFVAWYQQHPGKAPKLL<br>IYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTAS<br>LKISGLRAED EADYYCSSYTSSSAR<br>WVFGGGTKVTVL SEQ ID NO. 82 |
| C3sh1B6 | QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTA<br>SGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEW<br>VGFIRSKAFGGTTEYAASVKGRFTI<br>SRDDSNSIAYLQMNSLKTEDTAVY<br>YCTRDSGPGWERSFDYWGQGT L<br>TVSS SEQ ID NO. 83 | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPV<br>FGGGTKLTVL SEQ ID NO. 84     |
| C3sh1B9 | QVQLVQSGAEKTPGASVKISCKA<br>SGNTFNNDIHWVRQAPGERPEW<br>MGWINSNGDTRNSQKFQGRVTIT<br>WDTASTAYMELSSLTSED TG VYF<br>CARAEGPLDYWGQGT LVT VSS<br>SEQ ID NO. 85         | DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA<br>SQGIYNYLAWYQQKLGKAPNLLIY<br>ATSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT<br>ISSLPEDFATYYCQQSYSTPWTFG<br>QGKTKVEIK SEQ ID NO. 86      |

|          |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                  |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C3sh1C1  | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYMHWRQAPGQSPE<br>WMGWINVGNGNIRYSQKFQGRVT<br>FTGDTSAATTAYMDLSSLRSEDVAVF<br>YCARREGAASGLDLDYWGQGTLVT<br>VSS SEQ ID NO. 87            | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKHVHWYQQKPGQAPVLVIN<br>YSDRPSGIPERLSGSNSGNTATLTI<br>SRVEAGDEADYYCQVWDSTSDHV<br>IFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 88        |
| C3sh1C2  | EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAA<br>SGFTFSNYAMHWVRQAPGKGLEW<br>VAVISLDGSNRHYADSVKGRFTISR<br>DNSQNTLYLQMNSLRAEDTAMYY<br>CAQDLYDDNRWGVFDYWGQGTL<br>VTVSS SEQ ID NO. 89          | QSVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVV<br>FGGGTKLTVL SEQ ID NO. 90       |
| C3sh1C7  | EVQLLESAGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTSYMHWRQAPGQGLE<br>WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTM<br>TRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVY<br>YCARDPGAGGYFDYWGQGTLVT<br>SS SEQ ID NO. 91               | SYVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGT<br>SSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL<br>MIYDVSKRPSGVPDRFSGSKSGNT<br>ASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSS<br>TRYVFGTGTKLTVL SEQ ID NO.<br>92 |
| C3sh1D11 | QVQLVQSGAEMKKPGSSVKVSCK<br>ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE<br>WMGWISAYNGNTNYAQKLQGRV<br>TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA<br>VYYCARDLSQWYQLYGADYYYG<br>MDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO.<br>93 | QSALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGS<br>SSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLI<br>YDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATL<br>GITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSA<br>VVFGGGTKVTVL SEQ ID NO. 94     |
| C3sh1D4  | EVQLVQSGAEVTKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAV<br>YYCARDNAGLDYWGQGTLVT<br>SS SEQ ID NO. 95                    | QAGLTQPASVSVSPGQSITISCTGTS<br>SDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKL<br>MIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNT<br>ASLTISGLQAEDEADYYCSSYSSIN<br>SRYVFGTGTKVTVL SEQ ID NO.<br>96 |
| C3sh1D6  | EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCA<br>SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMT<br>RDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVY<br>CAGTPSLKYDYYYGMDVWGQG<br>TTVTVSS SEQ ID NO. 97           | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTS<br>SDVGGYNYVSWYQQYPGKAPKL<br>MIYDVSKRPSGVSHRFSGSKSGNT<br>ASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSS<br>TLVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 98     |
| C3sh1E12 | EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTNYIHWVRQAPGQGLE<br>WMGIINPSGGYTSSAQKFQGRVTM<br>TRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVY<br>YCARDRDSGSYYDAFDIWGQGT<br>MTVTVSS SEQ ID NO. 99          | SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD<br>SLRSYYASWYQQKPGQAPLLVIYG<br>KNNRPAGISDRFSGSDSEDIASLTIT<br>GAQAEDEADYYCNSRDSNAHWV<br>FGGGTKLTVL SEQ ID NO. 100       |

|          |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C3sh1E7  | QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAA<br>SGFTFSSSAMS WVRQAPGKGLEW<br>VSGISGSGDSAYYADSVKGRFTISR<br>DNSKNTLYLHMNSLTAEDTAVYYC<br>ASGGNYGSGTIVSHGMDVWGQGT<br>TVTVSS SEQ ID NO. 101    | QSVVTQPPSVSAAPGHKVTISCSG<br>NSSNVGRNYVSWYQQVPGTAPKL<br>LIYDDNKRPSGIPDRFSGSTSGASA<br>TLVITGLQTGDEADYYCGAWDSSL<br>SAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.<br>102   |
| C3sh1E9  | EVQLLES G GGLVQPGGSLRLSCAA<br>SGFTFN NYAMS WVRQAPGKGLEW<br>VSTISGSGENTHYADSVKGRFTISR<br>DNSKDTLYLQMSSLRAEDTAVYYC<br>ANQYDTTDYYYWGEYFHHWGQG<br>TLVTVSS SEQ ID NO. 103 | SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGD<br>ALPKQYAYWYQQKPGQAPVLVIY<br>KDSERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTI<br>SGVQAEDEADYYCQSADSSGTIV<br>VFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 104        |
| C3sh1F1  | EVQLVESGA EVKKPGASVKV SCK<br>ASGYTFTGYMH WVRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTA<br>VYYCARDIRAFDIWGQGTMTVVS<br>S SEQ ID NO. 105           | QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTS<br>SDVGSYNFVWYQQHPGKAPKLMI<br>YDVSNRPSGVSDRFSGSKSGNTAS<br>LTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTR<br>WVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.<br>106   |
| C3sh1F10 | EVQLVQSGVEVKKPGASVKV SCK<br>VSGNTLTEISMHWVRQVPGKGLE<br>WMGGFDLEDGETVYAQKFQGRVT<br>LTEDTSIDTAYELRSLRSEDTAVYY<br>CATGPAGYRLF EYWGQGT LVTVSS<br>SEQ ID NO. 107          | LPVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS<br>SSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKL<br>LIYGNSNRPSGV PDRFSGSKSGTSA<br>SLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSL<br>SGYVFGTGTKVTVL SEQ ID NO.<br>108 |
| C3sh1F12 | EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCK<br>ASGYTFTSHYMH WVRQAPGQGLE<br>WMGVINPSGGSTSYAQKFQGRVT<br>MTRDTSTSTVYMDLSSLRSEDTAV<br>YYCARRSEAYYHGMDVWGQGT<br>TVTVSS SEQ ID NO. 109        | QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGS<br>SSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLI<br>YSNNQRPSGV PDRFSGSKSGTSAS<br>LAISGLQSEDEADYYCAAWDDSL<br>NGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.<br>110  |
| C3sh1F2  | EVQLVES G GGLVKPGESLRLSCAA<br>SGFTFKSYPMAWVRQAPGKGLEW<br>VSSISSSGDHRYYADSVKGRFTISR<br>DNARNLSLQMN NLRAEDTAVYY<br>CPAGRDFDHWGRGTLVTVSS<br>SEQ ID NO. 111              | DIVMTQTPLSLPVTGPESISCRSS<br>QSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSP<br>QLLIYWGSNRASGV PDRFSGSGSG<br>TDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQAL<br>HVPPYTFGQGTKVEIK SEQ ID<br>NO. 112 |
| C3sh1G1  | QVQLVESGA EVKKPGASVKV SCK<br>ASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLE<br>WVGWINPNSGGTNYAQRFQGRVT<br>MTRDTSISTTYMELSRLRFDDTAV<br>YYCASDPGGNPYFDYWGQGT LVT<br>VSS SEQ ID NO. 113        | SYELTQPPSVSVAPGKTATITCGGD<br>TIGSKVVHWYQQKPGQAPVLV MY<br>YDSERPSGIPERFSASNSGNTATLTI<br>SRVEAGDEADYYCQVWDSG SVVF<br>GGGTKLTVL SEQ ID NO. 114        |

|          |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C3sh1G11 | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA<br>SGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW<br>VALISYDGTNKYYADSVKGRFTISR<br>DNSKNTLYLQMNSLSSSEDALYYC<br>ASNHDILTGGDYWGQGTTLTVSS<br>SEQ ID NO. 115      | SYELTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSS<br>SNIGPYSINWYQQLPGTAPKLLIHS<br>NTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI<br>SGLQSEDEADYYCAAWDGSLLNGV<br>VFGGGTQLTVL SEQ ID NO. 116  |
| C3sh1G2  | EVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAG<br>SGFTFSNFWMHWRQAPGKGLE<br>WVADISGDGSEKYYVDSVKGRFTF<br>SRDNARNSLYLQMNSLRIEDTAVY<br>YCARDAMRGGDLDYWGQGTTLV<br>VSS SEQ ID NO. 117      | DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRA<br>SQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY<br>AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT<br>ISSLPEDFATYYCQQSYSTPHFGG<br>GTKVEIK SEQ ID NO. 118         |
| C3sh1G3  | EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK<br>ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW<br>MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITA<br>DESTSTAYMELSSLRSEDALYYC<br>AGRFDYDSSGYYYGPFQDYWGQG<br>TLTVSS SEQ ID NO. 119 | QSVVTQPPSVSAAPGHKVTISCSG<br>NSSNVGRNYVSWYQQVPGTAPKL<br>LIYDDNKRPSGIPDRFSGSQSGTSA<br>TLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSL<br>TLYVFGTGTKLTVL SEQ ID NO.<br>120 |
| C3sh1G5  | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG<br>SGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEW<br>MGIIYPGDSDTIYSPSFQGGVTLA<br>DKSTSTAYVQWNSLKASDTAVYY<br>CARLTVSGSSTTTGGMDVWGHGT<br>TVTVSS SEQ ID NO. 121 | QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGS<br>DSNIGNNYVSWYQQVPGTAPKLLI<br>YDNYKRPSGIPDRFSGSKSGTSATL<br>GITGLQTGDEADYYCVTGDGGLG<br>AVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.<br>122 |
| C3sh1G8  | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>TSGYNFNTYYIHWVRQAPGQGLE<br>WMGIINPSGGYTSYAQNFQGRVT<br>MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDAL<br>YYCARELGGNVRRDDAFDIWGQG<br>TMVTVSS SEQ ID NO. 123  | SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD<br>SLRRYYASWYQQKPGQAPLLVMF<br>GEDKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI<br>TGAQAEDADYYCNSRDTSGSWV<br>FGGGTKLTVL SEQ ID NO. 124        |
| C3sh1H10 | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTSYLHWVRQAPGQGLE<br>WMGIIHSSGGSTTYAQKFQGRVTM<br>TRDTSTSTVYMELSSLRSEDAL<br>YCARGYFGSGSFDYWGHGTLTV<br>SS SEQ ID NO. 125         | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTS<br>SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL<br>MIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNT<br>ASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSS<br>TYVFGTGTKLTVL SEQ ID NO.<br>126  |
| C3sh1H4  | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTNNYMHWRQAPGQGL<br>EWMGIINPTGGSTTYAQKFQGRVI<br>MTTDTSTSTVFMELSSLRSEDAL<br>YYCARDLGELLAFDYWGQGTTLV<br>TVSS SEQ ID NO. 127      | SYVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTS<br>SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL<br>MIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNT<br>ASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSS<br>TLVFGTGTKVTVL SEQ ID NO.<br>128  |

|      |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MA8  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYRFGGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSED<br>TAV<br>YYCAREGEAVGLDLDYWGQGT<br>LV<br>TVSS SEQ ID NO. 129  | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MB1  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYGMKGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSED<br>TAV<br>YYCAREGEAVGLDLDLWGQGT<br>LV<br>TVSS SEQ ID NO. 130  | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MB3  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYQMRGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSED<br>TAV<br>YYCAREGEAVGLDLDYWGQGT<br>LV<br>TVSS SEQ ID NO. 131  | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MB10 | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYLMQGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSED<br>TAV<br>YYCAREGEAVGLDLDYWGQGT<br>LV<br>TVSS SEQ ID NO. 132  | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MB12 | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYSLEGYYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSED<br>TAV<br>YYCAREGEAVGLDLDYWGQGT<br>LV<br>TVSS SEQ ID NO. 133 | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MC8  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYMPDGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPRTGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSED<br>TAV<br>YYCAREGA AFRLELDAWGQGT<br>LV<br>TVSS SEQ ID NO. 134 | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MD1  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYRLQGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSED<br>TAV<br>YYCAREGEAVGLDLDYWGQGT<br>LV<br>TVSS SEQ ID NO. 135  | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |

|       |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MD4   | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYNWTGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPMAGGTNYAQKFQGR<br>VTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTA<br>VYYCAREGWARGVELDMWGQGT<br>LTVSS SEQ ID NO. 136  | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MSA11 | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYSFTGYMHWRQAPGQGLE<br>WMGWVNPMSGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAV<br>YYCAREGWARRIDLDEWGQGT<br>TVSS SEQ ID NO. 137   | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MSB7  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYSFSGYMHWRQAPGQGLE<br>WMGWVNPMSGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAV<br>YYCAREGMAMRLELDKWGQGT<br>VTVSS SEQ ID NO. 138  | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MSD2  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYNFAGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWVNPQSGGTNYAQKFQGR<br>VTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTA<br>VYYCAREGEGRGLDLDDWWGQGT<br>LTVSS SEQ ID NO. 139 | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MSE3  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYNFSGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWINPKSGGTNYAQKFQGRV<br>TITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAV<br>YYCAREGGARGVDLDTWGQATLV<br>TVSS SEQ ID NO. 140 | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MSE5  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYSFGGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWVNPNSGGTNYAQKFQGR<br>VTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTA<br>VYYCAREGYGLGLDLDDVWGQGT<br>VTVSS SEQ ID NO. 141 | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
| MSC8  | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYNFGGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWVNPKSGGTNYAQKFQGR<br>VTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTA<br>VYYCAREGEAVGLDLDDYWGQGT<br>VTVSS SEQ ID NO. 142 | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |

|      |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MSH1 | QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYNFGGYMHWRQAPGQGL<br>EWMGWVNPVHSGGTNYAQKFQGR<br>VTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTA<br>VYYCAREGEAWGLDLDLWGQGT<br>LVTSS SEQ ID NO. 143 | SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGN<br>NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYY<br>DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS<br>RVEAGDEADYYCQVWDSSSVVFG<br>GGTQLTVL SEQ ID NO. 28 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

引置條款

本申請案通篇中引用之所有參考文獻、專利案、待審中之專利申請案及已公開之專利案之內容係以引用之方式明確併入本文中。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商索倫多醫療公司

<120> 結合 CD137 之抗體治療劑

<130> 126036-04820

<140>

<141>

<150> 62/119,211

<151> 2015-02-22

<160> 145

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 1

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Val Pro Thr Asp Gly Tyr Asn Tyr Phe Gly Ala Phe Asp Ile Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 2  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 2  
Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Tyr Ser Asn Ile Gly Phe Asn  
20 25 30

Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser Gly Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
65 70 75 80

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

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 3  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 3  
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Leu Pro Tyr Ser Asp Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Lys Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Ser Asp Ile Gly Pro Arg Gly Thr Ser Val His Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Asn Ala Phe Ser Ser Ser Trp Phe Tyr Asn Trp Gly Arg Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 4

<211> 107

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 4

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Arg Tyr Tyr Ala  
20 25 30

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

Gly Lys Asp Leu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Ser Ser Glu Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Gly Glu Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Trp  
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 5

<211> 116

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 5

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

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

Gly Trp Ile Gly Thr Tyr Asn Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Thr Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Ser Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Gly Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 6  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 6  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 7  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 7  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Glu Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 8

<211> 111

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 8

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly His  
85 90 95

Asn Asn Pro Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 9  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 9  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Ser Asp Arg Tyr Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 10  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 10

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala  
20 25 30

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Thr Ser Gly Asn Thr Asp Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Asp Asn His  
85 90 95

Leu Asn Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 11

<211> 116

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 11

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

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

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

Ser Leu Ile Tyr Ser Thr Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Arg Asp Arg Gly Gln Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 12  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 12  
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala  
20 25 30

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ser Arg Asp Ser Asn Gly Asn His  
85 90 95

Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 13  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 13  
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Asp Ile Val Pro Ile Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 14  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 14

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 15  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 15  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 65  |     | 70  |     | 75  |     | 80  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala | Arg | Val | Gly | Arg | Leu | Glu | Arg | Pro | Tyr | Tyr | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 16  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <400> 16                                                        |
| Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Val Ala Pro Gly Lys |
| 1 5 10 15                                                       |
| Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Arg Ser Lys Ser Val |
| 20 25 30                                                        |
| Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Ser |
| 35 40 45                                                        |
| Phe Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Val Ser Gly Ser |
| 50 55 60                                                        |
| Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Thr Val Glu Ala Gly |
| 65 70 75 80                                                     |
| Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Tyr Val Gly Val |
| 85 90 95                                                        |
| Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu                         |
| 100 105                                                         |

<210> 17  
 <211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 17

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Gly Pro Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

<210> 18

<211> 111

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 18

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr

20

25

30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Arg Trp Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 19

<211> 119

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 19

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

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

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

Ala Asp Ile Asn Lys Asp Gly Gly Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Met Arg Gly Gly Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 20  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 20  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
100 105

<210> 21  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 21

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

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

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

Ala Asp Ile Asn Lys Asp Gly Gly Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Met Arg Gly Gly Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 22

<211> 106

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 22

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 23  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 23  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Val Ile Ser Pro Ser Gly Asp Ala Thr Thr Tyr Ala Pro Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Leu Thr Met Thr Arg Glu Thr Ser Thr Gly Thr Asp Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Leu Tyr Trp Gly Ala Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 24  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 24  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Gly Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Phe Asp Val Ser Asp Arg Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe  
50 55 60

Phe Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 25  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 25  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

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

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

Ala Ile Ile Ser Asp Asp Glu Thr His Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe  
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Gly Leu Arg Ala Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Val His Asp Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 26  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 26  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Asn Ser Asp Ile Gly Gly Tyr  
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Phe Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Phe Ala Gly Ser  
85 90 95

Asn Asn Ser Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 27

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 27

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Ala Val Gly Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 28  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 28  
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys  
 1 5 10 15  
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val  
 20 25 30  
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60  
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly  
 65 70 75 80  
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Val Val  
 85 90 95  
 Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu  
 100 105

<210> 29  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 29  
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Glu  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Phe  
 20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr His Asn Gly Tyr Ser Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys  
50 55 60

Ser Arg Val Ser Met Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe Ser Leu  
65 70 75 80

His Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Arg Ala Asn Asn Asp Tyr Leu Phe Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 30  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 30  
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
20 25 30

Ile Val Ser Trp Tyr Gln His Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Gly Asn Ala Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95

Ser Gly Trp Val Leu Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 31  
<211> 129  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 31  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Val Asp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Pro Tyr  
100 105 110

Ser Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser  
115 120 125

Ser

<210> 32

<211> 106  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 32  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Thr Trp  
20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45  
Ser Lys Ala Ser Arg Leu Gln Thr Asp Ile Pro Ser Arg Phe Ser Ala  
50 55 60  
Gly Gly Ser Gly Thr Val Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Phe Pro Thr  
85 90 95  
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 33  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 33  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Ser Leu Phe  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Ala Ile Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Val Arg Asp Phe Asn Ser Gly Ser Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 34

<211> 105

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 34

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

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

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

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Phe

85

90

95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 35

<211> 117

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 35

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Asn Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Asn Thr Val Arg Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 36

<211> 111

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 36

Gln Ala Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Gly  
85 90 95

Thr Thr Arg Trp Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 37

<211> 123

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 37

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Glu His Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Asp Asp Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ser Phe Asn Gly Gly Gly Asn Ser Val Phe Gly Ala Leu Asp Ile  
100 105 110

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

<210> 38

<211> 108

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 38

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Ser Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Arg Tyr Tyr Ala  
20 25 30

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His  
85 90 95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105

<210> 39  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 39  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Thr Gly Leu Gly Gly Trp Leu Arg Ile Asp Asp Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 40  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 40  
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

|             |                     |                     |                     |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1           | 5                   | 10                  | 15                  |
| Thr Ala Arg | Ile Thr Cys Ser Gly | Asp Ala Leu Pro Lys | Gln Tyr Ala         |
|             | 20                  | 25                  | 30                  |
| Tyr Trp Tyr | Gln Gln Lys Pro Gly | Gln Ala Pro Val     | Leu Val Ile Tyr     |
|             | 35                  | 40                  | 45                  |
| Lys Asp Ser | Glu Arg Pro Ser Gly | Ile Pro Glu Arg     | Phe Ser Gly Ser     |
|             | 50                  | 55                  | 60                  |
| Ser Ser Gly | Thr Thr Val Thr     | Leu Thr Ile Ser     | Gly Val Gln Ala Glu |
|             | 65                  | 70                  | 75                  |
| Asp Glu Ala | Asp Tyr Tyr Cys Gln | Ser Ala Asp Ser     | Ser Gly Thr Tyr     |
|             | 85                  | 90                  | 95                  |
| Gln Val Phe | Gly Gly Gly Thr     | Lys Leu Thr Val     | Leu                 |
|             | 100                 | 105                 |                     |

<210> 41  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <400> 41                                                        |
| Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| 1 5 10 15                                                       |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr |
| 20 25 30                                                        |
| Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |
| 35 40 45                                                        |
| Gly Met Val Asn Pro Ile Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ser Gln Thr Phe |
| 50 55 60                                                        |
| Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Arg Asp Thr Ala Thr Ser Thr Ala Tyr |
| 65 70 75 80                                                     |

Met Glu Leu Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Gly Phe Ile Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 42  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 42  
Leu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Gln Tyr Ala  
20 25 30

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

Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Ala  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Asp Ile Val  
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 43  
<211> 121  
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 43

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Lys Val Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Phe Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 44

<211> 110

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 44

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Met Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn  
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Gly Asp Asn Arg Arg Pro Ser Ala Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Asn Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Ser Leu  
85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 45  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 45  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Asn Val Ser Thr Asn  
20 25 30

Ile Ser Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu  
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Phe Asn Asp Tyr Ala  
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn  
65 70 75 80

Leu Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val  
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Ala Phe Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 46

<211> 110

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 46

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ile Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asn Ser  
20 25 30

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

Met Ile Phe Glu Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 47

<211> 121

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 47

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Gly Gly Asn Ser Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 48

<211> 109

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 48

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala  
20 25 30

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Ser Ser Arg Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Ala Asn His  
85 90 95

Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105

<210> 49

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 49

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Ala Asn Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Glu Phe  
50 55 60

Leu Gly Arg Val Ile Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ile Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Met Ala Gly Thr Trp Asn His Gly Ser Ile Asp Ser Trp  
100 105 110

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

<210> 50  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 50  
Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 51  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 51  
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Ile Gly Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly  
115 120

<210> 52  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 52  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Thr Asn  
20 25 30

Ala Val Asp Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Phe Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95

Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 53

<211> 126

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 53

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

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Met Asp Pro Ser Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Ala Gln Lys Leu  
50 55 60

Gln Gly Arg Ile Ile Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Asn Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asp Phe Tyr Gly Leu Gly Ser Tyr Ser His Gly Ala  
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 54

<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 54  
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ala Gly Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30  
Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45  
Ile Ile Phe Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Tyr Arg Phe  
50 55 60  
Ser Gly Ser Lys Ser Ala Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80  
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95  
Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 55  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 55  
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15  
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Asn Tyr  
20 25 30

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

Gly Met Phe Tyr Pro Gly Asp Ser Lys Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Phe  
50 55 60

Gln Gly Gln Val Ile Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ala Phe Tyr Ala Ala Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly  
115 120

<210> 56

<211> 110

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 56

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Arg Tyr Tyr Ala  
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr  
35 40 45

Gly Lys Asn Ile Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Thr  
50 55 60

Asp Ser Gly Asn Thr Ala Phe Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Thr Asn Ala Asn Gln

85

90

95

Pro Leu Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 57

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 57

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 58

<211> 111

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 58

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Arg Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 59

<211> 116

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 59

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Val Gly Glu Leu Trp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 60  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 60  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Tyr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ile Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Phe Ser  
20 25 30

Gln Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Asp Arg Pro Pro Lys Leu  
35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Arg Ser Ser  
85 90 95

Gly Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 61  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 61  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Phe Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ile  
 65 70 75 80  
 Ala Tyr Val Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Thr Arg Asp Ser Gly Pro Gly Trp Glu Arg Ser Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 62  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 62  
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

|                                                                 |     |     |    |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|----|
| 1                                                               | 5   | 10  | 15 |
| Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val | 20  | 25  | 30 |
| His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr | 35  | 40  | 45 |
| Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser | 50  | 55  | 60 |
| Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly | 65  | 70  | 75 |
| Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His | 85  | 90  | 95 |
| Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu                 | 100 | 105 |    |

<210> 63  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <400> 63                                                        |
| Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| 1 5 10 15                                                       |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr |
| 20 25 30                                                        |
| Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |
| 35 40 45                                                        |
| Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe |
| 50 55 60                                                        |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr |
| 65 70 75 80                                                     |

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Val Gly Ser Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 64

<211> 111

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 64

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Asn Ser Asp Ile Gly Thr Tyr  
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 65

<211> 112

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 65

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
100 105 110

<210> 66

<211> 111

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 66

Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Val Ile Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

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

Thr Thr Arg Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 67

<211> 118

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 67

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Ser Asp Arg Tyr Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 68  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 68  
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala  
20 25 30

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Thr Ser Gly Asn Thr Asp Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Asp Asn His  
85 90 95

Leu Asn Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 69  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 69  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Thr Glu Tyr Ser Ser Gly Trp Ala Gly Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 70

<211> 111

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 70

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Arg Asp Val Gly Leu Tyr  
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Asp Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Arg Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 71

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 71

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Val Gly Ala Thr Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 72  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 72  
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Arg Tyr His Ala  
 20 25 30  
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr  
 35 40 45  
 Asn Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60  
 Ser Ser Gly Asn Thr Asp Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
 65 70 75 80  
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Tyr  
 85 90 95  
 Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105

<210> 73  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 73  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

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

Ala Ala Met Ser His Asp Gly Ile Gln Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Gln Gly Gly Gly Phe Ala Tyr Gly Met Glu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 74

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

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

Ser Asp Ala Ser Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Phe Pro Leu  
85 90 95

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

<210> 75  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 75  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Glu Lys Thr Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asn Asn Tyr  
20 25 30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Arg Pro Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ser Gly Asn Gly Asp Thr Arg Asn Ser Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Trp Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Arg Ala Glu Gly Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 76  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 76

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Tyr Asn Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 77

<211> 121

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 77

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Lys  
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Leu Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Val Phe Asp Tyr Tyr Phe Gly Leu Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 78

<211> 110

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 78

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Arg Tyr Tyr Ala  
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr  
35 40 45

Gly Lys Asn Ile Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Thr  
50 55 60

Asp Ser Gly Asn Thr Asp Phe Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Thr Asp Ala Asn Gln  
85 90 95

Pro Leu Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

110

<210> 79  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 79  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Lys Pro Asp Gly Ser Gly Gln Tyr Tyr Val Asp Ser Leu  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asn Asp Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 80  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 80

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

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

Phe Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Gly Gln Thr Pro Val Leu Val Ile Tyr  
35 40 45

Gln Asp Lys Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Val  
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 81  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 81  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 65  |     | 70  |     | 75  |     | 80  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Met | Glu | Leu | Ser | Arg | Leu | Arg | Ser | Asp | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala | Arg | Asp | Gly | Ser | Thr | Tyr | Thr | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 82  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <400> 82                                                        |
| Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln |
| 1 5 10 15                                                       |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr |
| 20 25 30                                                        |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Asp Phe Val Ala Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu |
| 35 40 45                                                        |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Leu Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe |
| 50 55 60                                                        |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Lys Ile Ser Gly Leu |
| 65 70 75 80                                                     |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Arg Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser |
| 85 90 95                                                        |

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| Ser Ala Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu |
| 100 105 110                                                 |

<210> 83  
 <211> 123

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 83

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

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

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

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Phe Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala  
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Asn Ser Ile  
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Asp Ser Gly Pro Gly Trp Glu Arg Ser Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

<210> 84

<211> 108

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 84

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20

25

30

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

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His  
85 90 95

Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 85

<211> 116

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 85

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asn Asn Tyr  
20 25 30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Arg Pro Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ser Gly Asn Gly Asp Thr Arg Asn Ser Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Trp Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Arg Ala Glu Gly Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 86  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 86  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Tyr Asn Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 87  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 87

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Pro Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Val Gly Asn Gly Asn Ile Arg Tyr Ser Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Gly Asp Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 88

<211> 108

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 88

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys His Val  
20 25 30

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

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly  
65 70 75 80

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

Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 89

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 89

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

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

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

Ala Val Ile Ser Leu Asp Gly Ser Asn Arg His Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Gln Asp Leu Tyr Asp Asp Asn Arg Trp Gly Val Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

<210> 90  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 90  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys  
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val  
20 25 30

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

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His  
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 91  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 91  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Gly Ala Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 92

<211> 111

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 92

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Arg Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 93

<211> 128

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 93

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Ser Gln Trp Tyr Gln Leu Tyr Gly Ala Asp Tyr Tyr  
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 94  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 94  
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn  
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln  
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu  
85 90 95

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 95  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 95  
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Thr Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Asn Ala Gly Leu Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 96

<211> 111

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 96

Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ser Ser Ile  
85 90 95

Asn Ser Arg Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 97  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 97  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Gly Thr Pro Ser Leu Lys Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp  
100 105 110

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

<210> 98  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 98

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser His Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 99

<211> 122

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 99

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Ser Ser Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asp Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 100

<211> 107

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 100

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala  
20 25 30

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ala Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asp Ser Glu Asp Ile Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Asn Ala His Trp  
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 101  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 101  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser  
20 25 30  
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu His Met Asn Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Ser Gly Gly Asn Tyr Gly Ser Gly Thr Ile Val Ser His Gly Met  
100 105 110  
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 102  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 102

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly His  
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Asn Ser Ser Asn Val Gly Arg Asn  
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Asp Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Thr Ser Gly Ala Ser Ala Thr Leu Val Ile Thr Gly Leu Gln  
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu  
85 90 95

Ser Ala Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 103

<211> 125

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 103

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

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

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

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Glu Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asp Thr Leu Tyr

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 65  |     | 70  |     | 75  |     | 80  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Gln | Met | Ser | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Asn | Gln | Tyr | Asp | Thr | Thr | Asp | Tyr | Tyr | Tyr | Trp | Gly | Glu | Tyr | Phe |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | His | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |

<210> 104  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <400> 104                                                       |
| Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln |
| 1 5 10 15                                                       |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ala | Arg | Ile | Thr | Cys | Ser | Gly | Asp | Ala | Leu | Pro | Lys | Gln | Tyr | Ala |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Asp | Ser | Glu | Arg | Pro | Ser | Gly | Ile | Pro | Glu | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ser | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser | Gly | Val | Gln | Ala | Glu |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Ser | Ala | Asp | Ser | Ser | Gly | Thr | Tyr |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Val | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |

<210> 105  
 <211> 116

<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 105  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30  
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Ile Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser  
115

<210> 106  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 106  
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20

25

30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 107  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 107  
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Asn Thr Leu Thr Glu Ile  
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Gly Phe Asp Leu Glu Asp Gly Glu Thr Val Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Glu Asp Thr Ser Ile Asp Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Thr Gly Pro Ala Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 108  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 108  
Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly  
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser  
85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 109  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 109

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Glu Ala Tyr Tyr His Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 110

<211> 110

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 110

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 111  
<211> 115  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 111  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp His Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Ser  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

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

Val Ser Ser  
115

<210> 112  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 112  
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
85 90 95

Leu His Val Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110

Lys

<210> 113  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 113

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Thr Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ser Asp Pro Gly Gly Asn Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 114

<211> 106

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 114

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asp Thr Ile Gly Ser Lys Val Val  
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Met Tyr  
35 40 45

Tyr Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Gly Ser Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 115

<211> 119

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 115

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ser Asn His Asp Ile Leu Thr Gly Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 116  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 116  
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Pro Tyr  
20 25 30

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

Ile His Ser Asn Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu  
85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 117  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 117  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

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

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

Ala Asp Ile Ser Gly Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ile Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Met Arg Gly Gly Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 118

<211> 106

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 118

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 119

<211> 126

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 119

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Gly Arg Phe Asp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Pro  
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 120

<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 120  
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly His  
1 5 10 15  
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Asn Ser Ser Asn Val Gly Arg Asn  
20 25 30  
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45  
Ile Tyr Asp Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
Gly Ser Gln Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln  
65 70 75 80  
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu  
85 90 95  
Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 121  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 121  
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15  
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Val Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Leu Thr Val Ser Gly Ser Ser Thr Thr Thr Gly Gly Met Asp  
100 105 110

Val Trp Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 122  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 122  
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asp Ser Asn Ile Gly Asn Asn  
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Tyr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln  
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Gly Asp Gly Gly Leu

85

90

95

Gly Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 123

<211> 123

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 123

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Asn Phe Asn Thr Tyr  
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Asn Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Leu Gly Gly Asn Val Arg Arg Asp Asp Ala Phe Asp Ile  
100 105 110

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

<210> 124

<211> 107

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 124

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Arg Tyr Tyr Ala  
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Met Phe  
35 40 45

Gly Glu Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Thr Ser Gly Ser Trp  
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 125

<211> 119

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 125

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Ile Ile His Ser Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Phe Gly Ser Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly His Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 126

<211> 110

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 126

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
85 90 95

Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 127  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 127  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Asn  
 20 25 30  
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Thr Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Ile Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Phe  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Leu Gly Glu Leu Leu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 128  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 128  
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

|                                                                 |                                                     |                             |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|-----|
| 1                                                               | 5                                                   | 10                          | 15  |
| Ser Ile Thr                                                     | Ile Ser Cys Thr Gly Thr                             | Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr |     |
|                                                                 | 20                                                  | 25                          | 30  |
| Asn Tyr Val                                                     | Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu |                             |     |
|                                                                 | 35                                                  | 40                          | 45  |
| Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe |                                                     |                             |     |
|                                                                 | 50                                                  | 55                          | 60  |
| Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu |                                                     |                             |     |
| 65                                                              | 70                                                  | 75                          | 80  |
| Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser |                                                     |                             |     |
|                                                                 | 85                                                  | 90                          | 95  |
| Ser Thr Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu         |                                                     |                             |     |
|                                                                 | 100                                                 | 105                         | 110 |
| <210> 129                                                       |                                                     |                             |     |
| <211> 120                                                       |                                                     |                             |     |
| <212> PRT                                                       |                                                     |                             |     |
| <213> 人造序列                                                      |                                                     |                             |     |
| <220>                                                           |                                                     |                             |     |
| <223> 人造序列之描述：合成多肽                                              |                                                     |                             |     |
| <400> 129                                                       |                                                     |                             |     |
| Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |                                                     |                             |     |
| 1                                                               | 5                                                   | 10                          | 15  |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Gly Gly Tyr |                                                     |                             |     |
|                                                                 | 20                                                  | 25                          | 30  |
| Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |                                                     |                             |     |
|                                                                 | 35                                                  | 40                          | 45  |
| Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe |                                                     |                             |     |
|                                                                 | 50                                                  | 55                          | 60  |
| Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr |                                                     |                             |     |
| 65                                                              | 70                                                  | 75                          | 80  |

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Ala Val Gly Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 130

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 130

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Met Lys Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Ala Val Gly Leu Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 131  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 131  
 Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gln Met Arg Gly Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Glu Gly Glu Ala Val Gly Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 132  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人造序列

<220>  
 <223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 132  
 Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Met Gln Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Ala Val Gly Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 133

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 133

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Ala Val Gly Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 134

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 134

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Met Pro Asp Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Ala Phe Arg Leu Glu Leu Asp Ala Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 135  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 135  
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Leu Gln Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Ala Val Gly Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 136  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 136

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Trp Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Met Ala Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Trp Ala Arg Gly Val Glu Leu Asp Met Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 137

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 137

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Trp Ala Arg Arg Ile Asp Leu Asp Glu Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 138

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 138

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Met Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Met Ala Met Arg Leu Glu Leu Asp Lys Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 139

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 139

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Ala Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Gly Arg Gly Leu Asp Leu Asp Trp Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 140

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 140

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Ser Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Ala Arg Gly Val Asp Leu Asp Thr Trp Gly Gln  
100 105 110

Ala Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 141

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 141

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Gly Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Trp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Leu Gly Leu Asp Leu Asp Val Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 142

<211> 120

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 142

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Gly Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Ala Val Gly Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 143  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人造序列

<220>  
<223> 人造序列之描述：合成多肽

<400> 143  
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Gly Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro His Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Ala Trp Gly Leu Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 144  
<211> 4  
<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 未知之描述：鉸鏈區序列

<400> 144

Cys Pro Ser Cys

1

<210> 145

<211> 4

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 未知之描述：鉸鏈區序列

<400> 145

Cys Pro Pro Cys

1

## 申請專利範圍

1. 一種經分離之結合至CD137抗原決定基之IgG類之完全人類抗CD137抗體，該抗體包含：

重鏈可變域序列，其與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO.

138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142、SEQ ID NO. 143；及

輕鏈可變域序列，其與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126及SEQ ID NO. 128。

2. 如請求項1之完全人類抗體，其中該抗體包含選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2 (本文稱為A1)、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4 (本文稱為A4)、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6 (本文稱為A11)、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8 (本文稱為B1)、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10 (本文稱為B3)、

SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12 (本文稱為B12)、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14 (本文稱為C2)、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16 (本文稱為C3)、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18 (本文稱為C7)、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20 (本文稱為C11)、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22 (本文稱為C12)、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24 (本文稱為D1)、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26 (本文稱為D4)、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28 (本文稱為D6)、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30 (本文稱為D7)、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32 (本文稱為D8)、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34 (本文稱為D10)、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36 (本文稱為E2)、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38 (本文稱為E5)、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40 (本文稱為E7)、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42 (本文稱為F5)、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44 (本文稱為F7)、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46 (本文稱為F11)、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48 (本文稱為G1)、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50 (本文稱為G2)、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52 (本文稱為G3)、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54 (本文稱為G5)、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56 (本文稱為G6)、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58 (本文稱為G8)、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60 (本文稱為G12)、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62 (本文稱為H4)、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64 (本文稱為H7)、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66 (本文稱為H8)、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68 (本文稱為H10)、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70 (本文稱為H11)、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72 (本文稱為C3sh1A1)、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74 (本文稱為C3sh1A2)、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76 (本文稱為C3sh1A5)、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78 (本文稱為C3sh1A9)、

SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80 (本文稱為C3sh1B2)、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82 (本文稱為C3sh1 B4)、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84 (本文稱為C3sh1B6)、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86 (本文稱為C3sh1B9)、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88 (本文稱為C3sh1C1)、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90 (本文稱為C3sh1C2)、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92 (本文稱為C3sh1C7)、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94 (本文稱為C3sh1 D1)、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96 (本文稱為C3sh1D4)、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98 (本文稱為C3sh1D6)、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100 (本文稱為C3sh1E2)、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102 (本文稱為C3sh1E7)、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104 (本文稱為C3sh1E9)、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106 (本文稱為C3sh1F1)、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108 (本文稱為C3sh1 F10)、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110 (本文稱為C3sh1F12)、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112 (本文稱為C3sh1F2)、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114 (本文稱為C3sh1G1)、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116 (本文稱為C3sh1G11)、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118 (本文稱為C3sh1G2)、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120 (本文稱為C3sh1G3)、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122 (本文稱為C3sh1G5)、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124 (本文稱為C3sh1 G8)、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126 (本文稱為C3sh1H10)、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128 (本文稱為C3sh1H4)、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MA8)、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MB1)、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MB3)、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MB10)、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MB12)、SEQ

ID NO. 134/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MC8)、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MD1)、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MD4)、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MSA11)、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MSB7)、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MSD2)、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MSE3)、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MSE5)、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MSC8)及SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28 (本文稱為MSH1)。

3. 如請求項1或2之完全人類抗體，其中該抗體具有至少 $1 \times 10^{-6}$  M之 $K_D$ 。

4. 一種抗CD137完全人類抗體Fab片段，其包含重鏈可變域，該重鏈可變域包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%之胺基酸序列：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、

SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142及SEQ ID NO. 143；及

輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%之胺基酸序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO.

106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126及SEQ ID NO. 128。

5. 如請求項3之完全人類抗體Fab片段，其中該抗體包含選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 5

82、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28及SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28。

6. 如請求項5或6之完全人類抗體Fab片段，其中該抗體具有至少 $1 \times 10^{-6}$  M之 $K_D$ 。
7. 一種抗CD137單鏈人類抗體，其包含由肽連接子連接之重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%之胺基酸序列：SEQ ID NO. 1、

SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、  
 SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO.  
 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID  
 NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、  
 SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO.  
 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID  
 NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、  
 SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO.  
 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID  
 NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、  
 SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO.  
 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID  
 NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、  
 SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO.  
 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、  
 SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID  
 NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO.  
 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、  
 SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID  
 NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO.  
 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 138、SEQ ID NO. 139、  
 SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142及SEQ ID  
 NO. 143；及

該輕鏈可變域包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同  
 至少95%之胺基酸序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID  
 NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID

ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126及SEQ ID NO. 128。

8. 如請求項7之完全人類單鏈抗體，其中該單鏈完全人類抗體包含選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO.

33/SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO.  
 37/SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO.  
 41/SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO.  
 45/SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO.  
 49/SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO.  
 53/SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO.  
 57/SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO.  
 61/SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO.  
 65/SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO.  
 69/SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO.  
 73/SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO.  
 77/SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO.  
 81/SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO.  
 85/SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO.  
 89/SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO.  
 93/SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO.  
 97/SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100、SEQ ID  
 NO. 101/SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104、  
 SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO.  
 108、SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 111/SEQ ID  
 NO. 112、SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO.  
 115/SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118、SEQ ID  
 NO. 119/SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122、  
 SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO.  
 126、SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128、SEQ ID NO. 129/SEQ ID  
 NO. 28、SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 131/SEQ

ID NO. 28、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28及SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28。

9. 如請求項7或8之完全人類單鏈抗體，其中該抗體具有至少 $1 \times 10^{-6}$  M之 $K_D$ 。
10. 一種治療有需要之個體癌症之方法，該方法包括投與有效量之如請求項1至9中任一項之抗體或抗體片段以治療該癌症。
11. 如請求項10之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：卵巢癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、肝細胞癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、肺癌及肝癌。
12. 一種用於治療需刺激或抑制免疫反應之疾病之方法，其包括投與有效量之抗CD137多肽，其中該抗CD137多肽係選自由以下組成之群：

經分離之IgG類之抗CD137完全人類抗體，其包含重鏈可變域及輕鏈可變域，

抗CD137完全人類抗體Fab片段，其包含重鏈可變域及輕鏈可變域，及

單鏈人類抗體，其具有重鏈可變域、輕鏈可變域及連接該重鏈與該輕鏈之肽連接子；

其中該重鏈可變域包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%之胺基酸序列：SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 9、

SEQ ID NO. 11、SEQ ID NO. 13、SEQ ID NO. 15、SEQ ID NO. 17、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 23、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 29、SEQ ID NO. 31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO. 35、SEQ ID NO. 37、SEQ ID NO. 39、SEQ ID NO. 41、SEQ ID NO. 43、SEQ ID NO. 45、SEQ ID NO. 47、SEQ ID NO. 49、SEQ ID NO. 51、SEQ ID NO. 53、SEQ ID NO. 55、SEQ ID NO. 57、SEQ ID NO. 59、SEQ ID NO. 61、SEQ ID NO. 63、SEQ ID NO. 65、SEQ ID NO. 67、SEQ ID NO. 69、SEQ ID NO. 71、SEQ ID NO. 73、SEQ ID NO. 75、SEQ ID NO. 77、SEQ ID NO. 79、SEQ ID NO. 81、SEQ ID NO. 83、SEQ ID NO. 85、SEQ ID NO. 87、SEQ ID NO. 89、SEQ ID NO. 91、SEQ ID NO. 93、SEQ ID NO. 95、SEQ ID NO. 97、SEQ ID NO. 99、SEQ ID NO. 101、SEQ ID NO. 103、SEQ ID NO. 105、SEQ ID NO. 107、SEQ ID NO. 109、SEQ ID NO. 111、SEQ ID NO. 113、SEQ ID NO. 115、SEQ ID NO. 117、SEQ ID NO. 119、SEQ ID NO. 121、SEQ ID NO. 123、SEQ ID NO. 125、SEQ ID NO. 127、SEQ ID NO. 129、SEQ ID NO. 130、SEQ ID NO. 131、SEQ ID NO. 132、SEQ ID NO. 133、SEQ ID NO. 134、SEQ ID NO. 135、SEQ ID NO. 136、SEQ ID NO. 137、SEQ ID NO. 139、SEQ ID NO. 140、SEQ ID NO. 141、SEQ ID NO. 142及SEQ ID NO. 143，及

其中該輕鏈可變域包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列相同至少95%之胺基酸序列：SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 26、5

SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 38、SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 42、SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 46、SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 50、SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 54、SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 58、SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 62、SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 66、SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 70、SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 78、SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 82、SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 86、SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 90、SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 94、SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 98、SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 102、SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 112、SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 116、SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 120、SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 126及SEQ ID NO. 128。

13. 如請求項12之方法，其中該抗體或抗體片段包含選自由以下組成之群之重鏈/輕鏈可變域序列：SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2、SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12、SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14、SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16、SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18、SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22、SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24、SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30、SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32、SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34、SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36、SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO.

38、SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40、SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO.  
 42、SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44、SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO.  
 46、SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48、SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO.  
 50、SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52、SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO.  
 54、SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56、SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO.  
 58、SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60、SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO.  
 62、SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64、SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO.  
 66、SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68、SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO.  
 70、SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72、SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO.  
 74、SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76、SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO.  
 78、SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80、SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO.  
 82、SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84、SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO.  
 86、SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88、SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO.  
 90、SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92、SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO.  
 94、SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96、SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO.  
 98、SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100、SEQ ID NO. 101/SEQ ID  
 NO. 102、SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104、SEQ ID NO.  
 105/SEQ ID NO. 106、SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108、SEQ ID  
 NO. 109/SEQ ID NO. 110、SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112、  
 SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114、SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO.  
 116、SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118、SEQ ID NO. 119/SEQ ID  
 NO. 120、SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122、SEQ ID NO.  
 123/SEQ ID NO. 124、SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126、SEQ ID  
 NO. 127/SEQ ID NO. 128、SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 28、  
 SEQ ID NO. 130/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO.  
 28、SEQ ID NO. 132/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 133/SEQ ID

NO. 28、SEQ ID NO. 134/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 136/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 138/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 140/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 28、SEQ ID NO. 142/SEQ ID NO. 28及SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 28。

14. 如請求項12或13之方法，其中該疾病係選自由癌症、自體免疫疾病及病毒感染組成之群。

15. 一種經分離之抗CD137抗體或其抗原結合片段，

其包含重鏈可變域，該重鏈可變域包含如選自由以下組成之群之重鏈可變域胺基酸序列中所述之互補決定區(CDR)：SEQ ID No：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142及143；及

包含輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含如選自由以下組成之群之輕鏈可變區胺基酸序列中所述之CDR：SEQ ID No：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126及128。

16. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9或15中任一項之抗CD137

抗體或抗體片段及醫藥上可接受之載劑。

17. 一種治療有需要之人類個體癌症之方法，該方法包括向該個體投與有效量之如請求項15之抗CD137抗體或其抗原結合片段以治療該癌症。
18. 如請求項17之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：卵巢癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、肝細胞癌、腎癌、乳癌、頭頸癌、肺癌及肝癌。

圖式

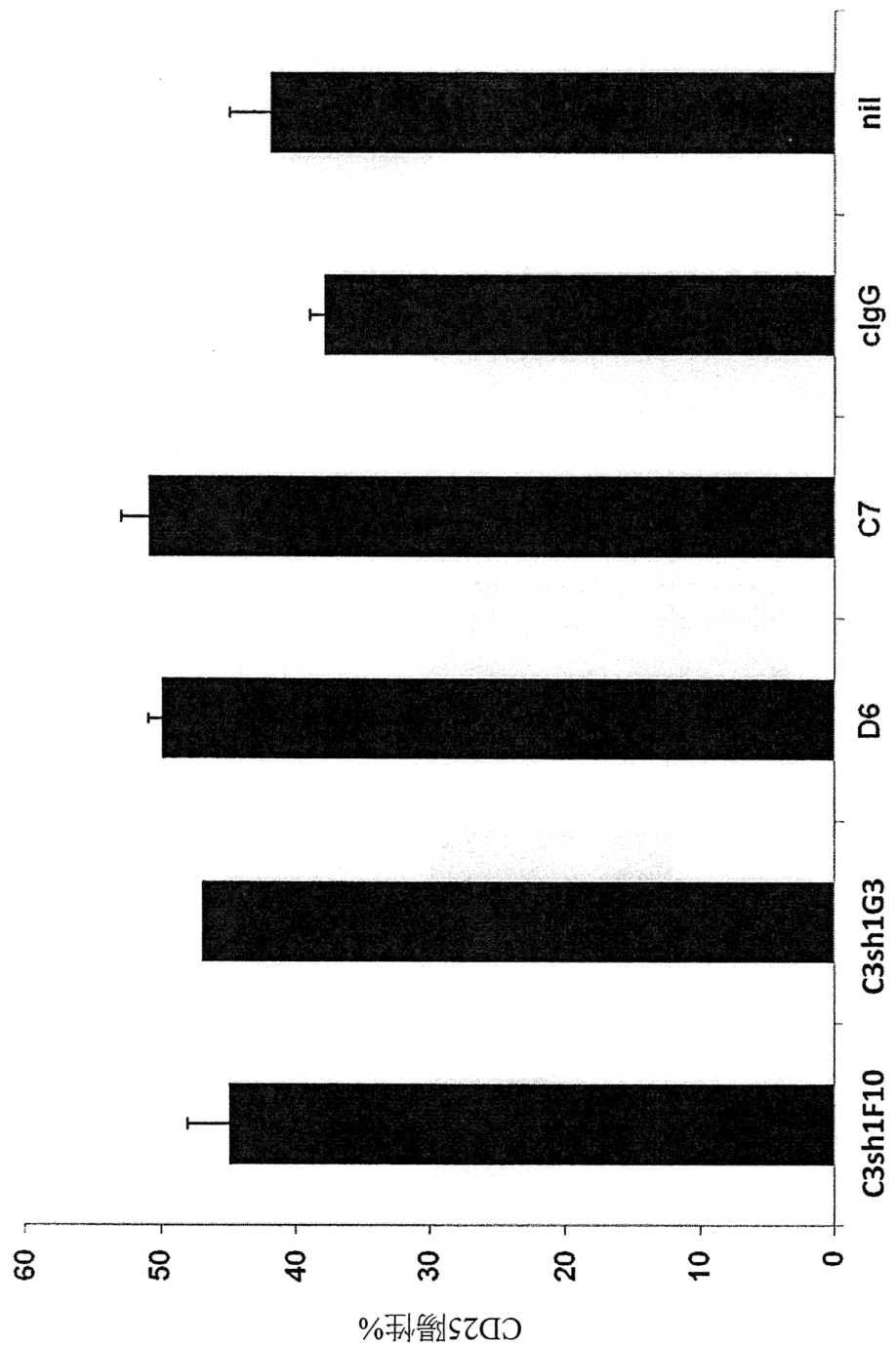


圖 1A

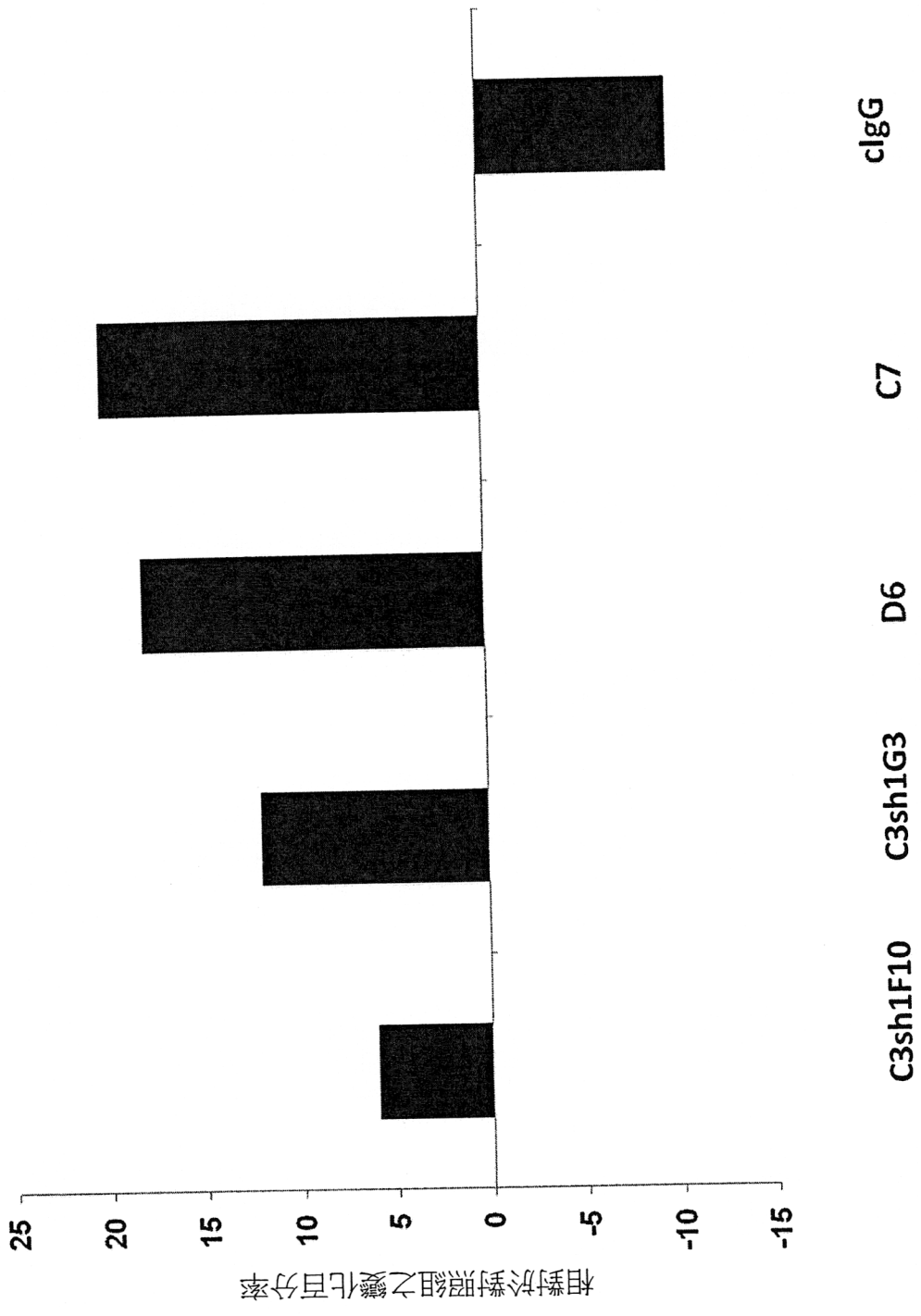


圖 1B

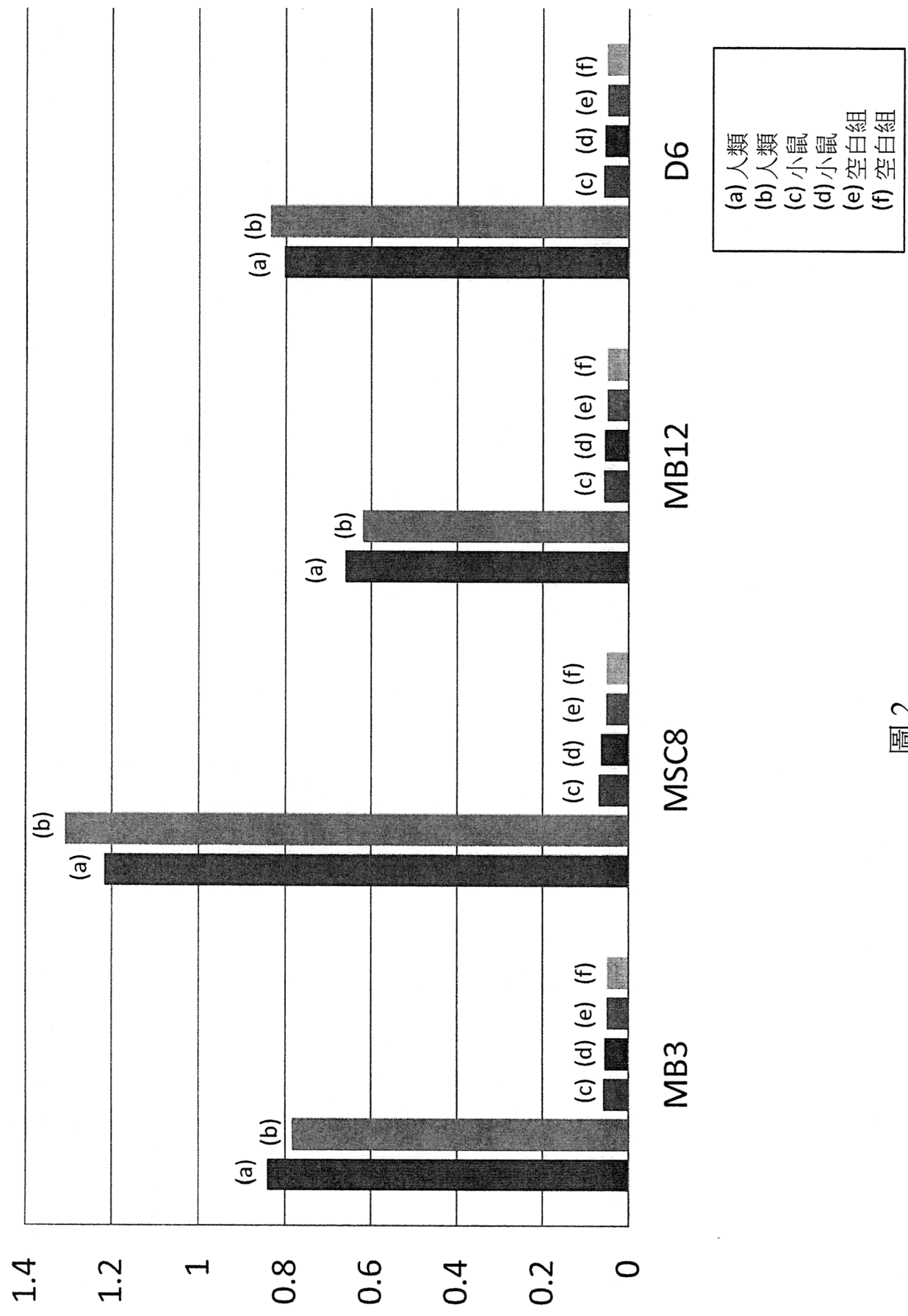


圖 2

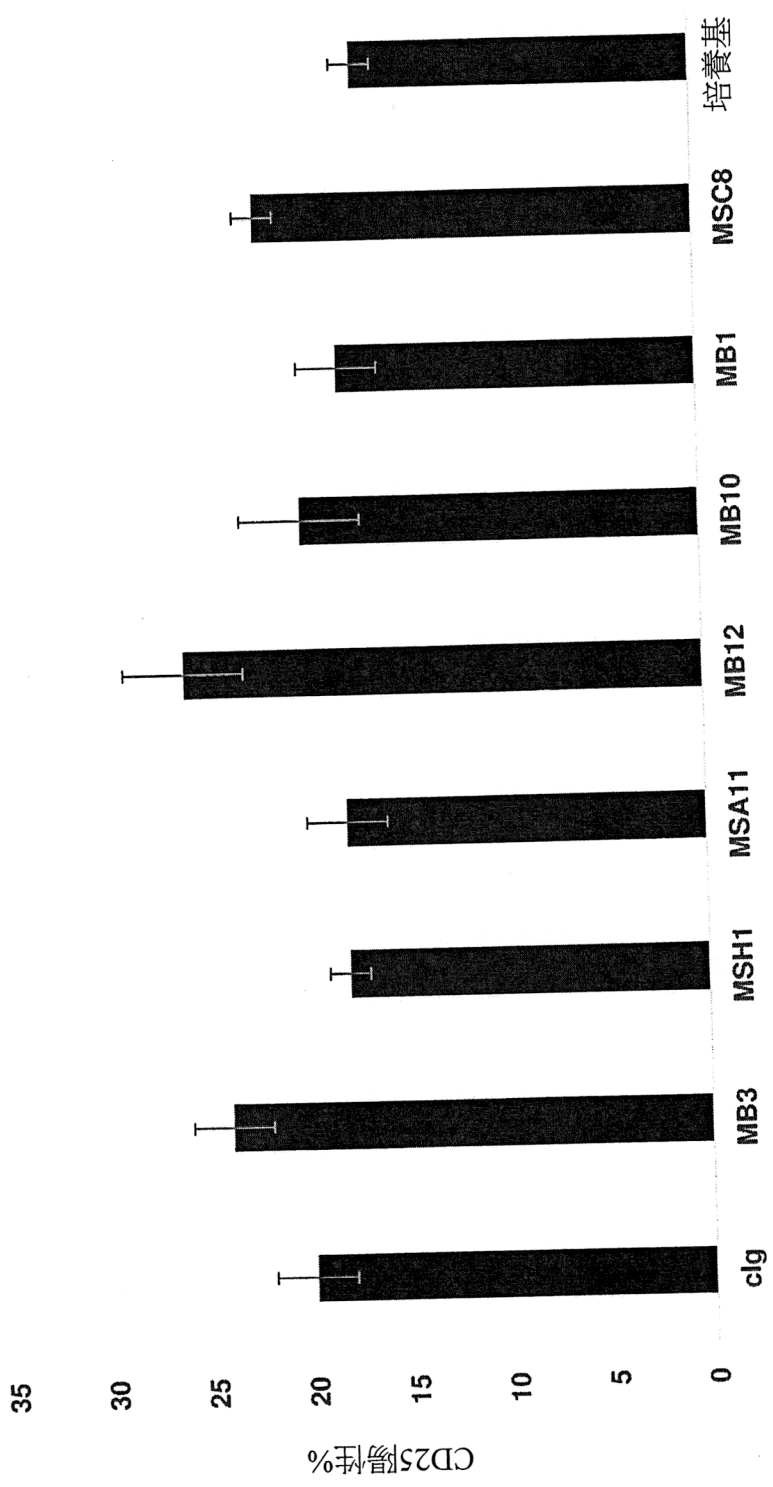


圖 3A

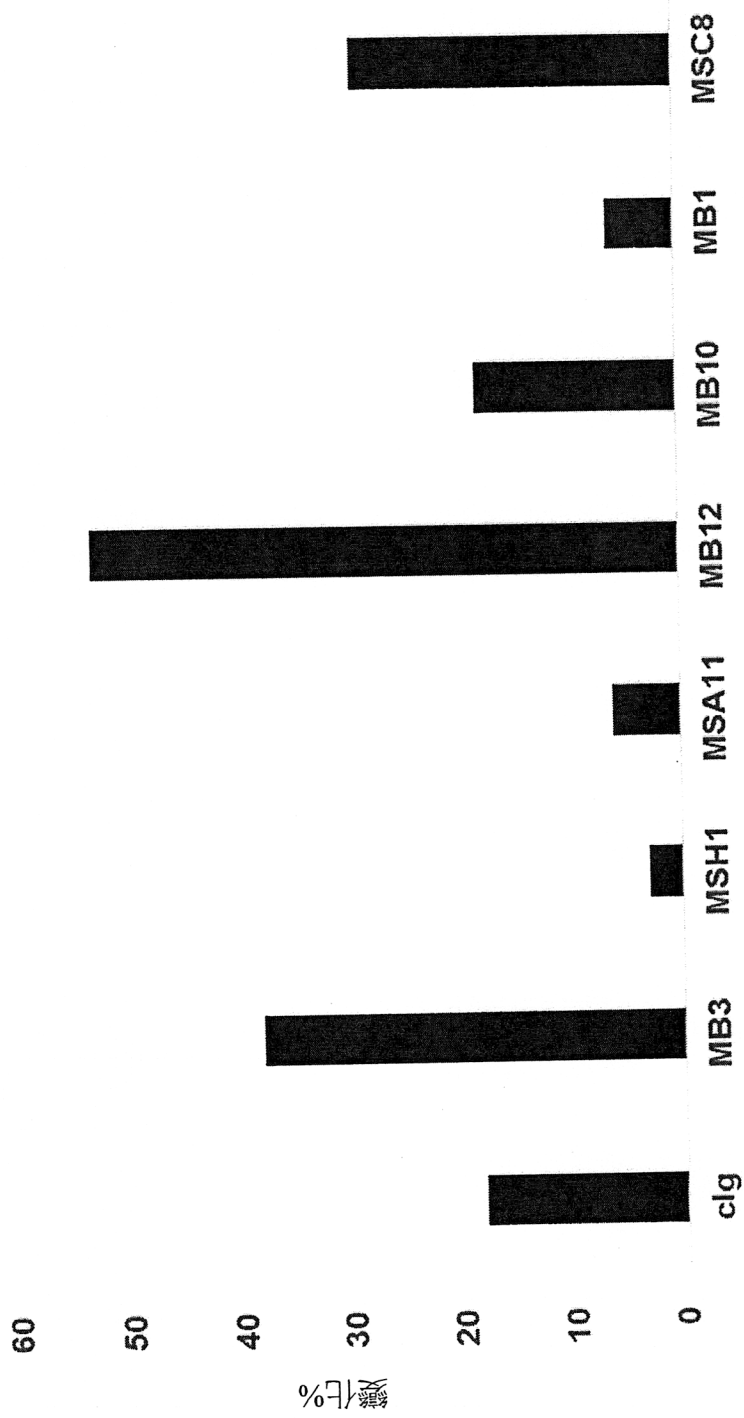


圖 3B