



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I854986 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：108124736 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 12 日
(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
(30)優先權：2018/07/12 英國 1811403.3
(71)申請人：英商英沃克斯製藥有限公司 (英國) INVOX PHARMA LIMITED (GB)
英國
(72)發明人：沃勒湯 法蘭西斯卡 WOLLERTON, FRANCISCA (NL)；拉金斯 馬修 LAKINS,
MATTHEW (GB)；威朵洛 馬祖之 WYDRO, MATEUSZ (PL)；蘇拉迪 沙勤
SURADE, SACHIN (GB)；戴森 麥可 DYSON, MICHAEL (GB)
(74)代理人：劉法正；尹重君
(56)參考文獻：
TW 201803904A CN 107428832A
審查人員：張維纓
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：4 共 442 頁

(54)名稱

抗體分子

(57)摘要

一種能專一地結合 PD-L1 的抗體或其抗原結合片段。
An antibody molecule, or antigen-binding fragment thereof capable of binding specifically to PD-L1.



I854986

公告本

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗體分子

【英文發明名稱】

ANTIBODY MOLECULES

【中文】

一種能專一地結合PD-L1的抗體或其抗原結合片段。

【英文】

An antibody molecule, or antigen-binding fragment thereof capable of binding specifically to PD-L1.

【指定代表圖】 (無)

【代表圖之符號簡單說明】
(無)

【特徵化學式】
(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗體分子

【英文發明名稱】

ANTIBODY MOLECULES

【技術領域】

【0001】發明領域

本發明係有關於結合程式性死亡配體1(PD-L1)的抗體及其抗原結合片段。該抗體或其抗原結合片段包含一種用於PD-L1之CDR-為基的結合位址。本發明之抗體或其抗原結合片段可於舉例而言，癌症療法方面獲得應用。

【先前技術】

【0002】發明背景

程式性細胞死亡1(PD-1)為細胞表面受體，其之配體PD-L1(CD274，B7-H1)與PD-L2(B7-DC)遞送抑制訊息其調節T細胞活化、耐受性及免疫病理學之間的平衡。PD-L1暫時地表現於所有的免疫細胞及一些腫瘤細胞上。

【0003】PD-L1為第I型跨膜蛋白具有二個似Ig域於細胞外區域、一個跨膜域及一個短的細胞質域。可以於GENBANK[®]登錄號Q9NZQ7找到完整的人類PD-L1(hPD-L1)的序列。細胞質域沒有已知的訊息傳導部分，暗示關於PD-L1沒有透過配體及其受體之交互作用訊息傳導。PD-L1之分子量為40 kDa(290個胺基酸)，其係由人類染色體9及小鼠染色體19上的CD274基因所編碼。

PD-L1為B7蛋白家族之成員且與B7.1及B7.2共享大概20%的胺基酸序列同一性。人類PD-L1分別與鼠類及食蟹獼猴(cynomolgus)之PD-L1異種同源物共享70 %及93 %的胺基酸同一性。

【0004】人類PD-L1係以770 nM之親和力(KD)與其之受體PD-1結合。PD-1係表現於活化的T細胞、B細胞及骨髓細胞上；其調控細胞免疫反應的活化或抑制。PD-L1與PD-1之結合遞送了抑制訊息，減少細胞介素生產及抑制T細胞增殖。結果，細胞之PD-L1表現能媒介防範胞毒型T淋巴細胞(CTL)毒殺作用且為病毒感染期間減輕慢性免疫反應的調控機轉。癌症，如同慢性及促進發炎性(pro-inflammatory)疾病，通過上調PD-L1表現而破壞此免疫保護途徑以躲避宿主的免疫反應。於主動免疫反應的情況中，IFN γ 亦會上調PD-L1的表現。PD-L1亦會通過與另一種蛋白，B7.1(也稱為CD80)之交互作用來媒介免疫抑制作用，阻斷其通過CD28遞送T細胞活化第二信號的其中之一的能力。就腫瘤細胞上的PD-L1表現及其與B7.1之銜接而言，此種專一性交互作用於腫瘤免疫抗性之相關性尚不清楚。

【0005】已證實PD-L1表現於種類繁多的實性腫瘤。於一項研究檢查的654個樣本中，包括來自不同位址的19種腫瘤，89個(14%)為PD-L1陽性(頻率 $\geq 5\%$)。最高的PD-L1陽性頻率見於頭頸部(17/54；31%)、子宮頸(10/34；29%)、不明原始來源的癌症(CUP；8/29；28%)、

多形性神經膠質母細胞瘤(GBM；5/20；25%)、膀胱癌(8/37；21%)、食道癌(16/80；20%)、三重陰性(TN)乳癌(6/33；18%)及肝癌(6/41；15%) (Grosso等人，2013)。PD-L1之腫瘤關聯性表現已經顯示出會賦予免疫抗性及可能保護腫瘤細胞免受T細胞媒介的細胞凋亡。

【0006】靶定PD-L1的療法已經於鼠類活體內研究中顯示出傑出的結果。於黑色素瘤之B16鼠類模式中，抗PD-L1療法組合以GVAX或FVAX疫苗接種策略的治療，對於研究結束後之存活(對照為30天vsPD-L1-治療為52天)及無腫瘤動物百分率(5%)二者均導致顯著效應(Curran等人，2010)。抗PD-L1療法也已經用來研究P815鼠類乳腺癌(mastoma)模式內免疫抑制作用的機轉。注射至小鼠內的P815細胞通常會觸發強大的免疫反應，其導致其等之排斥作用。當PD-L1表現於P815細胞上時，此等細胞逃避免疫的攻擊，此又能通過投予抗PD-L1抗體而失效(Iwai等人，2002)。很明顯地靶定免疫性人類癌症的PD-1/PD-L1中心(Herbst等人，2014)會通過刺激抗癌的免疫反應而導致存活優勢(Wolchok等人，2013；Larkin等人，2015)。

【0007】阿替珠單抗 (Atezolizumab) (MPDL3280A，RG7466，TECENTRIQ™)為一種結合PD-L1的人化IgG1抗體。其於臨床試驗作為單方療法並且也與用於治療實性癌症，包括結腸直腸癌、乳癌、非小細胞肺癌、膀胱癌及腎細胞癌的其他生物及/或小分子療法

組合。用阿替珠單抗之治療導致之客觀反應率(ORR)於 NSCLC 為 23%、黑色素瘤為 36%、膀胱為 33%、RCC 為 14%，以及頭頸部癌症為 13%(Herbst 等人，2014；Powles 等人，2014)。

【0008】於 2016 年五月，FDA 授予加速批准給阿替珠單抗用於針對局部晚期或轉移的泌尿上皮癌治療於順鉑為基的放射療法失敗後；然而，確認試驗未能滿足其整體存活之主要終點。於 2016 年十月，FDA 批准阿替珠單抗用於治療有轉移的非小細胞肺癌(NSCLC)患者，該等患者於含鉑化學療法期間或之後有疾病進展(progression)。EGFR 或 ALK 基因體腫瘤畸變的患者必須先經 FDA 所批准針對此等畸變之療法後有疾病進展，然後才接受阿替珠單抗。針對一些肺癌患者之阿替珠單抗與癌思停(avastin)及標準的化學療法之組合正在 FDA 優先審查中，預期於 2018 年九月 5 日前會做出決定。在阿替珠單抗之臨床研究中報導最常見的不良反應是疲憊、食慾減退、噁心及感染；泌尿道感染是最常見的嚴重不良反應。

【0009】阿維魯單抗(Avelumab) (MSB0010718C，Bavencio™)為一種結合 PD-L1 之完全的人類 IgG1 抗體且正進行一些癌症的臨床試驗，包括膀胱癌、胃癌、頭頸部癌症、間皮瘤、非小細胞肺癌、卵巢癌、腎癌及默克細胞癌。阿維魯單抗於 2017 年一月受到歐洲藥物管理局(EMA)指定為用於治療胃癌之孤兒藥。FDA 及 EMA 於 2017 年批准阿維魯單抗用於成年及 12 歲及以上的兒科患者之默克

細胞癌(侵襲性皮膚癌)。該批准是基於一開放性、單臂、多中心臨床試驗(JAVELIN Merkel 200試驗)的數據。所有的患者於轉移性疾病所投予的化學療法當中或之後都有經組織學確認的轉移性MCC及疾病進展(progression)。整體反應率(ORR)係根據實性腫瘤的療效評價標準(RECIST)1.1、由獨立檢討委員會來評估。ORR為33%(95%信賴區間[CI]: 23.3, 43.8)，及11%完全與22%部分反應率。於29位反應的患者之中，反應期間範圍從2.8至23.3+個月且86%的反應耐久性歷時6個月或更長的時間。不論是PD-L1腫瘤表現或存在默克細胞癌多瘤病毒的患者都觀察到反應。評價1738位患者的安全性數據。阿維魯單抗最常見的嚴重不良反應是免疫媒介的不良反應(肺炎、肝炎、結腸炎、腎上腺皮質機能不足、甲狀腺機能低下症及甲狀腺機能亢進症、糖尿病及腎炎)以及危及生命的輸注反應。於加入JAVELIN Merkel 200試驗的88位患者之中，最常見的嚴重不良反應是疲憊、肌肉骨骼疼痛、腹瀉、噁心、輸注相關反應、皮疹、食慾減退和末梢水腫。試驗中一位以上的患者發生的嚴重不良反應為急性腎損傷、貧血、腹痛、腸阻塞、無力及蜂窩組織炎。

【0010】德瓦魯單抗(Durvalumab)(MEDI4736，IMFINZI™)為一種結合PD-L1之人類IgG1抗體且於非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、膀胱癌、胰臟癌之臨床試驗中單獨測試或與摧麥拉單抗(tremelimumab)組合測試，以及於額外的實性癌症例如胃癌、黑色素瘤及不可切

除的肝細胞癌之試驗中與其他的生物及小分子組合測試。

【0011】FDA已批准德瓦魯單抗用於治療有局部晚期或轉移的泌尿上皮癌的患者，該等患者於含鉑化學療法期間或之後有疾病進展或於含鉑化學療法治療之前輔助性或輔助性治療的12個月之內有疾病進展。

【0012】德瓦魯單抗與摧麥拉單抗(tremelimumab)之第1B期臨床試驗顯示於非小細胞肺癌(NSCLC)有一些活性。然而，於2017年七月，AstraZeneca宣布德瓦魯單抗與摧麥拉單抗作為非小細胞肺癌之第一線治療之第III期試驗未能滿足其無進展存活(progression free survival)之主要終點。

【0013】組合德瓦魯單抗與吉菲替尼(gefitinib)之第I期試驗於肺癌的患者的早期結果據報告為"顯示出有希望"。使用德瓦魯單抗加上TLR 7/8促效劑(MEDI 9197)之實性腫瘤第1期臨床試驗正在進行中。組合德瓦魯單抗與HPV DNA疫苗(MEDI 0457)於患有HPV-關聯性復發/轉移性頭頸部癌症的患者之第1b/2a期試驗正在進行中。

【0014】於2017年十一月，雙盲第3期AstraZeneca PACIFIC臨床試驗報告德瓦魯單抗於第III期非小細胞肺癌治療的之功效。一群有第III期NSCLC、於二或多週期鉑基的化學療法後沒有疾病進展的709位患者，予以隨機分配以接受德瓦魯單抗或安慰劑作為其等肺癌之鞏固性療法。德瓦魯單抗使中位無進展存活從5.6個月(安慰劑)增加至16.8個月(德瓦魯單抗)；12個月無進展存活率從

35.3%(安慰劑)增加至55.9%(德瓦魯單抗)，及18個月無進展存活率從27.0%(安慰劑)增加至44.2%(德瓦魯單抗)。中位死亡時間(median time to death)或遠端轉移時間從14.6個月(安慰劑)增加至23.2個月(德瓦魯單抗)。然而，極端的副作用亦從26.1%的患者(安慰劑)增加至29.9%的患者(德瓦魯單抗)。

【0015】182位有局部晚期或轉移的泌尿上皮癌、於標準的鉑基方案期間或之後有疾病進展的患者，於暴露德瓦魯單抗後據報告有不良反應。患者每2週經由靜脈內灌注接受10 mg/kg德瓦魯單抗。中位暴露時間為10.2週(範圍：0.14, 52.4)。百分之三十一的(31%)的患者針對不良反應而有藥物延遲或中斷。最常見的(> 2%)是肝損傷(4.9%)、泌尿道感染(3.3%)、急性腎損傷(3.3%)及肌肉骨骼疼痛(2.7%)。最常見的不良反應(≥ 15%)是疲憊(39%)、肌肉骨骼疼痛(24%)、便秘(21%)、食慾減退(19%)、噁心(16%)、末梢水腫(15%)和泌尿道感染(15%)。最常見的第3或4級的不良反應(≥ 3%)是疲憊、泌尿道感染、肌肉骨骼疼痛、腹痛、脫水及一般身體健康惡化。八位用德瓦魯單抗治療的患者(4.4%)經歷心肺停止、一般身體健康惡化、敗血症、腸阻塞、肺炎或免疫媒介的肝炎之第5級的不良反應。另外三位患者於死亡時經歷感染及疾病進展。德瓦魯單抗於3.3%的患者因不良反應而中止。46%的患者發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應是(> 2%)為急性腎損傷(4.9%)、尿道感染(4.4%)、肌肉骨骼疼痛(4.4%)、肝

損傷(3.3%)、一般身體健康惡化(3.3%)、敗血症、腹痛、發熱/腫瘤相關熱(各2.7%)。8.2%(15/182)的患者發生需要全身性皮質類固醇或激素補充療法之免疫媒介的不良反應，包括需要全身性皮質類固醇療法的5.5%(10/182)的患者及只需要激素補充療法的2.7%(5/182)的患者。七位患者(3.8%)針對免疫媒介的不良反應接受等效於每日> 40 mg的口服強體松劑量。

【0016】另外的抗PD-L1抗體包括BMS-936559，業已在臨床試驗中測試，且其餘者係於臨床前試驗中。

【0017】WO2013181634(Sorrento Therapeutics)描述PD-L1抗體。所揭示的僅一種抗體，“SH1E2”(於該申請案內的序列辨識編號：147/148)，據說透過測量CD25陽性細胞百分率而展現出T細胞活化改良，當與本技藝揭示的PD-L1抗體10A5及YW234.55S70相比。

【0018】感染性疾病與腫瘤學顯示出許多相似之處。一般認為可以利用PD-L1於免疫調節的角色來使對抗病毒體的免疫反應達到最大。感染性疾病之免疫調控為醫學新興的領域且早期評論暗示PD-L1阻斷可改善感染的生物反應，特別是，幫助抵消T細胞衰竭、管理免疫媒介的清除(clearance)及產生長期的免疫性(Wykes and Lewin, 2017)。因而，本技藝也仍然需要能靶定PD-L1且於治療感染性疾病方面獲得應用之額外的分子。

【0019】靶定PD-L1的抗體也可用來治療與發炎相關的病況，諸如血管發炎及中風。

【0020】雖然有各種抗PD-L1療法在發展中，但目前的數據顯示用現存的抗PD-L1單方療法之整體治療導致低於50%的癌症患者有反應。於臨床試驗中報導的不良反應範圍和嚴重程度於抗體之間有差異。為了增加客觀反應率(ORR)及/或降低不良效應，抗PD-L1抗體可組合以其他的生物製品，例如對其他查核點調節劑的抗體，以及小分子療法及其他免疫系統活化方法，例如腫瘤疫苗。

【0021】因而，本技藝仍然需要能靶定PD-L1且於癌症療法方面獲得應用之額外的分子。

【發明內容】

【0022】發明概要

本發明人已製備抗PD-L1抗體，其係藉由篩選噬菌體庫，接著突變誘發、篩選、選擇及輕鏈混洗(light chain shuffling)而單離出對於PD-L1有親和力以及於T細胞活化分析中有活性的抗PD-L1抗體。

【0023】執行更多輪次的突變誘發、篩選及選擇以移去可能的轉譯後修飾位址並且改良選出的抗體之生物物理性質。

【0024】以上的方法允許鑑定出抗PD-L1抗體，其與PD-L1顯示出優異的結合作用以及於T細胞活化分析中顯示出活性。基於此等特徵，預期本發明的抗體經由抑制PD-L1，會於治療人類癌症，以及感染性與發炎疾病方面獲得應用。

【0025】本發明的抗體亦顯示出對於食蟹獼猴

(cynomolgus)PD-L1具有高親和力，其比得上其等對於人類PD-L1之親和力。本發明的抗體亦對於小鼠PD-L1顯示出可測得的親和力。

【0026】此外，鑑定出具有相對較高熔化溫度的對於PD-L1的抗體，可以預期其具有提高的穩定性，有益於該等抗體的製造及儲存。

【0027】本發明提供：

【0028】1. 一種能專一地結合PD-L1的抗體或其抗原結合片段，其包含一可變異重(VH)域，該可變異重域包含重鏈互補性決定區域(CDRs)：HCDR1、HCDR2及HCDR3，其係特徵在於HCDR1的該胺基酸序列(胺基酸31至35)為SYGIS(序列辨識編號：1)；HCDR2的該胺基酸序列為WISAYX₁X₂X₃X₄NYAQKLQG(序列辨識編號：2)；及HCDR3的該胺基酸序列為DLFPTIFGVSYYYY(序列辨識編號：3)；其中X₁為S或N或G；X₂為G或S；X₃為G、N或S；及X₄為T或A，以及其中該等序列係由Kabat命名法來(Kabat nomenclature)定義。

【0029】2. 如條款1之抗體或其抗原結合片段，其係特徵在於HCDR1的該胺基酸序列(胺基酸31至35)為SYGIS(序列辨識編號：1)；HCDR2的該胺基酸序列為WISAYX₁X₂X₃X₄NYAQKLQG(序列辨識編號：2)；及HCDR3的該胺基酸序列為DLFPTIFGVSYYYY(序列辨識編號：3)；其中X₁為S或N；X₂為G或S；X₃為G或N；及X₄為T，以及其中該等序列係由Kabat命名法來定義。

【0030】3. 如條款1或條款2之抗體或其抗原結合片段，其中在HCDR1之前的位置28處之該胺基酸為P或T。

【0031】4. 如條款1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中HCDR2之該序列 $X_1X_2X_3X_4$ (序列辨識編號：4)(殘基54-57)係選自於SGGT(序列辨識編號：5)、NSNT(序列辨識編號：6)、GGST(序列辨識編號：7)及SGNA(序列辨識編號：8)。

【0032】5. 如條款1至4中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中在HCDR1位置28處(Kabat命名法)的該殘基為P以及HCDR2之該序列 $X_1X_2X_3X_4$ (序列辨識編號：4)(殘基54-57)係SGGT(序列辨識編號：5)。

【0033】6. 如條款1至5中任一項之抗體或其抗原結合片段，其包含一可變異輕(VL)域，該可變異輕域包含輕鏈互補性決定區域：LCDR1、LCDR2及LCDR3，其係特徵在於：

(a) 該VL為一 κ VL且LCDR1的該胺基酸序列為RASQSIX₅X₆RLA(序列辨識編號：9)；LCDR2的該胺基酸序列為EASX₇X₈EX₉(序列辨識編號：10)；及LCDR3的該胺基酸序列為QQX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃PX₁₄X₁₅X₁₆(序列辨識編號：11)；其中X₅為G或S；X₆為N或G；X₇為T或N；X₈為S或L；X₉為T或S；X₁₀為S或A；X₁₁為Y或N；X₁₂為S或T；X₁₃為T、W或F；X₁₄不存在或為R；X₁₅為Y、R或V；及X₁₆為T或S；或，

(b) 該VL為一 λ VL且LCDR1的該胺基酸序列為

TGTSSDVGGYNX₁₇VS(序列辨識編號：12)；LCDR2的該胺基酸序列為EVTNRPS(序列辨識編號：13)；及LCDR3的該胺基酸序列為SSFKRGSTLVV(序列辨識編號：14)；其中X₁₇為Y或S；以及其中該等序列係由Kabat命名法來定義。

【0034】7. 如條款6之抗體或其抗原結合片段，其中該VL域為一κ VL且LCDR1的該胺基酸序列為RASQSIGNRLA(序列辨識編號：15)，LCDR2的該胺基酸序列為EASTSET(序列辨識編號：16)，及LCDR3的該胺基酸序列為QQSYSTPYT(序列辨識編號：17)。

【0035】8. 如條款1至7中任一項之抗體或其抗原結合片段，其包含一抗原結合位址，該抗原結合位址包含下列抗體之CDRs(分別為HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)：

(a) 序列辨識編號：1、18、3、15、16及17的抗體G1AA/E12v2之CDRs(HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)；

(b) 序列辨識編號：1、18、3、19、20及21的抗體G1AA/E12v2之CDRs(HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)；

(c) 序列辨識編號：1、18、3、19、20及22的抗體G1AA/E05v2之CDRs(HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)；

(d) 序列辨識編號：1、23、3、15、16及17的抗體

G1/887_04_E12之CDRs(HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)；

(e) 序列辨識編號：1、23、3、19、20及21的抗體G1/887_04_G12之CDRs(HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)；

(f) 序列辨識編號：1、23、3、19、20及22的抗體G1/894_08_E05之CDRs(HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)；

(g) 序列辨識編號：1、23、3、19、20及24的抗體G1/894_08_A05之CDRs(HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)；

(h) 序列辨識編號：1、18、3、25、13及14的抗體G1AA/lambdav3之CDRs(HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)；

(i) 序列辨識編號：1、23、3、26、13及14的抗體G1/280_02_G02_NS 之 CDRs(HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)或

(j) 序列辨識編號：1、78、3、26、13及14的抗體G1/280_02_G02之CDRs(HCDR1、HCRD2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)；

其中該等序列係根據Kabat命名法來定義。

【0036】9. 如條款1至8中任一項之抗體或抗原結合片段，其中該抗原結合位址包含下列抗體之VH及/或VL域：

(a) 分別為序列辨識編號：27及28的抗體
G1AA/E12v2之VH及/或VL域；

(b) 分別為序列辨識編號：29及30的抗體
G1AA/G12v2之VH及/或VL域；

(c) 分別為序列辨識編號：31及32的抗體
G1AA/E05v2之VH及/或VL域；

(d) 分別為序列辨識編號：33及34的抗體
G1/887_04_E12之VH及/或VL域；

(e) 分別為序列辨識編號：35及36的抗體
G1/887_04_G12之VH及/或VL域；

(f) 分別為序列辨識編號：37及38的抗體
G1/894_08_E05之VH及/或VL域；

(g) 分別為序列辨識編號：39及40的抗體
G1/894_08_A05之VH及/或VL域；

(h) 分別為序列辨識編號：41及42的抗體
G1AA/lambdav3之VH及/或VL域；

(i) 分別為序列辨識編號：43及44的抗體
G1/280_02_G02_NS之VH及/或VL域；或

(j) 分別為序列辨識編號：45及46的抗體
G1/280_02_G02之VH及/或VL域；

其中該等序列係根據該Kabat命名法來定義。

【0037】10. 如條款1至9中任一項之抗體分子，其中
該抗體分子包含下列抗體之重鏈及/或輕鏈：

(a) 分別為序列辨識編號：47及48的抗體

G1AA/E12v2之重鏈及/或輕鏈；

(b) 分別為序列辨識編號：49及50的抗體
G1AA/G12v2之重鏈及/或輕鏈；

(c) 分別為序列辨識編號：51及52的抗體
G1AA/E05v2之重鏈及/或輕鏈；

(d) 分別為序列辨識編號：53及54的抗體
G1/887_04_E12之重鏈及/或輕鏈；

(e) 分別為序列辨識編號：55及56的抗體
G1/887_04_G12之重鏈及/或輕鏈；

(f) 分別為序列辨識編號：57及58的抗體
G1/894_08_E05之重鏈及/或輕鏈；

(g) 分別為序列辨識編號：59及60的抗體
G1/894_08_A05之重鏈及/或輕鏈；

(h) 分別為序列辨識編號：61及62的抗體
G1AA/lambdav3之重鏈及/或輕鏈；

(i) 分別為序列辨識編號：63及64的抗體
G1/280_02_G02_NS之重鏈及/或輕鏈；或

(j) 分別為序列辨識編號：65及66的抗體
G1/280_02_G02之重鏈及/或輕鏈；

其中該等序列係根據Kabat命名法來定義。

【0038】11. 如條款1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段，其包含抗體G1AA/E12v2、G1AA/G12v2或G1AA/E05v2之該HCDRs(HCDR1、HCDR2及HCDR3)及/或LCDRs(LCDR1、LCDR2及LCDR3)；VH及/或VL；

Fab；輕鏈及/或重鏈。

【0039】 12. 如條款1至11中任一項之抗體或其抗原結合片段，其包含抗體 G1AA/E12v2 或 G1/E12v2 之該 HCDRs(HCDR1、HCDR2 及 HCDR3) 及 / 或 LCDRs(LCDR1、LCDR2 及 LCDR3)；VH 及/或 VL；Fab；輕鏈及/或重鏈。

【0040】 13. 如條款1至12中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該 VH 與選自於下列抗體的該 VH 有至少 95、96、97、98 或 99% 的同一性：序列辨識編號：27 的抗體 G1AA/E12v2 的該 VH、序列辨識編號：29 的抗體 G1AA/G12v2 的該 VH、序列辨識編號：31 的抗體 G1AA/E05v2 的該 VH、序列辨識編號：33 的抗體 G1/887_04_E12 的該 VH、序列辨識編號：35 的抗體 G1/887_04_G12 的該 VH、序列辨識編號：37 的抗體 G1/894_08_E05 的該 VH、序列辨識編號：39 的抗體 G1/894_08_A05 的該 VH、序列辨識編號：41 的抗體 G1AA/lambdav3 的該 VH、序列辨識編號：43 的抗體 G1/280_02_G02_NS 的該 VH 及序列辨識編號：45 的抗體 G1/280_02_G02 的該 VH。

【0041】 14. 如條款1至13中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體分子或抗原結合片段與人類 PD-L1 結合。

【0042】 15. 如條款1至14中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體分子或抗原結合片段與食蟹獼猴

PD-L1結合。

【0043】 16. 如條款1至15中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段與小鼠PD-L1結合。

【0044】 17. 如條款1至16中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段當以SPR(例如Biacore)測量時，對於重組人類PD-L1及對於重組食蟹獼猴PD-L1有小於2 nM，較佳為小於1 nM，更佳為小於0.75 nM，再更佳為小於0.5 nM之一親和力(KD)。

【0045】 18. 如條款1至17中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段當以一混合淋巴細胞反應(MLR)分析評估時，提升T細胞活化。

【0046】 19. 如條款1至18中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段為包含至少一第二抗原結合位址的一多專一性分子，較佳為一雙專一性分子。

【0047】 20. 如條款1至19中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含一第二抗原結合位址座落於該抗體或抗原結合片段的一恆定域內。

【0048】 21. 如條款20之抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗原結合位址包含：

(a) 一第一序列於一恆定重域的該AB結構環及/或一第二序列於一恆定重域的該EF結構環，

(b) 一第一序列於一恆定重域的該AB結構環及一第二序列於一恆定重域的該EF結構環，

(c) 一第一序列於一恆定重域的該AB結構環及/或一

第二序列於一恆定重域的該EF結構環及/或一第三序列於一恆定重域的該CD結構環

(d) 一第一序列於一恆定重域的該AB結構環、一第二序列於一恆定重域的該EF結構環及一第三序列於一恆定重域的該CD結構環。

【0049】 22. 如條款20或21之抗體或其抗原結合片段，其中該恆定重域為一CH3域。

【0050】 23. 如條款1至22中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為一免疫球蛋白G(IgG)，或其抗原結合片段。

【0051】 24. 如條款23之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為一IgG1或其片段，或一IgG4或其片段。

【0052】 25. 如條款23或條款24之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為有一經修飾的Fc區域之一IgG1或其片段。

【0053】 26. 如條款24或條款25之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為有一經修飾、帶有降低的免疫效應子功能之Fc區域之一IgG1或其片段。

【0054】 27. 如條款25或26之抗體或其抗原結合片段，其中該經修飾的Fc相對於IgG1具有經降低的ADCC及/或CDC。

【0055】 28. 如條款25至27中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該經修飾的Fc區域包含一LALA、LALA-PA或LALA-PG修飾。

【0056】 29. 如條款25至28中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為一IgG1或其抗原結合片段，其包含一LALA修飾於該Fc區域。

【0057】 30. 如條款19至29中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗原結合位址係與一抑制查核點分子、共刺激分子或腫瘤關聯性抗原結合。

【0058】 於依據本發明的抗體或其抗原結合片段中，該第二抗原結合位址可與一抑制查核點分子結合，例如CTLA-4、LAG-3、TIGIT、TIM-3、VISTA、CD73、CSF-1R、KIR. B7-H3、B7-H4、2B4、NKG2A、CD47、SIRPa、BTLA、CCR4、CD200R或TGFβ。

【0059】 於依據本發明的抗體或其抗原結合片段中，該第二抗原結合位址可與T細胞表現的一共刺激分子結合，且為該共刺激分子之促效劑，共刺激分子為例如OX40、ICOS、CD40、HVEM、NKG2D或TNFR2。

【0060】 於依據本發明的抗體或其抗原結合片段中，該第二抗原結合位址可與一腫瘤關聯性抗原(TAA)結合，例如c-Met、B7-H3、B7-H4、EGFR、HER-2、EPCAM、CEACAM、FAP、VEGF、MSLN、GPC3、CD38、CD19或CD20。

【0061】 31. 如條款19至30中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗原結合位址不與OX40、可誘發的T-細胞共刺激劑(Inducible T-cell COStimulator)(ICOS)或CD137結合。

【0062】 32. 如條款19至30中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗原結合位址不與CD27或糖皮質素-誘發的TNFR-相關蛋白(GITR)結合。

【0063】 33. 如條款19至30中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗原結合位址不與淋巴細胞活化基因3(LAG-3)結合。

【0064】 34. 一種複合物 (conjugate) 或融合物 (fusion)，其包含如條款1至33中任一項之抗體或其抗原結合片段及一免疫系統調控劑(促效劑或拮抗劑)、一胞毒型分子或一放射性同位素。

【0065】 35. 如條款1至34中任一項之抗體、其抗原結合片段、複合物或融合物，其具有一可偵測的標記。

【0066】 36. 一種核酸分子或核酸分子組，其編碼如條款1至35中任一項之抗體、其抗原結合片段、複合物或融合物。

【0067】 37. 如條款36之核酸分子或核酸分子組，其中該核酸分子或核酸分子組包含cDNA序列，該cDNA序列編碼下列之該VH及/或VL、Fab、重及/或輕鏈中的一或多者：

(a) G1AA/E12v2或G1/E12v2；

(b) G1AA/E05v2或G1/E05v2；

(c) G1AA/G12v2或G1/G12v2；

(d) G1/887_04_E12；

(e) G1/894_08_E05；

- (f) G1/887_04_G12；
- (g) G1/894_08_A05；
- (h) G1AA/lambdav3；
- (i) G1/280_02_G02_NS；或
- (j) G1/280_02_G02。

【0068】38. 如條款37之核酸分子或核酸分子組，其包含一第一核酸序列及一第二核酸序列，其中：

(a) 該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序列辨識編號：27之抗體G1AA/E12v2的該VH，及該第二核酸序列包含一VL cDNA序列，其編碼序列辨識編號：28之抗體G1AA/E12v2的該VL；

(b) 該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序列辨識編號：29之抗體G1AA/G12v2的該VH，及該第二核酸序列包含一VL cDNA序列，其編碼序列辨識編號：30之抗體G1AA/G12v2的該VL；

(c) 該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序列辨識編號：31之抗體G1AA/E05v2的該VH，及該第二核酸序列包含一VL cDNA序列，其編碼序列辨識編號：32之抗體G1AA/E05v2的該VL；

(d) 該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序列辨識編號：33之抗體G1/887_04_E12的該VH，及該第二核酸序列包含序列辨識編號：34之抗體G1/887_04_E12的該VL cDNA序列；

(e) 該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序

列辨識編號：35之抗體G1/887_04_G12的該VH，及該第二核酸序列包含一VL cDNA序列，其編碼序列辨識編號：36之抗體G1/887_04_G12的該VL；

(f) 該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序列辨識編號：37之抗體G1/894_08_E05的該VH，及該第二核酸序列包含一VL cDNA序列，其編碼序列辨識編號：38之抗體G1/894_08_E05的該VL；

(g) 該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序列辨識編號：39之抗體G1/894_08_A05的該VH，及該第二核酸序列包含一VL cDNA序列，其編碼序列辨識編號：40之抗體G1/894_08_A05的該VL；

(h) 該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序列辨識編號：41之抗體G1AA/lambdav3的該VH，及該第二核酸序列包含一VL cDNA序列，其編碼序列辨識編號：42之抗體G1AA/lambdav3的該VL；

(i) 該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序列辨識編號：43之抗體G1/280_02_G02_NS的該VH，及該第二核酸序列包含一VL cDNA序列，其編碼序列辨識編號：44之抗體G1/280_02_G02_NS的該VL；或

(i) 該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序列辨識編號：45之抗體G1/280_02_G02的該VH，及該第二核酸序列包含一VL cDNA序列，其編碼序列辨識編號：46之抗體G1/280_02_G02的該VL。

【0069】 39. 一種載體或載體組，其包含如條款36至

38中任一項之核酸分子或核酸分子組。

【0070】 40. 一種重組宿主細胞，其包含如條款36至38中任一項之核酸分子或核酸分子組或如條款39之載體或載體組。

【0071】 41. 一種生產如條款1至40中任一項之抗體其抗原結合片段、複合物或融合物之方法，其包含於適合用於生產該抗體、抗原結合片段、複合物或融合物的條件下培養如條款40之重組宿主細胞。

【0072】 42. 如條款41之方法，其進一步包含單離及/或純化該抗體、抗原結合片段、複合物或融合物。

【0073】 43. 一種組成物(如藥學組成物)，其包含如條款1至42中任一項之抗體、抗原結合片段、複合物或融合物及一賦形劑(如藥學上可接受的賦形劑)。

【0074】 44. 如條款1至35中任一項之抗體、抗原結合片段、複合物或融合物或如條款43之組成物，其供用於一通過療法來治療人類或動物身體的方法。

【0075】 45. 一種用於治療一患者的一疾病或障礙的方法，其包含投予一治療有效量的如條款1至35中任一項之抗體、其抗原結合片段、複合物或融合物或如條款43之組成物至該患者。

【0076】 46. 一種如條款1至35中任一項之抗體、其抗原結合片段、複合物或融合物或如條款43之組成物於製造一用於治療該人類或動物身體的藥劑之用途。

【0077】 47. 如條款1至35中任一項之抗體、其抗原結

合片段、複合物或融合物或如條款43之組成物，供用於如條款44於一治療方法中，其包含投予與一第二治療劑組合之該抗體、其抗原結合片段、複合物、融合物或組成物至該人類或動物身體。

【0078】 48. 如條款45之方法或條款46之用途，其中該方法進一步包含投予一治療有效量的一第二治療劑至該患者。

【0079】 49. 如條款47之供用的抗體、其抗原結合片段、複合物、融合物或組成物或如條款48之方法中，其中該第二治療劑為一放射療法，較佳為靶定的放射療法。

【0080】 50. 如條款1至35中任一項之抗體、抗原結合片段、複合物或融合物或如條款43之組成物，其供用於一診斷方法，該診斷方法係在該人類或動物身體上實施或於來自該人類或動物上的一樣本於活體外實施。

【0081】 51. 一種偵測一患者的一疾病或障礙的方法，該方法包含使用如條款1至35中任一項之抗體、其抗原結合片段、複合物或融合物或如條款43之組成物。

【0082】 52. 一種如條款1至35中任一項之抗體、其抗原結合片段、複合物或融合物或如條款43之組成物於製造一診斷產品之用途。

【0083】 業已在臨床試驗中研究使用抗PD-L1或抗-PD-1抗體治療對抗各種癌症且顯現出大有可為的結果。此等包括下列實性腫瘤，例如卵巢癌、前列腺癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、纖維肉瘤、腎細胞癌、黑色素

瘤(晚期及轉移的黑色素瘤)、胰臟癌、乳癌、多形性神經膠質母細胞瘤、肺癌(譬如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、頭頸部癌症(譬如頭頸部鱗狀細胞癌)、胃癌(stomach cancer) (胃癌(gastric cancer))、膀胱癌、子宮頸癌(cervical cancer)、子宮癌(子宮內膜癌、子宮子宮頸癌(uterine cervical cancer))、陰門癌、睪丸癌、陰莖癌、食道癌、肝細胞癌、鼻咽癌、默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)、間皮瘤、DNA誤配修補缺陷型結腸直腸癌、DNA誤配修補缺陷型子宮內膜癌、甲狀腺癌、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(譬如瀰漫型大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、緩慢型(indolent)非何杰金氏淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤)、白血病(譬如慢性淋巴球性白血病、骨髓性白血病、急性類淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastoid leukaemia)或慢性類淋巴母細胞白血病)、多發性骨髓瘤及周邊T細胞淋巴瘤。本發明的抗體或其抗原結合片段因而可於治療此等癌症方面獲得應用。此等癌症腫瘤已知或預期會含有表現PD-L1的免疫細胞，例如TILs。

【0084】特別地，使用抗PD-L1抗體進行的黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、膀胱癌、腎細胞癌、胃癌、頭頸部癌症(譬如頭頸部鱗狀細胞癌)、間皮瘤、肺癌(譬如非小細胞肺癌)、卵巢癌、默克細胞癌、胰臟癌、黑色素瘤及肝細胞癌之治療，業已在臨床試驗中研究且顯現出大有可為

的結果。因而，要使用本發明的抗體或其抗原結合片段治療的癌症可以為黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、膀胱癌、腎細胞癌、膀胱癌、胃癌、頭頸部癌症(譬如頭頸部鱗狀細胞癌)、間皮瘤、肺癌(譬如非小細胞肺癌)、卵巢癌、默克細胞癌、胰臟癌、黑色素瘤或肝細胞癌。

【0085】 癌症可特徵在於惡性的癌症細胞之異常增殖。於本申請案提及一特定種類癌症的情況中，諸如乳癌，此係指相關組織—在這種情況下為乳房組織—的惡性轉化。一種源自於不同組織，諸如卵巢組織惡性轉化的癌症，可能於身體的另一位置，諸如乳房導致轉移性病灶，但是本文不會由此稱為乳癌而是稱為卵巢癌。

【0086】 癌症可為原發性或繼發性癌症。因而，本發明的抗體或其抗原結合片段可用於一種治療一患者癌症的方法，其中該癌症為原發性腫瘤及/或腫瘤轉移。

【0087】 亦可預期本發明的抗體或其抗原結合片段於治療感染性疾病方面獲得應用，諸如病毒、細菌、真菌及/或寄生蟲感染。較佳地，感染性疾病為病毒、細菌或真菌疾病，更佳為病毒或細菌疾病，最佳為病毒疾病。感染性疾病可為慢性或急性，但較佳為慢性。

【0088】 可以用如本發明的抗體或其抗原結合片段治療的病毒疾病之實例包括：人類免疫不全病毒(HIV)、流行性感冒病毒、腸病毒、B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)、A型肝炎病毒(HAV)、D型肝炎病毒(HDV)及E型肝炎病毒(HEV)、呼吸道融合細胞病毒(RSV)、疱疹

病毒(例如艾司坦氏-巴爾氏病毒(EBV)、單純疱疹病毒1(HSV-1)、單純疱疹病毒2(HSV-2)、細胞巨大病毒(CMV))及乳頭瘤病毒感染。

【0089】可以用本發明的抗體或其抗原結合片段治療的細菌疾病之實例包括：結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、革蘭氏陰性細菌(例如不動桿菌屬(*Acinetobacter*)、克留氏菌屬(*Klebisella*)、腸桿菌屬(*Enterobacter*))、革蘭氏陽性細菌(例如困難梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*))及李氏菌屬(*Listeria*) (例如單核球增多性李氏菌(*Listeria monocytogene*))感染。

【0090】可以用本發明的抗體或其抗原結合片段治療的真菌疾病之實例包括：麴菌屬(*Aspergillus*)及念珠菌屬(*Candida*)感染。

【0091】可以用本發明的抗體或其抗原結合片段治療的寄生蟲疾病之實例包括：瘧疾、弓蟲屬及利什曼原蟲屬感染。

【0092】如本發明之抗體或其抗原結合片段係設計用於治療患者，較佳為人類患者之方法中。本發明的抗體或其抗原結合片段通常以藥學組成物之形式投予，該藥學組成物可包含至少一額外的組分，例如一種藥學上可接受的賦形劑。舉例而言，本發明之藥學組成物，除了該抗體或其抗原結合片段之外，可包含一藥學上可接受的賦形劑、載劑、緩衝液、安定劑或本技藝熟悉此藝者眾所周知

的其他物質。此等物質不應具有毒性並且不應干擾該抗體或其抗原結合片段之功效。載體或其他物質的確切性質將依投予途徑而定，投予途徑可為經由注射，如靜脈或皮下注射。該抗體或其抗原結合片段可靜脈內或皮下投予。

【0093】液態藥學組成物一般包含一液態載劑，諸如水或生理食鹽水溶液。就皮下注或靜脈注射或病痛部位的注射而言，該抗體或其抗原結合片段或包含該抗體或其抗原結合片段的藥學組成物較佳係呈一種非經腸可接受的水溶液形式，其係無熱原及具有適宜的pH值、等滲透壓性及穩定性。

【0094】一種包含如本發明之抗體或其抗原結合片段的組成物可以單獨投予或是組合以其他的治療同時或相繼投予，或與另一種治療劑(agent)或治療劑(agents)作為一種組合製備物，取決於待治療的病況。舉例而言，本發明之抗體或其片段可以與用於待治療的疾病，例如以上提及的癌症現存的治療劑組合。舉例而言，本發明之抗體或其片段可以組合以第二種抗癌療法，例如化學療法、抗腫瘤疫苗接種(亦稱為癌症疫苗接種)、放射療法、免疫療法、溶瘤病毒、嵌合抗原受體(CAR)T細胞療法或激素療法投予至患者。

【0095】本發明之抗體或其片段預期可作用為抗癌療法，例如化學療法、抗腫瘤疫苗接種或放射療法的佐劑。不希望受理論束縛，認為投予該抗體或其片段至患者作為化學療法、抗腫瘤疫苗接種或放射療法的一部分會觸發對

抗癌症關聯性抗原PD-L1，比化學療法、抗腫瘤疫苗接種或放射療法單獨達成的免疫反應更大的免疫反應。

【0096】一種治療一患者癌症的方法因而可包含投予一治療有效量的如本發明之抗體或其片段組合以一化學治療藥物、抗腫瘤疫苗、放射性核種、免疫治療藥物、溶瘤病毒、CAR-T細胞或激素療法製劑至該患者。該化學治療藥物、抗腫瘤疫苗、放射性核種、免疫治療藥物、溶瘤病毒、CAR-T細胞或激素療法製劑較佳為用於所談論的癌症之化學治療藥物、抗腫瘤疫苗、放射性核種、免疫治療藥物、溶瘤病毒、CAR-T細胞或激素療法製劑，亦即已經證實對治療所談論的癌症有效的化學治療藥物、抗腫瘤疫苗、放射性核種、免疫治療藥物、溶瘤病毒、CAR-T細胞或激素療法製劑。已經證實對治療所談論的癌症有效之合適的化學治療藥物、抗腫瘤疫苗、放射性核種、免疫治療藥物、溶瘤病毒、CAR-T細胞或激素療法製劑之挑選係在本技術人員的能力範圍內。

【0097】舉例而言，於該方法包含投予一治療有效量的如本發明之抗體或其片段組合以一種化學治療劑至該患者的情況中，該化學治療劑可以選自於下列所組成的群組：紫杉烷(taxanes)、胞毒型抗生素、酪胺酸激酶抑制劑、PARP抑制劑、B_RAF酵素抑制劑、烷化劑、鉑類似物、核苷類似物、沙利竇邁(thalidomide)衍生物、抗惡性腫瘤化學治療劑及其他。紫杉烷包括多烯紫杉醇(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)及nab-紫杉醇；胞毒型抗生素包括放線

菌素 (actinomycin)、博萊黴素 (bleomycin)、蒽環 (anthracyclines)、多柔比星 (doxorubicin) 及戊柔比星 (valrubicin)；酪胺酸激酶抑制劑包括舒尼替尼 (sunitinib)、厄洛替尼 (erlotinib)、吉菲替尼 (gefitinib)、阿西替尼 (axitinib)、PLX3397、伊馬替尼 (imatinib)、考比替尼 (cobemitinib) 及曲美替尼 (trametinib)；PARP 抑制劑包括尼拉帕尼 (piraparib)；B-Raf 酵素抑制劑包括維羅非尼 (vemurafenib) 及達拉菲尼 (dabrafenib)；烷化劑包括達卡巴嗪 (dacarbazine)、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、替莫唑胺 (temozolomide)；鉑類似物包括卡鉑 (carboplatin)、順鉑 (cisplatin) 及奧沙利鉑 (oxaliplatin)；核苷類似物包括吉西他汀 (gemcitabine) 及阿扎胞苷 (azacitidine)；抗惡性腫瘤劑包括氟達拉濱 (fludarabine)。合適用於本發明之其他的化學治療劑包括胺甲喋呤 (methotrexate)、地法替尼 (defactinib)、恩替諾特 (entinostat)、培美曲塞 (pemetrexed)、卡培他濱 (capecitabine)、艾日布林 (eribulin)、伊立替康 (irinotecan)、氟尿嘧啶 (fluorouracil) 及長春鹼 (vinblastine)。

【0098】癌症治療之疫苗接種策略已於臨床中執行且於科學文獻中詳盡地討論(諸如 Rosenberg S. Development of Cancer Vaccines. ASCO Educational Book Spring: 60-62 (2000))。此主要涉及激起免疫系統以對自體或同種異體癌症細胞表現的各種細胞標記起反

應，其係藉由使用該等細胞作為疫苗接種方法，自體或同種異體癌症細胞二者帶有或不帶有顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)。GM-CSF於抗原呈現激起強大的反應且當與該策略一起使用時運作得特別好。

【0099】於本發明之方法包含投予一治療有效量的如本發明之抗體或其片段組合以一種免疫治療藥物至該患者的情況中，該免疫治療藥物可以選自於下列所組成的群組：與一種查核點抑制劑、共刺激分子或可溶性因子結合的抗體，諸如與CTLA-4、LAG-3、TIGIT、TIM-3、VISTA、CD73、CSF-1R、KIR、OX40、CD40、HEVM、TGFB、IL-10、CSF-1結合的抗體。任擇地，免疫治療藥物可以為選自於下列所組成的群組之一種或多種細胞介素或細胞介素為基的療法：IL-2、複合的IL2之前驅藥、GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-9、IL-15、IL-18、IL-21、及第一型干擾素。

【0100】可按一“治療有效量”予以投予，此為足以顯示對於患者之益處之一量。該益處至少可改善至少一症狀。因而，“治療”一指定疾病係指改善至少一症狀。所投予的實際量及投予速率與時程，將依所治療病況的性質與嚴重性、所治療的特定患者、個別患者的臨床狀況、該障礙的肇因、組成物的遞輸部位、抗體或其片段的類型、投予方法、投予日程安排及執業醫師所知的其他因素而定。開立治療處方，例如決定劑量等等，係屬於普通科醫師及其他醫師的責任範圍內，及可能依所治療疾病的症狀嚴重

性及/或進展而定。適當的抗體或其片段的劑量係本技藝眾所周知的 (Ledermann 等人 (1991) *Int. J. Cancer* 47: 659-664 ; 及 Bagshawe 等人 (1991) *Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals* 4: 915-922)。可使用本文所示的特定劑量或 *Physician's Desk Reference* (2003) 中所指出之適合所投予抗體或其片段的特定劑量。可藉由比較其活體外活性與在動物模式之活體內活性來判定一種抗體或其片段的治療有效量或適宜劑量。用於外推小鼠及其他測試動物之有效劑量至人類的方法係已知的。確切劑量將依數項因子而定，包括待治療區域的大小與位置以及該專一性結合物件的確切性質。治療可以以每天、每星期二次、每星期或每個月的間隔予以重複，由醫師自行決定。可在手術之前及/或之後給予治療，並且可投予或直接施用在外科手術治療的解剖部位上。詳細說明

【0101】本發明係有關於包含一種用於 PD-L1 之 CDR-為基的抗原結合位址的抗體及其抗原結合片段。本發明的抗體或其抗原結合片段可藉由重組手段來生產。一種“重組抗體”為已經透過重組工程處理的宿主細胞所生產的抗體。如本發明的抗體或其抗原結合片段係選擇性分離或純化的。

【0102】術語“PD-L1”可以指人類 PD-L1、鼠類特別是小鼠 PD-L1，及/或食蟹獼猴 (*cynomologus monkey*) PD-L1，除非上下文另有要求。術語“PD-L1”較

佳係指人類PD-L1，除非上下文另有要求。

【0103】術語“抗體分子”描述一種無論是天然還是部分或完全合成生產的免疫球蛋白。該抗體分子可以為人類或人化的。該抗體分子較佳為單株抗體分子。抗體的實例為免疫球蛋白同型，例如免疫球蛋白G及其等之同型亞類，例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4，以及其片段。四種人類亞類(IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)各含有不同的重鏈；但其等為高度同源的且主要差異在鉸鏈區及其等活化宿主免疫系統的程度。IgG1及IgG4在鉸鏈區含有二個鏈間雙硫鍵，IgG2有4個及IgG3有11個鏈間雙硫鍵。

【0104】當使用於本文中，術語“抗體”及“抗體分子”包括抗體片段，如Fab及scFv片段，條件是該片段包含一用於PD-L1之CDR-為基的抗原結合位址。除非上下文另有要求，否則當使用於本文中，術語“抗體”或“抗體分子”因而等效於“抗體或其抗原結合片段”。

【0105】抗體為免疫球蛋白，其具有相同的基本結構，由二個重與二個輕鏈形成含有完全相同的域之二個Fab臂所組成，其係由撓性鉸鏈區附接至抗體的主幹，Fc域，提供古典的‘Y’形。Fab域由二個可變異區域與二個恆定域所組成，且帶有一可變異重(VH)及恆定重1(CH1)域於重鏈上及一可變異輕(VL)及恆定輕(CL)域於輕鏈上。二個可變異域(VH及VL)形成可變異片段(Fv)，其提供抗體之CDR-為基的抗原專一性，且恆定域(CH1及VL)作用為結構框架。各可變異域含三個高度變異環，稱為互補性決

定區(CDRs)。三個CDRs(CDR1、CDR2及CDR3)側接四個變異較少的框架(FR)區域(FR1、FW2、FW3及FW4)於每個 VH 及 VL 上，以提供一結構 FW1-CDR1-FW2-CDR2-FW3-CDR3-FW4。CDRs 提供專一的抗原辨識位址於抗體的表面。

【0106】Kabat 及 ImMunoGeneTics(IMGt) 編號命名法二者於本文都有使用。一般而言，除非(清楚或按上下文)另有說明，否則本文之胺基酸殘基係根據Kabat編號方式(Kabat等人，1991)予以編號。關於該等實例使用IMGt編號時，本文之胺基酸殘基係根據ImMunoGeneTics(IMGt)編號方式予以編號。Lefranc等人，2005乙文中描述IMGt編號方式。

當該等序列以IMGt命名法來定義時，本發明提供：

【0107】1A. 一種能專一地結合PD-L1的抗體或其抗原結合片段，其包含一可變異重(VH)域，該可變異重域包含重鏈CDRs：HCDR1、HCDR2及HCDR3，各自側接框架(FW)區域，其係特徵在於HCDR1的該胺基酸序列為GYX₁FTSYG(序列辨識編號：67)；HCDR2的該胺基酸序列為ISAYX₂X₃X₄X₅(序列辨識編號：68)；及HCDR3的該胺基酸序列為ARDLFPTIFGVSYYYY(序列辨識編號：69)；其中X₁為P或T；X₂為S、N或G，較佳為S或N；X₃為G或S；X₄為G、N或S，較佳為G或N；及X₅為T或A，較佳為T，以及其中該等序列係由ImMunoGeneTics(IMGt)命名法來定義。

【0108】2A. 如條款1A之抗體或其抗原結合片段，其中HCDR2之該序列 $X_2X_3X_4X_5$ (序列辨識編號：4) (殘基62-65)係選自於SGGT(序列辨識編號：5)、NSNT(序列辨識編號：6)、GGST(序列辨識編號：7)及SGNA(序列辨識編號：8) (IMGT命名法)。

【0109】3A. 如條款1A或2A之抗體或其抗原結合片段，其中 X_1 為P以及HCDR2之 $X_2X_3X_4X_5$ 係SGGT(序列辨識編號：5) (IMGT命名法)。

【0110】4A. 如條款1A至3A中任一項之抗體或其抗原結合片段，其包含一可變異輕(VL)域，該可變異輕域包含輕鏈一LCDR1、LCDR2及LCDR3，其係特徵在於：

(a) 該VL為一 κ VL且LCDR1的該胺基酸序列為 $QSIX_6X_7R$ (序列辨識編號：70)；LCDR2的該胺基酸序列為EAS(序列辨識編號：71)；及LCDR3的該胺基酸序列為 $QQX_8X_9X_{10}TPYT$ (序列辨識編號：72)、 $QQX_8X_9X_{10}TPRVT$ (序列辨識編號：73)、 $QQX_8X_9X_{10}FPRVS$ (序列辨識編號：74)或 $QQX_8X_9X_{10}WPRT$ (序列辨識編號：75)；其中 X_6 為G或S； X_7 為N或G； X_8 為S或A； X_9 為Y或N；及 X_{10} 為S或T；或，

(b) 該VL為一 λ VL且LCDR1的該胺基酸序列為SSDVGGYN X_{11} (序列辨識編號：76)，LCDR2的該胺基酸序列為EVT(序列辨識編號：77)及LCDR3的該胺基酸序列為SSFKRGSTLVV(序列辨識編號：14)；其中 X_{11} 為Y或S；以及其中該等序列係由IMGT命名法來定義。

【0111】 5A. 如條款1A至4A中任一項之抗體其抗原結合片段，其包含一含有下列的抗原結合位址：

- (a)抗體G1AA/E12v2之CDRs；
- (b)抗體G1AA/G12v2之CDRs；
- (c)抗體G1AA/E05v2之CDRs；
- (d)抗體G1/887_04_E12之CDRs；
- (e)抗體G1/887_04_G12之CDRs；
- (f)抗體G1/894_08_E05之CDRs；
- (g)抗體G1/894_08_A05之CDRs；
- (h)抗體G1AA/lambdav3之CDRs；或
- (i)抗體G1/280_02_G02_NS之CDRs；
- (j)抗體G1/280_02_G02之CDRs；

其中該等序列係根據該ImMunoGeneTics (IMGT)編號方式來定義。

【0112】 取得單株及其他抗體並使用重組DNA科技技術來生產通常保留原始抗體專一性的其他抗體或嵌合分子是有可能的。此等技術可涉及導入CDRs至不同的免疫球蛋白框架之內，或移植可變異區域至不同的免疫球蛋白恆定區域內。導入一免疫球蛋白的CDRs至另一免疫球蛋白之內係描述於舉例而言EP-A-184187、GB 2188638A及EP-A-239400之內。任擇地，生產抗體分子之融合瘤或其他細胞可經歷基因突變或其他改變，其可能或可能不會改變生產的抗體之結合專一性。

【0113】 因抗體可以以許多方式予以修飾，所以術語

“抗體”應該解釋為涵蓋抗體片段、衍生物、功能等效物及抗體同源物，包括含免疫球蛋白結合域之任何多肽，不論是天然或完全或部分合成的。因而包括融合至另一多肽之包含一免疫球蛋白結合域或等效物的嵌合分子。嵌合抗體之選殖及表現係描述於EP-A- 0120694及EP-A-0125023之內。

【0114】一種包含CDR序列及CH3域二者之抗體片段之實例為一種微型抗體(minibody)，其包含連結一CH3域之scFv(Hu等人，1996)。

【0115】本發明之抗體或抗原結合片段結合PD-L1，特別是人類PD-L1。結合於此上下文中可以指專一的結合。術語“專一的”可以指抗體分子不會與其專一的結合伙伴，於此為PD-L1，以外的分子表現出任何明顯結合的情況。術語“專一的”也可適用於抗體分子對一些抗原所攜帶的特定表位，如PD-L1上的表位為專一的情況中，在這種情況下抗體分子能與攜帶該表位的各種抗原結合。

【0116】可以用胺基酸的一字母或三字母密碼或其等之全名來提及其等。二十個標準胺基酸各者的一及三字母密碼以及全名列出如下。

胺基酸	一字母密碼	三字母密碼
丙胺酸	A	Ala
精胺酸	R	Arg
天冬醯胺酸	N	Asn
天冬胺酸	D	Asp
半胱胺酸	C	Cys

麩胺酸	E	Glu
麩醯胺酸	Q	Gln
甘胺酸	G	Gly
組胺酸	H	His
異白胺酸	I	Ile
白胺酸	L	Leu
離胺酸	K	Lys
甲硫胺酸	M	Met
苯丙胺酸	F	Phe
脯胺酸	P	Pro
絲胺酸	S	Ser
蘇胺酸	T	Thr
色胺酸	W	Trp
酪胺酸	Y	Tyr
纈胺酸	V	Val

胺基酸，一及三字母密碼

【0117】於較佳的具體例中，本發明之PD-L1抗體包含E12v2之HCDR3序列(序列辨識編號：3)；較佳該抗體進一步包含E12v2之HCDR2序列(序列辨識編號：18)；較佳本發明之PD-L1抗體再進一步包含E12v2之HCDR1序列(序列辨識編號：1)。於較佳的具體例中該HCDR2序列為E12v2之HCDR2序列(序列辨識編號：18)以及在VH之位置28處(Kabat)的該胺基酸為脯胺酸。於特別佳的具體例中本發明之PD-L1抗體包含序列辨識編號：3之HCDR3序列、序列辨識編號：18之HCDR2序列以及在VH之位置28處(Kabat)的該胺基酸為脯胺酸。於再特別佳的具體例

中本發明之PD-L1抗體包含序列辨識編號：3之HCDR3序列、序列辨識編號：18之HCDR2序列及序列辨識編號：1之HCDR1序列以及在VH之位置28處(Kabat)的該胺基酸為脯胺酸。

【0118】本發明的抗體可包含一或多個，諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個另外的胺基酸修飾於VH及/或VL序列內，條件是保留了該抗體的功能性質。

【0119】修飾可以為一胺基酸取代、缺失或插入。較佳地，該修飾為一取代。

【0120】在一或多個胺基酸係由另一個胺基酸取代的較佳具體例中，該等取代可以為舉例而言如下表之保留式取代。在一些具體例中，中間欄位同一類別的胺基酸係彼此取代，即，舉例而言非極性胺基酸係以另一個非極性胺基酸取代。在一些具體例中，最右邊的欄位同一行的胺基酸係彼此取代。

脂肪族的	非極性	G A P
		I L V
	極性-不帶電的	C S T M
		N Q
	極性-帶電的	D E
		K R
芳香族的		H F W Y

【0121】在一些具體例中，取代可以為功能上保留型。亦即，在一些具體例中包含該取代的抗體分子的一或多種功能性質(如結合親和力)與等效未經取代的抗體分子相比，可能不受該取代影響(或可能不實質影響)。

【0122】於較佳的具體例中，本發明之PD-L1抗體可包含一VH及/或VL域序列，其與於此所列出的本發明之VH及/或VL序列相比，具有一或多個胺基酸序列改變(加入、缺失、取代及/或插入一胺基酸殘基)，較佳20個改變或更少、15個改變或更少、10個改變或更少、5個改變或更少、4個改變或更少、3個改變或更少、2個改變或更少或是1個改變。

【0123】於較佳的具體例中，本發明之抗體包含序列辨識編號：3內列出的E12v2之HCDR3域。

【0124】於另一較佳的具體例中，本發明之抗體包含序列辨識編號：27內列出的E12v2之VH域或是帶有一胺基酸序列之一VH域，該胺基酸序列與序列辨識編號：27內列出的序列有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性。

【0125】於較佳的具體例中，本發明之抗體包含含有序列辨識編號：3內列出的HCDR3之一VH域，以及該VH域具有與序列辨識編號：27內列出的序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性之胺基酸序列。

【0126】於較佳的具體例中，本發明之抗體包含一VH域，該VH域包含序列辨識編號：3內列出的E12v2之HCDR3及選自於序列辨識編號：18、23或24內列出的該等之一HCDR2，以及該VH域具有與序列辨識編號：27內

列出的序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性之胺基酸序列。

【0127】於較佳的具體例中，本發明之抗體包含一VH域，該VH域包含包含序列辨識編號：3內列出的E12v2之HCDR3、選自於序列辨識編號：18、23或24內列出的該等之一HCDR2及在位置28處的一脯胺酸，以及該VH域具有與序列辨識編號：27內列出的序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性之胺基酸序列。

【0128】於較佳的具體例中，本發明之抗體包含一VL域，該VL域包含序列辨識編號：28內列出的E12v2之VL域或是一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：28內列出的序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性。

【0129】序列同一性一般係參考演算法GAP(Wisconsin GCG軟體包，Accelrys Inc, San Diego USA)來定義。GAP使用Needleman及Wunsch演算法來排列兩個完整序列，其使得匹配數目最大且間隙數目最小。一般而言，使用預設參數，且空格創造罰分(gap creation penalty)等於12以及空格擴展罰分等於4。使用GAP可能是較佳的，但是也可使用其他的演算法例如BLAST(其使

用Altschul等人(1990) J. Mol. Biol. 215: 405-410的方法)、FASTA(其使用Pearson and Lipman (1988) PNAS USA 85: 2444-2448的方法), 或Smith-Waterman演算法(Smith and Waterman (1981) J. Mol Biol. 147: 195-197), 或之前的Altschul等人(1990)之TBLASTN程式, 一般使用預設參數。具體而言, 可以使用psi-Blast演算法(Nucl. Acids Res. (1997) 25 3389-3402)。可使用Bioedit, ClustalW演算法來定義序列同一性。

【0130】該抗體可包含一CH2域。該CH2域於人類IgG分子的情況下較佳座落於該CH3域的N端。該抗體的CH2域較佳為人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的CH2域, 更佳為人類IgG1的CH2域。人類IgG域的序列為本技藝已知的。

【0131】該抗體可包含一免疫球蛋白鉸鏈區或其部分於該CH2域的N端。該免疫球蛋白鉸鏈區讓二個CH2-CH3域序列締合且形成二聚體。較佳地, 該鉸鏈區或其部分為一人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4鉸鏈區或其部分。更佳地, 該鉸鏈區或其部分為一種IgG1鉸鏈區或其部分。

【0132】該CH3域之序列, 不特別限制。較佳地, CH3域為一種人類免疫球蛋白G域, 例如一種人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 CH3域, 最佳為一種人類IgG1 CH3域。

【0133】本發明之抗體可包含一人類IgG1、IgG2、

IgG3或IgG4恆定區域。人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 CH3域的序列為本技藝已知的。

【0134】抗體分子之重鏈可選擇性地包含一額外的離胺酸殘基(K)於該重鏈CH3域序列之C端處。

【0135】已知免疫球蛋白具有模組架構，其包含離散的域，其可以多種不同方式組合以創造多專一性，例如雙專一性、三專一性或四專一性抗體格式。例示性多專一性抗體格式係舉例而言描述於 Spiess 等人，2015 及 Kontermann，2012內。本發明之抗體可以此種多專一性格式來使用。

【0136】舉例而言，本發明之抗體可為異二聚體抗體分子，例如異二聚體完整免疫球蛋白分子或其片段。在這種情況下，抗體分子的一部份會具有如本文所述之一序列或多個序列。舉例而言，於本發明的抗體為雙專一性異二聚體抗體分子的情況下，該抗體可包含一重鏈及一如本文所述與一重鏈配對之輕鏈，及分別含有VH域及VL域之輕鏈，該輕鏈係與PD-L1以外的抗原結合。製備異質二聚體抗體的技術為本技藝已知的且包括旋鈕至孔洞(knobs-into-holes (KIHs))技術，其涉及工程處理抗體分子的CH3域來創造“旋鈕”或“孔洞”以促進鏈的異質二聚合。任擇地，異質二聚體抗體製備可通過導入電荷對(charge pairs)至抗體分子內以藉由靜電排斥避免CH3域之同質二聚合且藉由靜電吸引而直接異質二聚合。異質二聚體抗體格式之實例包括CrossMab、mAb-Fv、種子小體

(SEED-body)及KIH IgG。

【0137】任擇地，多專一性抗體分子可以包含完整免疫球蛋白分子或其片段及額外的抗原結合部份(moiety)或部份(moieties)。該抗原結合部份舉例而言可以為Fv、scFv或單域抗體，且可以與完整免疫球蛋白分子或其片段融合。包含與完整免疫球蛋白分子融合之額外的抗原結合部份之多專一性抗體分子之實例包括DVD-IgG、DVI-IgG、scFv4-IgG、IgG-scFv及scFv-IgG分子(Spiess等人，2015；圖1)。包含與免疫球蛋白片段融合之額外的抗原結合部份之多專一性抗體分子之實例包括舉例而言，BiTE分子、雙價抗體(diabodies)及DART分子(Spiess等人，2015；圖1)。其他合適的格式對本技術人員來說是顯而易見的。

【0138】除了該CDR-為基PD-L1結合位址，例如於該抗體的VH內，該抗體可進一步包含一或多額外的抗原結合位址以創造一種雙或多專一性分子。該抗體可包含一CH3-為基的或CH2-為基的抗原結合位址。天然存在的免疫球蛋白分子內找到CDR-為基的抗原結合位址及其等之結構為本技藝眾所周知的。於該抗體或其抗原結合片段包含一CDR-為基的抗原結合位址的情況下，該抗體或其抗原結合片段較佳為一種抗體分子。該雙或多專一性抗體分子可包含一種用於PD-L1之CDR-為基的結合位址及一種用於第二標靶之CH3-為基的或CH2-為基的抗原結合位址。於較佳的具體例中，該抗體分子為一人類免疫球蛋白

G分子，例如一種人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4分子，更佳為一種人類IgG1分子。

【0139】選擇性地，本發明之抗體或抗原結合片段可具有一第二抗原結合位址座落於抗體的恆定域內，較佳為CH3或CH2。

【0140】任擇地或額外地，本發明的抗體或其抗原結合片段可包含一另外的CDR-為基的抗原結合位址(例如由一VH及一VL形成)用於第二或第三標靶抗原。因而，依據本發明的抗體分子或其抗原結合片段可為包含第二抗原結合位址的多專一性，較佳為雙專一性分子。

【0141】第二抗原結合位址，當存在時，可以為一種CH3-為基的或CH2-為基的抗原結合位址或CDR-為基的抗原結合位址，並且可與一抗原結合以使得該抗原之結合預期對癌症治療的情況有助益。

【0142】抗體分子可以為一種 mAb^2 (TM)雙專一性抗體。一種如本文所述之 mAb^2 雙專一性抗體為一種IgG免疫球蛋白，其包括一種CDR-為基的抗原結合位址於其之各個可變異區域及至少一抗原結合位址於該抗體分子的恆定域。

【0143】於一具體例中，當該抗體或其抗原結合片段包含一第二抗原結合位址，例如CH3-為基的、CH2-為基的或CDR-為基的抗原結合位址時，該第二抗原結合位址可與非多餘及互補的抑制查核點分子結合，例如CTLA-4、LAG-3、TIGIT、TIM-3、VISTA、CD73、

CSF-1R、KIR、B7-H3、B7-H4、2B4、NKG2A、CD47、SIRPa、BTLA、CCR4、CD200R或TGFβ。

【0144】抑制PD-1/PD-L1中心及刺激共刺激分子代表提升人類患者的免疫反應之互補策略。通過查核點阻斷而反轉T細胞衰竭可允許此等細胞更有力地活化且發展充分的抗腫瘤活性。因而，於另一具體例中，本發明的抗體或其抗原結合片段可包含一第二抗原結合位址，例如CH3-為基的、CH2-為基的或CDR-為基的抗原結合位址，且該第二抗原結合位址可與T細胞表現的共刺激分子結合，且為T細胞表現的共刺激分子之促效劑，共刺激分子為例如OX40、ICOS、CD40、HVEM、NKG2D或TNFR2。

【0145】於另外的具體例中，本發明的抗體或其抗原結合片段可包含一第二抗原結合位址，例如CH3-為基的、CH2-為基的或CDR-為基的抗原結合位址，且該第二抗原結合位址可與腫瘤關聯性抗原(TAA)結合。預期此等抗體或其抗原結合片段會通過局部化的免疫活化而導致腫瘤專一性T細胞反應。TAAs之實例為c-Met、B7-H3、B7-H4、EGFR、HER-2、EPCAM、CEACAM、FAP、VEGF、MSLN、GPC3、CD38、CD19及CD20。

【0146】如上所述，感染性疾病與腫瘤學顯示出許多相似之處。可利用PD-L1於免疫調節的角色來使對抗病原體的免疫反應達到最大。免疫調控於治療感染性疾病的背景中為醫學新興的領域且早期評論暗示PD-L1阻斷可改良感染的生物反應，特別是，幫助抵消T細胞衰竭、管理免

疫媒介的清除(clearance)及產生長期的免疫性(Wykes and Lewin, 2017)。

【0147】於一些感染性疾病中，過大的前炎性反應及次優的抗原專一性T細胞活性是嚴重組織損傷的原因(Rao 等人，2017)。不希望受理論束縛，認為使用包含第二抗原結合位址之本發明的抗體或其抗原結合片段可藉由使對病原體環境有益的免疫調控活性局部化，而於治療此等疾病方面獲得應用。

【0148】任擇地，使用包含會結合免疫細胞標靶之第二抗原結合位址，針對致效作用或拮抗作用，之本發明的抗體或其抗原結合片段，可導致T細胞專一性及活性增加。

【0149】因而，於一具體例中，於該抗體或其抗原結合片段包含一第二抗原結合位址的情況下，該第二抗原結合位址可結合免疫細胞標靶，例如PD-1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、TIGIT、TIM3、OX40、CD40、ICOS、CD28或CD80。

【0150】任擇地，於該抗體或其抗原結合片段包含一第二抗原結合位址的情況下，該第二抗原結合位址可結合致病的標靶，即人類病原體表現的抗原。病原體可為病毒、細菌、真菌或寄生蟲。較佳地，病原體為病毒、細菌或真菌。更佳地，病原體為病毒或細菌。最佳地，病原體為病毒。病毒抗原之實例包括人類免疫不全病毒(HIV)表現的蛋白p24、gp120及gp41、B型肝炎病毒(HBV)表現的B型肝炎表面抗原(HBsAg)、及流行性感冒病毒表現的血球凝

集素及神經胺糖酸酶。細菌抗原之實例包括結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 表現的 Rv1733、Rv2389 及 Rv2435n。

【0151】於一些具體例中，本發明之抗體的第二抗原結合位址不與 OX40 結合。此外或任擇地，本發明之抗體的第二抗原結合位址不與 CD137 結合。此外或任擇地，本發明之抗體的第二抗原結合位址不與 CD27 結合。此外或任擇地，本發明之抗體的第二抗原結合位址可能不與糖皮質素-誘發的 TNFR-相關蛋白 (GITR) 結合。此外或任擇地，本發明之抗體的第二抗原結合位址可能不與淋巴細胞活化基因 3 (LAG-3) 結合。此外或任擇地，本發明之抗體的第二抗原結合位址可能不與可誘發的 T-細胞共刺激劑 (Inducible T-cell COStimulator) (ICOS) 結合。

【0152】本發明之抗體可以複合至一免疫系統調控劑、胞毒型分子、放射性同位素或可偵測的標示。免疫系統調控劑可以為胞毒型分子，例如細胞介素。

【0153】該抗體分子可以複合至一種生物活性分子或可偵測的標記。在這種情況下，該抗體分子可以稱為複合物。此等複合物於治療及/或診斷如本文所述的疾病方面獲得應用。

【0154】舉例而言，生物活性分子可以為免疫系統調控劑，例如細胞介素，較佳為人類細胞介素。舉例而言，細胞介素可以為刺激 T 細胞活化及/或增殖的細胞介素。供用於複合抗體分子之細胞介素之實例包括 IL-2、IL-10、

IL-12、IL-15、IL-21、GM-CSF及IFN- γ 。

【0155】任擇地，生物活性分子可以為配體陷阱，例如細胞介素，如TGF- β 或IL-6之配體陷阱。

【0156】可與抗體分子複合的合適的可偵測的標記為本技藝已知的且包括放射性同位素，例如碘-125、碘-131、釷-90、銻-111及鎝-99；螢光染料，例如螢光素、玫瑰紅、藻紅素、紅色螢光染劑(Texas Red)及花青染料衍生物例如，Cy7及Alexa750；顯色染料，例如二胺基聯苯胺；乳膠珠；酵素標記例如辣根過氧化物酶；磷光體或具光譜隔離吸收或發射特徵之雷射染料；以及化學部分，例如生物素，其能經由結合專一性同源可偵測的部分，例如標記的抗生物素蛋白來偵測。

【0157】本發明之抗體分子可以經由任何合適的共價或非共價鍵聯，例如雙硫鍵或胜肽鍵，與生物活性分子或可偵測的標記複合。於生物活性分子為細胞介素的情況中，細胞介素可以經由胜肽鏈接子與該抗體分子複合。合適的胜肽鏈接子係本技藝已知的且長度可以為5至25、5至20、5至15、10至25、10至20或10至15個胺基酸。

【0158】於一些具體例中，生物活性分子可以經由可切割的鏈接子而與該抗體複合。鏈接子能允許生物活性分子於治療位址從該抗體釋放。鏈接子可包括醯胺鍵(如胜肽鏈接子)、雙硫鍵或脲。胜肽鏈接子舉例而言可以藉由位址專一性蛋白酶予以切割，雙硫鍵可以藉由胞質液還原環境予以切割以及脲可以藉由酸媒介的水解予以切割。

【0159】複合物可以為一種包含本發明的抗體及生物活性分子之融合蛋白。在這種情況下，生物活性分子可經由胜肽鏈接子或胜肽鍵與抗體複合。在抗體是多鏈分子的情況下，諸如抗體是或包含Fcab或為mAb²的情況下，生物活性分子可與抗體分子之一或多鏈複合。舉例而言，生物活性分子可與mAb²分子之一或二個重鏈複合。融合蛋白具有容易生產及純化的優點，促進臨床等級的材料之生產。

【0160】本發明亦提供編碼本發明之抗體或抗原結合片段之核酸或核酸組，以及一種包含此一核酸或核酸組之載體。

【0161】於該核酸編碼本發明之抗體分子的VH及VL域，或重及輕鏈的情況下，兩種域或鏈可由兩種單獨的核酸分子所編碼。

【0162】一種經單離的核酸分子可用來表現本發明之抗體分子。一般而言會提供用於表現重組載體的形式之核酸。本發明的另一態樣因而提供包含如上所述的核酸之載體。可挑選或建構合適的載體，包含合適的調節性序列，包括啟動子序列、終止子片段、聚腺苷酸化序列、增強子序列、標記基因及其他合適的序列。較佳地，載體含有合適的調節性序列來驅動核酸於宿主細胞內之表現。載體可為合適的質體、病毒如噬菌體或噬粒(phagemid)。

【0163】本文所述之核酸分子或載體可導入宿主細胞內。核酸或載體導入宿主細胞內的技術為本技藝已確立

的且可使用任何合適的技術。本技藝已知一系列適合生產重組抗體分子的宿主細胞，且包括細菌、酵母、昆蟲或哺乳動物宿主細胞。較佳的宿主細胞為哺乳動物細胞，諸如CHO、NS0或HEK細胞，舉例而言HEK293細胞。

【0164】亦提供一種重組宿主細胞，其包含本發明之核酸或載體。此一重組宿主細胞可用於生產本發明之抗體。因而，亦提供一種生產本發明的抗體之方法，該方法包含於適合用於生產該抗體的條件下培養該重組宿主細胞。該方法可進一步包含單離及/或純化該抗體分子的步驟。

【0165】因而本發明提供一種生產本發明抗體分子之方法，其包含於宿主細胞內表現編碼該抗體分子之核酸及選擇性地單離及/或純化由此生產的抗體分子。用於培養宿主細胞之方法為本技藝眾所周知的。純化重組抗體分子的技術為本技藝眾所周知的且包括，諸如HPLC、FPLC或親和力層析法，舉例而言使用蛋白A或蛋白L。在一些具體例中，可利用抗體分子上的親和力標籤來執行純化。該方法亦可包含調配該抗體分子至一藥學組成物之內，選擇性地加上一藥學上可接受的賦形劑或如以下所述之其他物質。

【0166】本發明之抗體預期會於治療應用方面獲得應用，特別是人類之治療應用，例如癌症治療及治療感染性疾病。因而，亦提供一種組成物例如一種藥學組成物，其包含如本發明之抗體分子及一賦形劑例如一藥學上可接

受的賦形劑。

【0167】本發明進一步提供一種本發明之抗體分子，供用於一種治療方法。亦提供一種治療一患者的方法，其中該方法包含投予一治療有效量的如本發明之抗體分子至該患者。進一步提供一種如本發明之抗體分子供用於製造一藥劑之用途。如本文所述，一患者較佳為一人類患者。

【0168】本發明亦提供一種本發明之抗體分子，供用於治療一患者癌症的方法。亦提供一種治療一患者癌症的方法，其中該方法包含投予一治療有效量的如本發明之抗體分子至該患者。進一步提供一種如本發明之抗體分子供用於製造一藥劑之用途，該藥劑用於治療一患者的癌症。該治療可進一步包含投予第二抗癌劑及/或療法，例如一種抗腫瘤疫苗及/或化學治療藥物至該患者。該第二抗癌劑及/或療法與本發明之抗體分子可以同時、分別或相繼投予至該患者。

【0169】於另一種態樣中，本發明係關於一種結合PD-L1之抗體分子供用於a)治療癌症，b)延遲癌症的進展，c)延長罹患癌症的患者的存活，或d)刺激細胞媒介的免疫反應。

【0170】本發明亦提供本發明之抗體供用於治療一患者感染性疾病的方法。亦提供一種治療一患者感染性疾病的方法，其中該方法包含投予一治療有效量的如本發明之抗體至該患者。進一步提供一種如本發明之抗體供用於製造一藥劑之用途，該藥劑用於治療一患者的感染性疾

病。該治療可進一步包含投予用於治療該感染性疾病的第二製劑及/或療法至該患者。該第二製劑及/或療法與本發明之抗體或其抗原結合片段或抗體分子可以同時、分別或相繼投予至該患者。

【0171】如本文所述之抗體分子因而可用於治療應用，特別是癌症治療。此外，預期該抗體分子可用於治療感染性疾病，例如持續性感染性疾病。

【0172】如本文所述之抗體分子可用於一種治療人類或動物身體的方法。提供本發明之相關態樣；

(i) 本文所述之抗體分子供用作為一藥劑，

(ii) 本文所述之抗體分子供用於一種治療一疾病或障礙的方法，

(iii) 本文所述之抗體分子於製造一藥劑之用途，該藥劑用於治療一疾病或障礙；以及，

(iv) 一種治療一個體的一疾病或障礙的方法，其中該方法包含投予一治療有效量的如本文所述之抗體分子至該個體。

【0173】個體可以為一患者，較佳為一人類患者。

【0174】治療可以是達成一些所欲治療效應之任何治療或療法，舉例而言，抑制或延遲病況的進展，且包括降低進展速度、使進展速度停止、改良病況、病況的治癒或緩解(不論是部分或全部)、病況的一或多症狀及/或徵象之預防、改良、延遲、緩和或阻止或是延長個體或患者的存活超出沒有治療所預期者。

【0175】亦包括作為預防措施之治療(即預防(prophylaxis))。舉例而言，疑似或有疾病如癌症發生或復發之風險的個體可如本文所述予以治療。此治療能預防或延遲個體之疾病的發生或復發。

【0176】一種如所述之治療方法可包含投予該抗體分子以外之至少一另外的治療至該個體。本文所述之抗體分子因而可以單獨投予或是組合以一或多其他的治療投予至該個體。在該抗體分子組合以另一種治療投予至該個體的情況下，額外的治療可以與該抗體分子之投予同時、相繼或分別投予至該個體。在額外的治療與該抗體分子同時投予的情況下，該抗體分子與額外的治療可以如一種組合製備物投予至該個體。舉例而言，額外的治療可以為待治療的疾病已知的療法或治療劑。

【0177】當抗體分子可單獨投予時，抗體分子通常會呈藥學組成物形式投予，其可包含該抗體分子以外之至少一組分。本發明的另一種態樣因而提供一種藥學組成物，其包含如本文所述之抗體分子。亦提供一種方法其包含調配一抗體分子至一藥學組成物內。

【0178】藥學組成物，除了抗體分子之外，可包含一藥學上可接受的賦形劑、載劑、緩衝液、安定劑或本技藝熟悉此藝者眾所周知的其他物質。當使用於本文中，術語“藥學上可接受的”係關於化合物、物質、組成物及/或劑量形式，其在健全的醫學判斷範圍內係適合用於接觸個體(如人類)的組織而沒有過量毒性、刺激、過敏反應或其他問題

或併發症，相稱於合理的利益/風險比率。各載劑、賦形劑等在與調配物的其他成分相容的意義上也必須是“可接受的”。載體或其他物質的確切性質將依投予途徑而定，投予途徑可為經由灌注、注射或任何其他合適的途徑，如下所述。

【0179】就非經腸，如皮下或靜脈投予而言，諸如透過注射，包含該抗體分子的藥學組成物可呈一種非經腸可接受的水溶液形式，其係無熱原且具有適宜的pH值、等滲透壓性及穩定性。本技藝相關技藝者能使用，舉例而言，等滲透壓性載劑，如氯化鈉注射液、林格氏(Ringer)注射液、乳酸林格氏注射液來製備適宜的溶液。可視需要使用防腐劑、安定劑、緩衝液、抗氧化劑及/或其他添加劑，包括緩衝液例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，例如抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(例如氯化十八烷基二甲基苄基銨；氯化六氫季銨；氯化苯二甲氫銨；氯化本索寧(benzethonium chloride)；酚、丁醇或苯甲醇；羥苯甲酸烷基酯，例如羥苯甲酸甲酯或羥苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3'-戊醇；及間甲酚)；低分子量多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他醣類，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合

物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如吐溫™(TWEEN™)、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0180】在一些具體例中，可提供呈凍乾形式之抗體分子供用於在投予前先還原(reconstitution)。舉例而言，凍乾的抗體分子可在投予至個體前先以無菌水或食鹽水還原。

【0181】可按一“治療有效量”予以投予，此為足以顯示對於個體之益處之量。所投予的實際量及投予速率與時程，將取決於要被治療的病況之性質與嚴重性、所治療的特定個體、個體的臨床狀況、該障礙的肇因、組成物的遞輸部位、抗體分子的類型、投予方法、投予日程安排及執業醫師所知的其他因素而定。治療的處方，例如決定劑量等等，係在普通科醫生及其他醫生的責任範圍內，並且可能依所治療疾病的症狀嚴重性及/或進展而定。抗體分子適當的劑量係本技藝眾所周知的(Ledermann等人，1991；Bagshawe等人，1991)。可使用本文所示的特定劑量或Physician's Desk Reference (2003)中所指出之適合所投予抗體分子的特定劑量。可藉由比較其活體外活性與在動物模式之活體內活性而判定一抗體分子的治療有效量或適宜劑量。用於外推小鼠及其他測試動物之有效劑量至人類的方法係已知的。確切劑量將依數項因子而定，包括待治療區域的大小與位置以及該抗體分子的確切性質。

【0182】典型的抗體劑量供用於全身應用係在100 µg至1 g的範圍內，以及供用於局部應用係在1 µg至1 mg

的範圍內。可投予起始較高的速效劑量，接著一或多次較低的劑量。此係成年個體單一治療的劑量，小孩及嬰兒可按比例調整劑量，並且與分子量成比例地調整其他的抗體格式。

【0183】治療可以以每天、每星期二次、每星期或每個月的間隔予以重複，由醫師自行決定。個體的治疗時間表可取決於抗體組成物的藥物動力學(pharmacokinetic)及藥效學性質、投予途徑及所治療病況的本質。

【0184】治療可以是定期的，且投予之間的期間可為大約二週或更長時間，如大約三週或更長時間，大約四週或更長時間，大約一個月或更長時間一次，大約五週或更長時間，或大約六週或更長時間。舉例而言，治療可以每二至四週或每四至八週。合適的調配物及途徑係如以上所述。

【0185】於較佳的具體例中，本文所述之抗體分子可用於一種治療癌症的方法。

【0186】癌症可特徵在於惡性的癌症細胞之異常增殖。在提及特定類型癌症，諸如乳癌的情況下，此係指相關組織，如乳房組織的惡性細胞之異常增殖。一種繼發性癌症，其位於乳房但為另一組織諸如卵巢組織的惡性細胞之異常增殖的結果，本文不會稱為乳癌而是稱為卵巢癌。

【0187】癌症可為原發性或繼發性癌症。因而，如本文所述之抗體分子可用於一種治療一個體癌症的方法，其中該癌症為原發性腫瘤及/或腫瘤轉移。

【0188】使用如本文所述之抗體分子要治療的癌症腫瘤可包含表現PD-L1的細胞，舉例而言於其等之細胞表面上。在一具體例中，該腫瘤可能已經判定為包含表現PD-L1的細胞。用於判定一種抗原於細胞表面上的表現之方法為本技藝已知的且包括，舉例而言，流動式細胞測量術。

【0189】舉例而言，使用如本文所述之抗體分子要治療的癌症可選自於下列所組成之群組：白血病，例如急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性類淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastoid leukaemia)(ALL)及慢性淋巴球性白血病(CLL)；淋巴瘤，例如何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤；及實性癌症，例如肉瘤(如軟組織肉瘤)、皮膚癌(如默克細胞癌(Merkel cell carcinoma))、黑色素瘤、膀胱癌(如泌尿上皮癌)、腦癌(多形性神經膠質母細胞瘤)、乳癌、子宮體/內膜癌、卵巢癌(如卵巢漿液性囊腺腫)、前列腺癌、肺癌(如非小細胞肺癌(NSCLC)及小細胞肺癌(SCLC))、結腸直腸癌(如結腸直腸腺癌)、子宮頸癌(如子宮頸鱗狀細胞癌及子宮頸腺癌)、肝癌(如肝細胞癌)、頭頸部癌(如頭頸部鱗狀細胞癌)、食道癌、胰臟癌、腎癌(如腎臟細胞癌)、腎上腺癌、胃癌(如胃腺癌)、睪丸癌、膽囊及膽道癌(如膽管癌)、甲狀腺癌、胸腺癌(thymus cancer)、骨癌及腦癌。

【0190】於較佳的具體例中，使用如本文所述之抗體分子要治療的癌症係實性癌症。更佳地，使用如本文所述

之抗體分子要治療的癌症係選自於下列所組成之群組之實性癌症：肉瘤、黑色素瘤、膀胱癌、腦癌、乳癌、卵巢癌、子宮體/內膜癌、前列腺癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、肝癌、頭頸部癌、胰臟癌、腎癌及胃癌。

【0191】於癌症的情況中，治療可包括抑制癌症生長，包括完全癌症緩解及/或抑制癌症轉移，以及抑制癌症復發。癌症生長一般係指表示癌症變化的一些指數中的任一者達更發展形式。因而，測量癌症生長抑制的指數包括癌細胞存活減少、腫瘤體積或形態下降(舉例而言，使用電腦斷層(CT)、超音波檢查或其他成像方法來判定)、延遲腫瘤生長、破壞腫瘤血管分佈、改善遲發性過敏反應皮膚測試的表現、增高抗癌免疫細胞的活性或其他抗癌免疫反應，以及減少腫瘤專一性抗原的位準。活化或提升個體對癌性腫瘤之免疫反應可改善個體抵抗癌症生長的能力，特別是個體內已經存在的癌症之生長及/或減少個體內癌症生長的傾向。

【0192】於癌症治療的情況中，如本文所述之抗體分子可以組合以另一種抗癌療法或治療劑，例如已被證明是合適於或預期是合適於所談論的癌症之治療的抗癌療法或治療劑投予至該個體。舉例而言，抗體分子可以組合以一化學治療藥物、放射療法、免疫治療藥物、抗腫瘤疫苗、溶瘤病毒、授受性細胞轉移(ACT)療法(例如授受性NK細胞療法或帶有嵌合抗原受體(CAR)T細胞、自體腫瘤浸潤淋巴細胞(TILs)或 γ/δ T細胞之療法或激素療法製劑投予

至該個體。

【0193】不希望受理論束縛，但認為本文所述之抗體分子可以作用為抗癌療法的佐劑。具體而言，一般認為投予該抗體分子組合以，舉例而言化學療法及/或放射療法、或組合以抗腫瘤疫苗至個體，會觸發比化學療法及/或放射療法、或抗腫瘤疫苗單獨達成的免疫反應更大的對抗癌症免疫反應。

【0194】供用於組合如本文所述之本發明的抗體投予的一種或多種化學治療劑可以選自於下列所組成的群組：紫杉烷(taxanes)、胞毒型(cytotoxic)抗生素、酪胺酸激酶抑制劑、PARP抑制劑、B-Raf酵素抑制劑、MEK抑制劑、c-MET抑制劑、VEGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、烷化劑、鉑類似物、核苷類似物、抗葉酸劑(antifolate)、沙利竇邁(thalidomide)衍生物、抗惡性腫瘤化學治療劑及其他。紫杉烷包括多烯紫杉醇(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)及nab-紫杉醇；胞毒型抗生素包括放線菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)，及蒽環(anthracyclines)如多柔比星(doxorubicin)、雙羥蒽醌(mitoxantrone)及戊柔比星(valrubicin)；酪胺酸激酶抑制劑包括厄洛替尼(erlotinib)、吉菲替尼(gefitinib)、阿西替尼(axitinib)、PLX3397、伊馬替尼(imatinib)、考比替尼(cobemitinib)及曲美替尼(trametinib)；PARP抑制劑包括尼拉帕尼(piraparib)；B-Raf酵素抑制劑包括維羅非尼(vemurafenib)及達拉菲尼(dabrafenib)；烷化劑包括達卡

巴嗪(dacarbazine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)及替莫唑胺(temozolomide)；鉑類似物包括卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin)；核苷類似物包括阿扎胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)及吉西他汀(gemcitabine)；抗葉酸劑包括胺甲喋呤(methotrexate)及培美曲塞(pemetrexed)。合適用於本發明之其他的化學治療劑包括地法替尼(defactinib)、恩替諾特(entinostat)、艾日布林(eribulin)、伊立替康(irinotecan)及長春鹼(vinblastine)。

【0195】供用於和如本文所述之抗體分子一起投予的較佳的治療劑為多柔比星、雙氫蔥醌、環磷醯胺、順鉑、及奧沙利鉑。

【0196】供用於組合如本文所述之抗體分子投予的放射療法可以為體外放射治療或近接治療。

【0197】供用於組合如本文所述之抗體分子投予的免疫治療藥物可以為治療抗體分子、核酸、細胞介素或細胞介素為基的療法。舉例而言，治療抗體分子可結合免疫調節分子，諸如抑制性查核點分子或免疫共刺激分子、先天性免疫系統的受體或腫瘤抗原，諸如細胞表面腫瘤抗原或可溶性腫瘤抗原。治療抗體分子可結合的免疫調節分子之實例包括CTLA-4、LAG-3、TIGIT、TIM-3、VISTA、PD-1、CD47、CD73、CSF-1R、KIR、OX40、CD40、HVEM、IL-10及CSF-1。治療抗體分子可結合的先天性免

疫系統的受體之實例包括TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR7、TLR9、似RIG-I受體(例如RIG-I及MDA-5)及STING。治療抗體分子可結合的腫瘤抗原之實例包括HER2、EGFR、CD20及TGF- β 。

【0198】供用於組合如本文所述之抗體分子投予的核酸可以為siRNA。

【0199】細胞介素或細胞介素為基的療法可以選自於下列所組成的群組：IL-2、複合的IL2之前驅藥、GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-9、IL-15、IL-18、IL-21及第一型干擾素。

【0200】癌症治療的抗腫瘤疫苗已在臨床實施且於科學文獻中詳細討論(例如Rosenberg S. Development of Cancer Vaccines. ASCO Educational Book Spring: 60-62 (2000))。此主要涉及激起免疫系統以對自體或同種異體癌症細胞表現的各種細胞標記起反應，其係藉由使用該等細胞作為疫苗接種方法，自體或同種異體癌症細胞二者帶有或不帶有顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)。GM-CSF於抗原呈現激起強大的反應且當與該策略一起使用時運作得特別好。

【0201】化學治療藥物、放射療法、免疫治療藥物、抗腫瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT療法或激素療法製劑較佳為用於所談論的癌症之化學治療藥物、放射療法、免疫治療藥物、抗腫瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT療法或激素療法製劑，亦即已經證實對治療所談論的癌症有效的化學治療藥物、

放射療法、免疫治療藥物、抗腫瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT療法或激素療法製劑。已經證實對所談論的癌症有效之合適的化學治療藥物、放射療法、免疫治療藥物、抗腫瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT療法或激素療法製劑之挑選係在本技術人員的能力範圍內。

【0202】在關於可能的治療用途之一些具體例中，不會活化效應子功能的抗體是較佳的。

【0203】IgG4已被使用但是此亞類會經歷Fab臂交換(Fab-arm exchange)，其中IgG4之間的重鏈能於活體內交換。由於其等缺少效應子功能，IgG4抗體代表封阻受體阻斷而沒有細胞耗乏之較佳的IgG亞類。IgG4分子能在動態過程中交換半分子(half-molecules)稱為Fab臂交換。此現象能於治療抗體及內源性IgG4之間發生。S228P突變已證實會防止此重組過程而允許設計不太可預測的治療IgG4抗體。

【0204】已知CH2域會結合Fc γ 受體及補體。抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)需要CH2域與Fc γ 受體的結合，而補體依賴性細胞毒性(CDC)需要結合補體。該抗體分子之CH2域較佳包含一個或多個突變其能減少或廢除CH2域與一個或多個Fc γ 受體，例如Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIII及/或補體的結合作用。本發明人假設減少或廢除與Fc γ 受體的結合作用會降低或消除該抗體分子所媒介的ADCC。相似地，減少或廢除與補體的結合作用預期會降低或消除該抗體分子所媒介的CDC。不希望受

理論束縛，但預料於投予該抗體分子給患者時，此點會減少或避免肝發炎。此外，減少或廢除與Fc γ 受體的結合預期可用於抗體分子包含如本文所述之用於免疫細胞抗原的第二抗原結合位址的情況，其中應該可避免ADCC及/或CDC媒介的該抗體分子結合的免疫細胞之致死作用。減少或廢除CH2域與一個或多個Fc γ 受體及/或補體之結合作用的突變為本技藝已知的(Wang等人，2018)。此等突變包括Bruhns等人，2009及Hezareh等人，2001乙文內描述的"LALA突變"，其涉及以丙胺酸取代CH2域之IMGT位置1.3及1.2之白胺酸殘基(L1.3A及L1.2A)。任擇地，經由藉著使CH2域之IMGT位置84.4之天冬醯胺酸(N)突變為丙胺酸、甘胺酸或麩醯胺酸(N84.4A、N84.4G或N84.4Q)，而使保守的N-鍵接醣基化位址突變來產生無醣苷基(a-glycosyl)的抗體，亦已知會降低IgG1效應子功能(Wang等人，2018)。至於另一種選擇，已知經由使CH2域之IMGT位置114之脯胺酸突變為丙胺酸或甘胺酸(P114A或P114G)會降低補體活化(C1q結合)及ADCC(Idusogie等人，2000；Klein等人，2016)。亦可組合此等突變俾以產生具有進一步降低或沒有ADCC或CDC活性的抗體分子。

【0205】因而，該抗體分子可包含一CH2域，其中該CH2域較佳包含：

- (i) 丙胺酸殘基於位置1.3及1.2處；及/或
- (ii) 一丙胺酸或甘胺酸於位置114處；及/或

(iii) 一丙胺酸、麩醯胺酸或甘胺酸於位置84.4處；

其中該胺基酸殘基編號係根據IMGT編號方式。

【0206】於較佳的具體例中，該抗體分子包含一CH2域，其中該CH2域包含：

(i) 一丙胺酸殘基於位置1.3處；及

(ii) 一丙胺酸殘基於位置1.2處；

其中該胺基酸殘基編號係根據IMGT編號方式。

【0207】於任擇較佳的具體例中，該抗體分子包含一CH2域，其中該CH2域包含：

(i) 一丙胺酸殘基於位置1.3處；

(ii) 一丙胺酸殘基於位置1.2處；及

(iii) 一丙胺酸殘基於位置114處；

其中該胺基酸殘基編號係根據IMGT編號方式。

【0208】IgG由於FcRn媒介的回收作用而於血清內天然地持續很長一段時間，給予其典型大概21天的半衰期。為了延長半衰期，Fc域與FcRn之pH依賴性交互作用業已經工程處理以增加於pH 6.0之親和力同時保留於pH 7.4之最小的結合。突變T250Q/M428L，賦予恆河猴的IgG半衰期大概2倍的增加。M252Y/S254T/T256E變異體(稱為YTE)，賦予食蟹獼猴的IgG半衰期大概4倍增加。在某些情況下希望更長的半衰期以減少投予頻率同時維持或改良投予的抗體之功效。本發明的抗體可提供為半衰期延長的變異體，經工程處理以延長投予後於活體血清內的半衰期，因而本發明的抗體可提供為T250Q/M428L或

M252Y/S254T/T256E變異體。

【0209】本發明的抗體分子可用於偵測PD-L1，特別是偵測其等細胞表面包含PD-L1的細胞，即表現細胞表面結合的PD-L1之細胞。細胞可以為免疫系統，例如CD8⁺ T細胞、CD4⁺ T細胞、Treg細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞、樹突細胞或TILs，但較佳為CD8⁺ T細胞或TILs。

【0210】因而，本發明另係有關於一種抗體分子供用於偵測一樣本內PD-L1的存在之用途，較佳為其等細胞表面包含PD-L1的細胞之存在之用途。該抗體分子可與如本文其他地方所述的可偵測的標記複合。

【0211】亦提供一種活體外偵測PD-L1的方法，其中該方法包含孵育該抗體分子與感興趣的樣本，及偵測該抗體分子與樣本之結合，其中該抗體與該樣本之結合表示PD-L1之存在。該抗體分子與樣本之結合可使用，舉例而言ELISA來偵測。

【0212】於較佳的具體例中，本發明係有關於一種活體外偵測包含PD-L1於其等之細胞表面的細胞之方法，其中該方法包含孵育該抗體分子與感興趣的細胞樣本，及判定該抗體分子與該樣本內存在的細胞之結合，其中該抗體與該樣本內存在的細胞之結合表示包含PD-L1於其等之細胞表面的細胞存在。偵測抗體分子與細胞之結合的方法為本技藝已知的且包括ELISAs及流動式細胞測量術。

【0213】感興趣的細胞樣本可以為從一個體得到的腫瘤樣本。

【0214】本發明的抗體分子因而可用於偵測或診斷疾病或障礙，特別是偵測或診斷癌症。癌症可以為能用如本文所述之本發明的抗體分子治療的癌症。

【0215】因而提供本發明之相關態樣；

(i) 本文所述之抗體分子供用作為一診斷，

(ii) 本文所述之抗體分子供用於一種偵測或診斷疾病或障礙，例如癌症的方法，

(iii) 本文所述之抗體分子於製造一診斷產品之用途，該診斷產品係供用於偵測或診斷疾病或障礙；

(iv) 一種偵測或診斷一個體的疾病或障礙的方法；以及

(v) 一種供用於一種偵測或診斷一個體的疾病或障礙的方法之套組，該套組包含如本文所述之抗體分子。

【0216】鑑於本揭露內容，包括下列實驗例證在內，本發明另外的態樣與具體例將為本技藝熟悉此藝者所顯而易見者。

【0217】本說明書所提及之所有文件係以其等之整體併入以作為參考資料。

【0218】於本文所用之“及/或”應視為兩種指定特徵或組分中之每一者具有或不具有另一者之特定揭示內容。舉例而言，“A及/或B”應視為(i)A、(ii)B以及(iii)A及B之每一者的特定揭示內容，如同各者係在本文中個別陳述一樣。

【0219】除非上下文另有規定，以上所列特性之說明

與定義並非受限於本發明的任一特定態樣或具體例且同樣適用於所述的所有態樣與具體例。

【0220】現在將藉由實施例且參考本文提供之圖式來說明本發明的特定態樣與具體例。

【圖式簡單說明】

【0221】圖目錄

圖1：混合淋巴球反應分析。抗PD-L1 κ 殖株G1/894_8_E05、G1/887_4_E12及G1/887_4_G12之功能活性係以混合淋巴球反應分析進行測試。所有的抗PD-L1 mAbs顯示出有效活性及低於0.030 nM的EC₅₀值。未觀察到陰性對照G1AA/4420的活性。

圖2：DO11.10小鼠T細胞活化分析。抗PD-L1 κ 殖株G1/894_8_E05、G1/887_4_E12及G1/887_4_G12對於小鼠PD-L1之功能活性係以過度表現小鼠PD-L1之LK35.2及DO11.10 T細胞之T細胞分析予以測定。所有的抗PD-L1 mAbs顯示出有效活性及很低的納摩爾(nanomolar)EC₅₀值。未觀察到陰性對照G1AA/4420的活性。

圖3：抗PD-L1 mAbs於非罹患腫瘤小鼠內的藥物動力學。

圖4：混合淋巴球反應分析。抗PD-L1 κ 殖株G1AA/E05v2、G1AA/E12v2及G1AA/G12v2之功能活性係以混合淋巴球反應分析進行測試。所有的抗PD-L1 mAbs顯示出有效活性及低於0.055 nM的EC₅₀值。未觀察

到陰性對照G1AA/4420的活性。

【實施方式】

【0222】較佳實施例之詳細說明

實施例

此等實驗的目標是要產生一種抗人類PD-L1 mAb，其與小鼠及/或食蟹獼猴PD-L1為交叉反應性的且為PD1/PD-L1活性之有效抑制劑(阻斷劑)。

實施例1：初始的抗PD-L1結合mAb：280_02_G02的單離

1.1 抗原：CD4及Fc標誌的人類及小鼠PD-L1

【0223】產生帶有融合蛋白之人類及小鼠PD-L1抗原供用於抗體選擇與篩選。抗原與單體C端大鼠CD4，第3及4域(rCd4)標誌(Brown and Barclay, 1994)或二聚體人類IgG1 Fc域一起表現(導致hPD-L1-rCD4-His(序列辨識編號：79)、hPD-L1-Fc-His(序列辨識編號：80)、mPD-L1-rCD4-His(序列辨識編號：81)及mPD-L1-Fc-His(序列辨識編號：82)。生產二種不同格式的抗原以使得在後續的抗體噬菌體展示淘選期間能消除標誌結合者。編碼抗原的表現質體係如Chapple等人，2006乙文所述轉染至HEK293細胞內。在轉染後第5天收獲上清液並且藉由Ni-NTA瓊脂糖凝膠親和力層析法(Schofield等人，2007)純化分泌的抗原。使用EZ-link Sulfo-NHS-生物素試劑(Thermo Fisher Scientific，產品代碼21326)、遵循製造商的建議來製備生物素化抗原。生物素

化反應產物經凝膠過濾且收集單體部分。單體部分使用於所有溶液相噬菌體展示選擇作用。每分子的生物素平均數依使用螢光生物素定量套組(Thermo Fisher Scientific，產品代碼46610)判定為每PD-L1單體為1至3個生物素。

1.2. 選擇作用

1.2.1 庫的設計

【0224】“IONTAS 1”人類抗體噬菌體展示庫(IONTAS Ltd.)被用來選擇抗PD-L1植株。用來構建該IONTAS 1庫的抗體基因係源自於人類淋巴細胞(42個白膜層捐贈)以及一個扁桃腺組織樣本。該等白膜層與扁桃腺組織這兩者皆在地域研究倫理委員會的批准下而獲得。

1.2.2 初始的固相選擇作用

【0225】三個輪次的固相選擇作用係利用該IONTAS 1抗體噬菌體展示庫並使用直接塗覆於聚苯乙烯Nunc管上的抗原來進行，如Schofield等人，2007乙文所述。第一、第二及第三選擇輪係分別使用人類PD-L1-Fc-His(序列辨識編號：80)、小鼠PD-L1-rCD4-His(序列辨識編號：81)及人類PD-L1-Fc-His(序列辨識編號：80)。於第一輪方面，Nunc Maxisorp免疫管(Thermo Scientific, 444202)係塗覆以10 µg/ml的人類PD-L1-Fc-His過夜用於直接選擇作用。隔天用PBS沖洗管子2x然後用PBS 2% Marvel/PBS(MPBS)填補到頂部予以阻斷並孵育1小時，接著用PBS清洗管子三次。而且，以4% MPBS(500 µl)來阻斷IONTAS 1抗體噬菌體展示庫(500 µl)歷時1小時。添

加2% MPBS(179.25 μ l)、Fc-His(10.75 μ l, 2.8 mg/ml)及阻斷的IONTAS 1抗體噬菌體展示庫(110 μ l, 2×10^{12} 群落形成單位, 2% MPBS)至每種抗原塗覆的免疫管。添加Fc-His至選擇中以移去與固相固定的Fc標誌抗原結合的抗Fc結合者。容許抗體噬菌體展示庫與直接固定的抗原在室溫下結合1.5小時。過了這段時間, 免疫管用PBS-T(PBS, pH7.4, 0.1% Tween™-20)清洗六次, 繼而用PBS清洗六次。結合的噬菌體係使用標準的噬菌體回收程序予以溶析及繁殖。第二輪抗體噬菌體展示選擇係如上一般進行, 除了使用小鼠PD-L1-rCd4-His(序列辨識編號: 81)來塗覆Nunc免疫吸附管, 取消選取作用係使用rCd4-His代替Fc-His, 以及對人類PD-L1-Fc-His所選出的第1輪產品噬菌體係使用作為投入噬菌體族群。有關人類PD-L1-Fc-His的第三輪係完全如同第1輪般進行。

1.2.3 鏈混洗及溶液相選擇作用

【0226】經選擇的可變異重(VH)抗PD-L1抗體族群係以如Dyson等人, 2011乙文所述之初始的可變異輕(VL)抗體族群予以混洗, 而此經混洗、援救的抗體-噬菌體-展示族群被應用於溶液相選擇作用。簡言之, 在第1、2及3輪分別以人類PD-L1-rCd4-His(序列辨識編號: 79) (10 nM)、人類PD-L1-rCd4-His(序列辨識編號: 79) (200 pM)及小鼠PD-L1-rCd4-His(序列辨識編號: 81) (10 nM)來進行淘選, 而這會導致生成名為“選擇280”的產品抗PD-L1 scFv族群。此scFv族群含有人類和小鼠抗PD-L1結合scFv

係藉由如Dyson等人，2011乙文所述所執行的噬菌體多株ELISA來判定，並且展現出與人類PD1或與rCd4或Fc標籤的最小交叉反應性。

1.3 篩選：*ELISA*、重組阻斷分析、以細胞為基的阻斷分析

1.3.1 單株scFv ELISA

【0227】來自實施例1.2.3的選擇280 scFv族群藉由ELISA來進行篩選以鑑定出能最佳結合至人類PD-L1的植株。將該scFv族群亞選殖到可溶性scFv載體pSANG10中並且含有可溶性scFvs的大腸桿菌培養物係如下文(Martin等人，2006；Studier，2005)所述予以製備。可溶性scFv接著使用於具有固定的人類PD-L1-rCd4-His(序列辨識編號：79)的單株ELISA中。簡言之，Nunc Maxisorp平盤(Thermo Fisher Scientific，437111)係塗覆以人類PD-L1-rCd4-His(序列辨識編號：79) (5µg/ml，PBS)過夜，以2% MPBS來阻斷歷時1小時以及添加大腸桿菌培養物上清液(以2X 2% MPBS來稀釋為1：2)並且容許scFv在室溫下結合歷時1小時。經結合的scFv使用標記有鎢的抗-FLAG M2抗體(Sigma，F1804)來檢測。總共篩選出470個植株而這導致鑑定出346個帶相比背景高至少10倍之針對PD-L1的結合信號的抗PD-L1植株，與不含有抗原的“空”阻斷孔相較之下。經由初級ELISA信號所評定的192個最佳抗人類PD-L1植株被選擇出來供用於進一步分析。

1.3.2 以ELISA為基的PD-L1/PD-1阻斷分析篩選scFv

【0228】為了鑑定出阻斷PD-L1與PD1之間交互作用的植株，進行ELISA以篩選供用於阻斷scFv。簡言之，nunc maxisorp平盤(437111，Thermo Fisher Scientific)係塗覆以抗rCd4(第3及4域)抗體(MCA1022，OX-68，Bio-Rad)過夜，以3% MPBS阻斷並在室溫下與人類PD-1-rCd4-His(序列辨識編號：79)(5 µg/ml配於3% MPBS中)孵育歷時1小時。生物素化人類PD-L1-Fc-His(序列辨識編號：79)(50 µl，0.2 nM)與含有scFv的大腸桿菌培養物上清液預混合。Nunc 96孔平盤以PBS，0.1%吐溫TM-20(PBS-T)清洗3次並用PBS清洗3次，然後加入該人類PD-L1-Fc-His/scFv混合物並在室溫下孵育歷時1小時。清洗平盤並且使用山羊-抗-Fc-生物素(Jackson ImmunoResearch，109-065-098，Laboratories，0.1µg/ml，3% MPBS)與鏈黴抗生物素-鎔(Streptavidin-Europium)(Perkin Elmer，1244-360)，繼而為DELFLIA增強溶液(Perkin Elmer，4001-0010)來偵測結合的人類PD-L1-Fc-His。在經篩選的192個植株中，與培養基對照組相較之下，有183個植株展現出至少90%的阻斷活性。該等經鑑定的183個抗PD-L1 scFv植株進一步在如實施例1.3.1所述但使用固定的小鼠PD-L1-rCD4-His代替人類PD-L1的初級ELISA中，針對小鼠PD-L1交叉反應性而篩選。這鑑定出50個小鼠交叉反應性抗PD-L1植株，它們是供轉化為IgG1格式的候選物。

1.3.3 阻斷抗PD-L1 scFv植株轉化為IgG1格式

【0229】阻斷PD-L1與PD1之間交互作用的抗PD-L1 scFv植株係藉由將VL與VH基因亞選殖到IgG1表現質體pINT3-IgG1中並以4ml規模在HEK293中表現而被轉化為IgG1格式，如Chapple等人，2006乙文所述。該等抗體係依據製造商的操作說明並使用蛋白質A瓊脂糖凝膠珠(PC-A100)與Proteus “1-step batch” midi-spin管柱(Generon，GEN-1SB08)而被分批親和力純化。該等經純化之抗體的透析係使用GeBAflex maxi管並以一為8kDa的截斷(Generon，D045)來進行。若有必要，該等抗體藉由超過濾(ultrafiltration)而被濃縮至2 μ M。

1.3.4 以Jurkat-NFAT報告基因共培養分析來篩選PD-L1/PD-1阻斷活性

【0230】經純化的抗PD-L1 mAb之功能活性接著以一共培養報告基因分析篩選來進行評估。此篩選係依據製造商的操作說明並使用GloResponse NFAT-luc2/PD-1穩定Jurkat細胞株(Promega，CS187102)與Thaw-and-Use PD-L1細胞(Promega，CS178103)來進行。PD-L1細胞予以平盤培養在含有10% FBS的HAM'S-F12培養基中。隔天將PD-1 Jurkat報告基因細胞(Promega，CS187102)再懸浮於分析培養基(90% RPMI1640，1% FBS)中。從含有黏附的PD-L1細胞的平盤移去培養基並加入40 μ l的含有呈2X濃度(200 nM)的不同抗體之分析培養基，繼而加入40 μ l的PD-1細胞混合物至黏附的細胞。該平盤在

37°C，5% CO₂ 下孵育歷時6小時。將BioGlo試劑(Promega，G7940，80 μl)加入各孔中並使用BMG pherastar平盤讀取器來讀取螢光素酶輸出。此鑑定出能夠在共培養分析中阻斷PD-L1與PD1的交互作用的抗體G1/280_02_G02，如藉由與不含有抗體的對照相較下之螢光素酶活性增加所判定。該活性在一劑量-反應共培養分析(倍增濃度範圍：200至1.56 nM)中會導致一經計算的半最大效應濃度(EC₅₀)為4.2 nM，因而被證實。

1.4 序列最佳化

【0231】對G1/280_02_G02抗體序列的初步分析導致鑑定出VH-CDR2中的可能的脫氫胺作用位置，特別是在Kabat位置54至55處的NG部分。由於在該位置的脫氫胺作用可能會潛在地影響結合，生產NG部分改變為NA、NS、SG或GG的變異體植株。這些修飾在對重組PD-L1的親和力上或在PD-L1阻斷活性的效力上不會造成任何明顯的降低，並且選擇含有該NS修飾的變異體植株，命名為G1/280_02_G02_NS，供用於輕鏈混洗。

1.5 初始的選擇作用之總結

【0232】所使用的噬菌體選擇策略鑑定出超過50個具有有效力的活體外PD-1/PD-L1阻斷活性以及小鼠PD-L1交叉反應性的抗人類PD-L1結合植株。特別地，G1/280_02_G02在一以細胞為基的PD-L1報告基因分析中顯示出有效力的活化且因而被選擇供用於進一步最佳化。

實施例2：κ 鏈(kappa chain)混洗以產生含有κ 輕鏈的抗PD-L1殖株

【0233】該G1/280_02_G02_NS抗體具有λ 輕鏈。由於迄今大部分在臨床情況中所使用的單株抗體具有κ 輕鏈(Jain 等人，2017)，因此藉由使用鏈-混洗策略試圖產生包含該G1/280_02_G02_NS抗體之重鏈但其與κ 輕鏈配對的殖株，其保留對人類PD-L1的親和力與小鼠交叉反應性。使用噬菌體展示質體pIONTAS-1(κ -庫)中的IONTAS™ κ 輕鏈庫來製備scFv殖株的輕鏈混洗庫，該等殖株包含與輕鏈變異體偶合的G1/280_02_G02_NS抗體之重鏈。

2.1 噬菌體選擇作用與篩選策略

【0234】許多噬菌體展示溶液選擇作用係使用生物素化的人類PD-L1-rCD4-His(序列辨識編號：79)與小鼠PD-L1-rCD4-His(序列辨識編號：81)抗原並以三個輪次來進行。該等選擇作用係藉由降低每個輪次中的抗原濃度(從100 nM變化至0.02 nM)來執行並且在每輪選擇中使用“無抗原”對照。表2中顯示選擇作用的細節。

【0235】表2。

選擇編號	抗原	投入庫	輪次
866	hPD-L1; 100 nM	鏈混洗庫	1
867	hPD-L1; 10 nM	鏈混洗庫	1
868	hPD-L1; 1 nM	鏈混洗庫	1
869	hPD-L1; 1 nM	867 的產品	2

870	hPD-L; 0.2 nM	867 的產品	2
871	hPD-L1; 0.1 nM	868 的產品	2
872	hPD-L1; 0.02 nM	868 的產品	2
887	hPD-L1; 0.1 nM	869 的產品	3
888	mPD-L1; 1.0 nM	869 的產品	3
889	mPD-L1; 0.1 nM	869 的產品	3
890	hPD-L1; 0.02 nM	870 的產品	3
891	mPD-L1; 1.0 nM	870 的產品	3
892	mPD-L1; 0.1 nM	870 的產品	3
893	mPD-L1; 1.0 nM	872 的產品	3
894	mPD-L1; 0.1 nM	872 的產品	3

【0236】六種選擇作用產品，兩種來自第2輪(編號871與872)以及四種來自第3輪(編號887、890、891及894)，係使用如章節1.3.1中所述的可溶性scFv表現系統來選擇供用於篩選。總共1692種可溶性scFv植株係利用DELFI A增強溶液並使用在上面實施例1.3.1中所述的分析，針對結合至ELISA中的固定抗原(hu-PD-L1-rCD4-His(序列辨識編號：79)抗原係以3 µg/mL配於Dulbecco PBS中，50µl，塗覆在Maxisorb平盤上)而篩選出來。

【0237】在所篩選出的1692個植株中，有1029個植株在DELFI A分析中產生超過2000 RFU的信號，賦予約61%的成功率。接著選擇最高的前736個植株並使用三種濃度的hPD-L1-rCD4-His抗原(1.0 nM、0.2 nM及0.04 nM)

及利用二級分析(親和力分級)來進行分析。在篩選的736個植株中，挑選顯示出最大信號的48個植株供用於選殖並以 IgG1 格式來表現。植株在 Expi293F™(Fisher Scientific 目錄編號 13479756)細胞中以 800 μ l 規模表現，並且在轉染後第5天收獲培養物上清液以供進一步篩選IgG1格式。

2.2 SPR篩選

【0238】所有48種抗體都使用SPR(Biacore T200儀器)而針對親和力來進行分級。為了分級，將經稀釋的上清液(以由1X PBS與0.002%吐溫™-20製成的電泳緩衝液稀釋為1:10)固定在蛋白A晶片(GE healthcare，產品代碼：29127556)上並且人類PD-L1-rCD4-His(序列辨識編號：79)以50 nM的濃度流過製備的表面上。使用該單次注射所產生的締合速率常數(k_a)與解離速率常數(k_d)用來測定估計的解離常數(K_D)。該等植株的 K_D 值與呈 Ig1 格式(G1/280_02_G02_NS)之植株 280_02_G02_NS 的 K_D 值進行比較。鑑定出顯示出要比植株 G1/280_02_G02_NS 還要高的對人類PD-L1的親和力之十種獨特序列的植株並因此與植株 G1/280_02_G02_NS 一起進行全動力學分析。

【0239】簡言之，使用BIAcore T200儀器來進行SPR實驗。來自經稀釋之培養物上清液的抗體以10 μ l/分鐘的流速，接觸時間為60秒，而被捕獲在蛋白A晶片(GE Healthcare，29127556)於FC2上。典型地，這會導致捕獲500-800 RU的抗體。以30 μ l/分鐘的流速，從50 nM開

始(濃度範圍：50 nM-0.05 nM)注射PD-L1-rCd4-His的加倍稀釋液，範圍從50至0.05 nM，於FC1與FC2上。測量180秒內的締合，並測量300秒內的解離。所有測量皆在25℃下於PBS，pH 7.4、0.05%吐溫TM-20中進行。動力學參數藉由參考室扣除(reference cell subtraction)以及使用BIAevaluation軟體(GE，BR-1005-97)、假設1：1交互作用、擬合感應圖譜實驗數據來判定。所形成的數據使用BIAevaluation軟體而擬合並且計算對應的 k_a 、 k_d 及 K_D 值。在受測試的十種殖株中，四種抗體，命名為“G1/887_04_E12”、“894_08_A05”、“G1/894_08_E05”以及“G1/887_04_G12”，展現出次納摩爾 K_D 值，其係低於G1/280_02_G02_NS的 K_D 。在所述篩選條件下所獲得的親和力數據顯示出實施例2中描述的 κ 輕鏈混洗允許G1/280_02_G02_NS抗體的重鏈不僅與 λ 輕鏈配對還能與 κ 輕鏈配對，俾以生產對於重組人類PD-L1具有良好的、及實際上改良的親和力之抗體。章節3.2的表3中報告低位準捕獲的mAb所產生的準確親和力。

實施例3：呈IgG1格式之 κ 殖株的特徵化

3.1 細胞為基的PD-1/PD-L1阻斷分析

【0240】含有 κ 輕鏈的抗PD-L1殖株G1/887_04_E12、G1/894_08_E05及G1/887_04_G12在阻斷PD1與PD-L1之間交互作用的能力係在以生物發光細胞為基的分析中使用PD1/PD-L1阻斷生物分析法產品(Promega，J1250/J1255)、依據製造商的建議而評定。阻

斷活性係與G1/280_02_G02_NS殖株進行比較。

【0241】簡言之，所有抗體係如章節1.3.3中所述予以表現及純化並以3倍稀釋從100 nM至35 pM(8種濃度)來進行測試，實驗重複2次。表3顯示出計算的IC₅₀值。所有測試的殖株皆顯示為PD1/PD-L1交互作用的有效抑制劑，其中三種含有κ輕鏈的殖株 G1/887_04_E12、G1/894_08_E05及G1/884_04_G12表現出比含有λ輕鏈的殖株G1/280_02_G02_NS還要更好的IC₅₀值。

表3.

殖株識別碼	IC ₅₀ (nM)
G1/280_02_G02_NS	0.51
G1/887_04_E12	0.35
G1/894_08_E05	0.36
G1/887_04_G12	0.33

3.2 親和力

【0242】抗 PD-L1 mAbs G1/887_04_E12、G1/887_04_G12及G1/894_08_E05與重組人類生物素化人類PD-L1-Avi-His(Acro Biosystems，PD1-H82E5)、食蟹獼猴PD-L1-His(Acro Biosystems，PD1-C52H4)及小鼠PD-L1-His(Acro Biosystems，PD1-M5220)的結合接著藉由使用Biacore T200儀器(GE Healthcare)的SPR來測量。親和力係與呈IgG1格式的280_02_G02_NS殖株進行比較(G1AA/280_02_G02_NS；此殖株名稱中的“AA”表示此殖株在CH2域中亦含有“LALA”突變)。

【0243】簡言之，以 HBS-EP 緩衝液 (GE Healthcare, BR100188)稀釋為2 µg/ml之抗PD-L1 mAbs 分別以30 µl/min注射到蛋白A晶片的流動室2、3及4上 (GE Healthcare, 29127556)以達到約110 RU的終回應。以HBS-EP緩衝液稀釋的重組人類、食蟹獼猴及小鼠 PD-L1-His抗原係以75 µl/min、適度地以3倍稀釋之濃度範圍81 nM至0.037 nM注射於流動室1、2、3及4上歷時4 min然後允許於緩衝液內解離10 min。再生(regeneration)藉由以30 µl/min的速度注射10 mM甘胺酸-HCL pH 1.5(GE Healthcare, 人類抗體捕捉套組, BR00356)歷時30 sec而達成。經扣除的數據(流動室2－流動室1, 流動室3－流動室1或流動室4－流動室1)係使用BIAevaluation 3.2軟體(GE Healthcare)來分析，俾以使用模型1：1結合及質量傳遞、加上折射率(RI)常數0來確認結合。為了測定小鼠PD-L1結合曲線的親和力，使用相對應的人類結合剖析的R最大(Rmax)。

【0244】結合數據證明G1AA/280_02_G02_NS殖株與G1/894_08_E05、G1/887_04_E12及G1/887_04_G12殖株係以很低的個位數納摩爾(nanomolar)或次納摩爾親和力來結合至人類與食蟹獼猴PD-L1，並且是完全地人類/食蟹獼猴交叉反應性(表4)。與G1AA/280_02_G02_NS殖株相較之下，G1/894_08_E05、G1/887_04_E12及G1/887_04_G12殖株對於人類PD-L1的結合親和力係高約1.8至4.8倍，而對於食蟹獼猴PD-L1的結合親和力係高

約2.7至4.7倍。該等植株對於重組小鼠PD-L1的親和力較低， K_D 值範圍為38至225 nM，觀察到G1/887_04_E12植株有最高親和力。這些數據顯示G1AA/280_02_G02_NS抗體的重鏈可以與 λ 和 κ 輕鏈這兩者配對以產生對於重組人類與食蟹獼猴PD-L1具有良好(並且在 κ 輕鏈配對的情況下，係次納摩爾)的親和力以及對於重組小鼠PD-L1具有一些，雖然較低，親和力的抗體。

表4.

植株	人 類 PD-L1-Hi s K_D (nM)	食蟹獼猴 PD-L1-Hi s K_D (nM)	小 鼠 PD-L1-Hi s K_D (nM)
G1AA/280_2_G02_N S	1.10	1.32	137
G1/894_08_E05	0.60	0.49	223
G1/887_04_E12	0.23	0.28	38
G1/887_04_G12	0.39	0.45	225

3.3 抗PD-L1 mAbs與細胞表現的PD-L1之結合

3.3.1 產生過度表現人類PD-L1的細胞

【0245】為了評估抗人類PD-L1 mAbs G1/894_08_E05、G1/887_04_E12及G1/887_04_G12與細胞表面的PD-L1之結合，所以產生過度表現人類PD-L1的HEK293細胞。

【0246】人類PD-L1序列(序列辨識編號：83)的cNDA係使用KpnI和NotI限制位而亞選殖到

pcDNATM5/FRT載體(ThermoFisher Scientific目錄編號V601020)中，並且該載體接著使用脂質體2000(Life Technologies，11668-019)而轉形至Flp-In T-REx 293細胞株(Life Technologies，R780-07)。細胞在含有10% FBS，100 µg/ml潮黴素B(Melford Laboratories Ltd，Z2475)及15 µg/ml殺稻瘟菌素(Melford Laboratories Ltd，B1105)的DMEM中生長歷時3-4週直至形成穩定轉形的細胞群落。此等群落係於1 µg/ml多西環素(Sigma Aldrich，D9891)存在下擴大以及使用PE複合的抗人類PD-L1(MIH1)抗體(BD Biosciences，557924)來測試PD-L1的表現。使用細胞解離緩衝液使細胞分離、用PBS清洗一次，且於96孔平盤的孔內平盤培養 2×10^5 個細胞然後以1:20 PBS稀釋之抗體於4 °C下孵育1小時，然後再次以PBS予以清洗並使用Accuri C6細胞計數器(BD Biosciences)來測量。使用FlowJoX軟體來分析數據。檢測該細胞株中人類PD-L1的表現。

【0247】3.3.2 細胞結合分析：與HEK293-hPD-L1與對照HEK-FRT之細胞結合顯示出專一性結合。

【0248】接著使用流動式細胞測量術來測試抗人類PD-L1 mAbs，G1/894_08_E05、G1/887_04_E12及G1/887_04_G12與表現人類PD-L1之HEK293細胞的結合。亦藉由測試與缺乏人類PD-L1的HEK293親代細胞(Flp-In T-Rex 293細胞株，Life Technologies，R780-07)的結合來評估非專一性結合。

【0249】 HEK293 及 HEK293.hPD-L1 懸浮液係製備於含0.5% BSA之PBS(Sigma, A7906)內以及以 1×10^5 個細胞/ml配於100 μ l播種於圓底96孔平盤內(VWR, 734-1797)。細胞以100 μ l 1x DPBS緩衝液清洗一次而mAbs G1/894_08_E05、G1/887_04_E12 及 G1/887_04_G12 係以100 μ l 1x DPBS(Gibco, 14190-094)予以稀釋(1.10^{-6} -0.013 nM, 5倍稀釋)。經清洗的細胞在稀釋的抗體混合物中進行再懸浮、在4°C 孵育30分鐘, 並且接著以PBS予以清洗一次。接著添加100 μ l/孔、以PBS 1:1000稀釋之二級抗體(Alexa Fluor 647-AffiniPure山羊抗人類IgG, F(ab')₂片段專一性, Stratech Scientific, 109-605-006-JIR)、在4°C 孵育細胞/抗體混合物20 mins, 並且細胞再次以PBS予以清洗以及再懸浮於100 μ l之含有7AAD(1:1000, Biotium, 40043)的PBS中, 然後使用Canto II細胞計數器(BD Bioscience)進行分析。排除死亡細胞且測量FITC通道(488nm/530/30)的螢光。幾何平均螢光強度(GMFI)數值是相對於抗體的對數濃度來作圖, 並且所產生的曲線是使用GraphPad Prism的對數(致效劑)相對於反應方程式來擬合。

【0250】發現G1/894_08_E05、G1/887_04_E12 及 G1/887_04_G12 殖株係以0.26-0.29 nM的範圍內之EC₅₀值與細胞表面的人類PD-L1結合(參見表5)。親代HEK293細胞沒有觀察到結合, 這顯示出結合專一性。因此, 所有

受測試的mAb殖株都會專一性地結合PD-L1，沒有觀察到非專一性結合。

表5.

殖株	HEK293:hPD-L1 EC ₅₀ (nM)	HEK293-FRT 陰性對照細胞
G1/894_08_E05	0.29	沒有結合
G1/887_04_E12	0.26	沒有結合
G1/887_04_G12	0.27	沒有結合

3.4 在混合淋巴反應分析中抗PD-L1 mAbs的活性

【0251】以混合淋巴細胞反應(MLR)分析測試抗PD-L1 mAb的活性。MLR分析測量在兩個同種異體淋巴細胞族群(同一物種但基因不同)之間發生的細胞免疫反應。該分析使用來自一供體的CD4⁺ T細胞以及來自另一供體之單核細胞衍生的樹突細胞(iDCs)。由於免疫細胞含有生理位準的免疫查核點調節劑(immune checkpoint regulators)，MLR分析可用於證實T細胞活化在人類系統中會藉由mAb而增強。

3.4.1 經擴增的CD4⁺ T細胞之生成

【0252】藉由菲科爾(Ficoll)梯度分離而從白血球錐中單離出PBMCs。CD4⁺ T細胞係使用人類CD4⁺ T細胞單離套組(Miltenyi Biotec Ltd，130-096-533)並依據製造商的操作說明而單離。藉由渦流使人類T-活化劑CD3/CD28標記磁珠(Life Technologies，11131D)再懸浮。小珠移至無菌15ml管以及添加10ml RPMI(Life

Technologies, 61870044) 加上 10% FBS(Life Technologies, 10270106) 及 1x 青黴素鏈黴素 (Life Technologies, 15140122)來清洗標記磁珠。丟棄上清液。以 1.0×10^6 個細胞/ml配於RPMI加上10% FBS及1x青黴素鏈黴素溶液及 50 IU/ml 重組人類 IL2(Peprotech, 200-02-50ug)、以小珠對細胞比3:1之所需量的CD4+ T細胞係移至T75燒瓶(Greiner Bio-one, 690195)以及於37°C + 5% CO₂下孵育。於3天之後溫和地再懸浮細胞且計數。視需要添加新鮮的培養基(RPMI-10% FBS+青黴素鏈黴素溶液1X + 50IU/ml rhuIL-2)以使細胞密度維持在 $0.8-1 \times 10^6$ 個細胞/ml之間。於第7或第8天，移去CD3/28小珠以及CD4+ T細胞係以 1×10^6 個細胞/ml新鮮的培養基RPMI-10% FBS+青黴素鏈黴素溶液1X加上減少的10IU/ml rhuIL-2休息過夜。細胞冷凍儲存至需要。

3.4.2 iDCs的產生

【0253】未接觸的單核細胞係使用人類泛單核細胞 (Pan Monocyte) 單離套組 (Miltenyi Biotec Ltd, 130-096-537)並依據製造商的操作說明而從人類PBMCs中單離。單核細胞係使用人類Mo-DC分化培養基 (Miltenyi Biotec Ltd, 130-094-812)並依據製造商的操作說明而分化成iDCs。

3.4.3 MLR分析

【0254】在實驗的前一天解凍擴增的T細胞，以AIM V培養基(Gibco, 12055-091)予以清洗並在37°C, 5% CO₂

的 AIM V 培養基中孵育過夜。抗人類 PD-L1 mAbs G1/894_08_E05、G1/887_04_E12及G1/887_04_G12在96孔圓底平盤(VWR, 734-1797)中、以50 μ l AIM V培養基三重複稀釋成4X最終濃度。含有LALA突變的抗-FITC抗體，命名為4420(Bedzyk等人, 1989; Bedzyk等人, 1990)被包括在內作為陰性對照。測試從30 nM起始至0.002 nM的3倍連續稀釋。添加懸浮於50 μ l AIM V培養基內的 1×10^4 個iDC細胞以及懸浮於100 μ l AIM V培養基內的 1×10^5 個擴增的CD4⁺ T細胞至抗體稀釋內，並在37°C +5% CO₂下孵育歷時5天。包括下列的對照在內：單獨的CD4⁺ T細胞、單獨的iDC、CD4⁺ T細胞+iDCs，以及僅有AIM V培養基。收穫上清液，稀釋樣本(1:25)並使用人類 IFN γ ELISA Ready-SET-Go! 套組 (Life Technologies, 88-7316-77)來測量干擾素 γ (IFN- γ)濃度。使用平盤讀數器及Gen5軟體，BioTek於450 nm下讀取平盤。450 nm的吸光值減去630 nm的吸光值(校正)。根據四參數邏輯曲線擬合(Gen5軟體, BioTek)來計算細胞介素濃度的標準曲線。繪製人類IFN- γ 的濃度vs抗體的對數濃度的圖以及產生的曲線係使用GraphPad Prism之對數(促效劑)vs反應方程式來擬合。

【0255】抗人類 PD-L1 mAbs, G1/894_08_E05, G1/887_04_E12及G1/887_04_G12在MLR分析中顯示出有效活性且EC₅₀值小於0.030 nM以及IFN- γ 的最大位準(E_{最大})大於10000 pg/ml(表6, 代表圖1)。EC₅₀表示達到一

半反應的mAb濃度，而E_{最大}是表示在該分析中達到IFN- γ 的最大濃度的絕對值。如所預期的，陰性對照G1AA/4420 mAb未觀察到活性。

表6.

植株	於 MLR 分析之功能活性	
	EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (pg/ml)
G1/894_08_E05	0.024	14620
G1/887_04_E12	0.029	11440
G1/887_04_G12	0.021	12670
G1AA/4420 陰性對照	沒有活性	

3.5 抗PD-L1 mAbs在小鼠DO11.10 T細胞活化分析中的活性

【0256】因抗人類PD-L1 mAbs G1/887_04_E12、G1/887_4_G12和G1/894_08_E05顯示出對小鼠PD-L1有較弱的交叉反應(參見實施例3.2，表4)，所以測定其等在基於DO11.10 OVA T淋巴細胞和LK35.2 B淋巴細胞融合瘤細胞株的介白素-2(IL-2)釋放分析中對於小鼠PD-L1的功能活性。IL-2釋放是T細胞活化的標記。以空載體(pLVX)轉染會表現內源性鼠類PD-1的T細胞。以小鼠PD-L1建構物轉染B細胞。

3.5.1 帶有空載體之T細胞株的生成

【0257】使用慢病毒轉導方法論來產生含有空慢病毒載體pLVX的DO11.10細胞(National Jewish Health)，其係利用Lenti-X HTX包裝系統(Clontech，631249)來進

行。Lenti-X表現載體(pLVX)(Clontech，631253)係與Lenti-X HTX包裝混合物一起共轉染到Lenti-X 293T細胞株(Clontech，632180)中以產生病毒。DO11.10細胞株係使用以Lenti-X HTX包裝系統所產生的慢病毒顆粒予以轉導。

3.5.2 過度表現PD-L1之抗原呈現細胞的生產

【0258】慢病毒轉導方法係使用Lenti-X HTX包裝系統(Clontech，631249)而用來產生會過度表現小鼠PD-L1的LK35.2 B細胞淋巴瘤細胞(ATCC，HB-98)。將含有小鼠PD-L1的cDNA(編碼序列辨識編號：84之小鼠PD-L1)的Lenti-X表現載體(pLVX)(Clontech，631253)與Lenti-X HTX包裝混合物一起共轉染到Lenti-X 293T細胞株(Clontech，632180)中以產生病毒。LK35.2細胞株係使用以Lenti-X HTX包裝系統所產生的慢病毒載體予以轉導。

3.5.3 小鼠DO11.10 T細胞活化分析

【0259】製備配於實驗培養基(DMEM(Gibco，61965-026)，10% FBS(Gibco，10270-106)，1 mM丙酮酸鈉(Gibco，11360-070))的抗PD-L1 mAbs G1/887_04_E12、G1/887_04_G12及G1/894_08_E05或抗-FITC陰性對照mAb(G1AA/4420)的稀釋液。於存在有2.46 μ M OVA 胜肽(H-ISQAVHAAHAEINEAGR-OH(Pepscan))的實驗培養基中，該等mAbs與 4×10^5 /ml LK35.2 mPD-L1細胞以1：1予以混合(每孔100 μ L

LK35.2 mPD-L1細胞(以含有mPD-L1的慢病毒載體轉導以過度表現小鼠PD-L1的B細胞融合瘤)/mAb混合物於96-圓底平盤中)，並在37°C，5% CO₂下孵育歷時1小時。將每ml 2×10⁵個DO11.10 pLVX細胞(以空慢病毒載體轉導的DO11.10 T細胞融合瘤)配於100 μl體積實驗培養基加入100 μl LK35.2 mPD-L1/(mAbs)混合物中。接著混合細胞然後在37°C，5% CO₂下孵育歷時24小時。收集上清液並使用小鼠IL-2 ELISA套組(eBioscience，88-7024-88或R & D systems，SM2000)及依據製造商的操作說明來進行測定。使用平盤讀數器及Gen5軟體，BioTek於450 nm下讀取平盤。450 nm的吸光值減去570 nm的吸光值(校正)。根據四參數邏輯曲線擬合(Gen5軟體，BioTek)來計算細胞介素濃度的標準曲線。繪製小鼠IL-2的濃度 vs mAbs的對數濃度的圖以及產生的曲線係使用GraphPad Prism之對數(促效劑)vs反應方程式來擬合。

【0260】結果顯示於圖2及表7內。抗人類PD-L1 mAbs在小鼠T細胞活化分析中顯示出顯著的活性且效力(EC₅₀)在1-4.4 nM範圍內。如所預期的，陰性對照mAb未觀察到活性。在所測試的3個植株中，對於重組小鼠PD-L1展現出最高親和力的G1/887_04_E12(見表4)亦是在T細胞活化分析中最有效力的植株。在效力上的差異係小於所測量的親和力，這可能是由於在此分析中小鼠PD-L1在LK35.2細胞上高度的過度表現。

表7

殖株	在 mPD-L1 DO11.10T 細胞分析中的功能活性	
	EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (pg/ml)
G1/894_08_E05	4.37	2112
G1/887_04_E12	1.02	1966
G1/887_04_G12	2.71	1912
G1AA/4420 陰性對照	沒有活性	

3.6 初始小鼠中的藥物動力學

【0261】為了研究活體內藥物動力學(PK)，於研究等級的PK研究中測試抗PD-L1 mAbs G1/894_08_E05、G1/887_04_E12及G1/887_04_G12，其中投予mAbs給非罹患腫瘤小鼠且測量血液血清內隨時間的濃度。

【0262】將C57/BL6小鼠(雌性9-10週大)分成每組3隻動物的四組以接受靜脈投予單一劑量的測試抗體。給動物用劑8 mg/kg之抗PD-L1 mAbs一次。靜脈投予抗體(100 µl，尾靜脈)然後於7個不同的時間點，每時間點從3隻小鼠採集血液樣本(20 µl，尾靜脈)。時間點為用劑後0.5、1、6、24、48、96及144小時。讓血液於室溫下凝固2小時，以離心機用2000 g旋轉20 min，繼而回收血清並儲存於-80℃。為了分析，解凍所有的血清樣本並於Gyrolab xPlore機器(Gyrolab Technologies)上、使用200-3W-002-A程式同時進行分析。使用生物素化山羊抗人類IgG-重與輕鏈猴吸附(Cambridge Bioscience, A80-319B)作為捕捉試劑以及山羊抗人類IgG-AF647(Cambridge Bioscience,

2040-31)作為偵測試劑。測量各血清樣本的人類IgG濃度且根據各化合物的滴定曲線來計算真正的藥物濃度以消除可能的偵測差異。進行額外的標準曲線來證實與捕捉或偵測抗人類IgG mAb之結合沒有由於mAbs而改變。

【0263】抗PD-L1 mAbs顯現出沒有起始快速的清除且暴露位準於6天的期間內維持在大於24 $\mu\text{g/ml}$ (圖3)。此數據正如mAbs預期的那樣且與公開的抗PD-L1 mAb數據相符(Deng等人, 2016)。

3.7 呈IgG1格式之 κ 植株的特徵化總結

【0264】含有選定的 κ 輕鏈的抗PD-L1 mAbs G1/894_08_E05、G1/887_04_E12及G1/887_04_G12, 展現出食蟹獼猴和小鼠PD-L1交叉反應性, 顯示出與細胞表面表現的PD-L1的專一性結合, 並且與含有 λ 輕鏈的植株G1/280_02_G02相較之下, 對於重組人類與食蟹獼猴PD-L1表現出甚至更高的親和力。抗PD-L1 mAbs G1/894_08_E05、G1/887_04_E12及G1/887_04_G12被證明是活體外人類T細胞的有效活化劑, 具有功能性小鼠交叉反應性, 並於患腫瘤小鼠具有令人滿意的PK剖析。

實施例4：序列最佳化

4.1 可能的蛋白質脫醯胺作用位址的鑑定與移除

【0265】G1/280_02_G02_NS植株的序列分析導致鑑定出在H-CDR2環中的序列NSNT(序列辨識編號：6)(在Kabat位置54-57處)為一可能的脫醯胺作用位址, 其設若脫醯胺可能會影響結合。在藉由**實施例2**中所述的鏈混

洗策略而獲得的所有含有κ 輕鏈的植株都保留此植株的重鏈，因此此可能的脫醯胺作用位址亦存在於植株 G1/887_04_E12、G1/894_08_A05、G1/894_08_E05及 G1/887_4_G12中。使用最接近生殖系序列的專一性引子，在四種含有κ 輕鏈的植株中的NSNT(序列辨識編號：6)序列係藉由定點突變而改變為GGST(序列辨識編號：7)、SGGT(序列辨識編號：5)或SGNA(序列辨識編號：8)以產生表8中鑑定的變異體植株。在移除這個可能的脫醯胺作用位址的同時，在G1/887_04_E12植株的VH區中Kabat位置28處的脯胺酸殘基，其在κ 輕鏈混洗過程中無意地導入該抗體的序列中，的作用亦是藉由將其回復為如在G1/280_02_G02_NS植株中所含有的蘇胺酸殘基而研究。親代與所形成的變異體植株(皆呈IgG1格式)以0.8 ml的規模轉染，且在轉染之後5天收穫的培養物上清液用於以 SPR 來測定該等植株對於人類與食蟹獼猴PD-L1-rCD4-His的親和力。食蟹獼猴PD-L1-rCD4-His係如實施例 1.1 中所述來產生。除了衍生自G1/887_04_E12植株的變異體植株之外，所有變異體植株與它們各自的親代植株相較之下，皆保留了其等對人類與食蟹獼猴PD-L1的次納摩爾親和力(見表8)。

表8.

植株識別碼	H-CDR2 (位置 54-57) “NSNT” 部分或生殖系 (GGST、SGGT 或 SGNA)	H-CDR1 脯 胺 酸 (位置 28)	hPDL 1 K _D (nM)	cPDL1 K _D (nM)
G1/280_02_G02_NS	-	-	1.20	1.80

G1/887_04_E12(親代)	NSNT(序列辨識編號：6)	+	0.21	0.25
G1/929_01_A01	GGST (序列辨識編號：7)	-	2.66	3.18
G1/929_01_A02	SGGT (序列辨識編號：5)	-	3.07	3.64
G1/929_01_A03	SGNA (序列辨識編號：8)	-	2.66	3.31
G1/894_08_A05(親代)	NSNT (序列辨識編號：6)	-	0.42	0.57
G1/929_01_A04	GGST (序列辨識編號：7)	-	0.47	0.60
G1/929_01_A05	SGGT (序列辨識編號：5)	-	0.55	0.62
G1/929_01_A06	SGNA (序列辨識編號：8)	-	0.45	0.58
G1/894_08_E05(親代)	NSNT (序列辨識編號：6)	-	0.48	0.59
G1/929_01_A07	GGST (序列辨識編號：7)	-	0.47	0.59
G1/929_01_A08	SGGT (序列辨識編號：5)	-	0.50	0.65
G1/929_01_A09	SGNA (序列辨識編號：8)	-	0.49	0.57
G1/887_04_G12(親代)	NSNT (序列辨識編號：6)	-	0.36	0.50
G1/929_01_A10	GGST (序列辨識編號：7)	-	0.42	0.60
G1/929_01_A11	SGGT (序列辨識編號：5)	-	0.51	0.57
G1/929_01_A12	SGNA (序列辨識編號：8)	-	0.51	0.66

【0266】 G1/929_01_A01 、 G1/929_01_A02 及 G1/929_01_A03 殖株與其等親代(G1/887_04_E12)相較之下親和力大幅降低，這被認為可能是由於在Kabat位置28處的VH區域中脯胺酸的移除，而不是因為在H-CDR2中存在有GGST(序列辨識編號：7)、SGGT(序列辨識編號：5)及SGNA(序列辨識編號：8)取代。令人驚訝的是，在G1/887_04_E12殖株中這種脯胺酸殘基似乎在其對於PD-L1的親和力上是很重要的。衍生自三種親代殖株G1/887_04_E12、G1/894_08_E05及G1/887_04_G12的變異體，其等在其等H-CDR2(位置54-57)含有SGGT(序列

辨識編號：5)取代，亦即植株 G1/929_01_A02、G1/929_01_A08及G1/929_01_A11，基於該SGGT(序列辨識編號：5)取代係最接近生殖系序列而選出供進一步特徵化。

【0267】在 G1/280_02_G02_NS 植株的H-CDR2環中可能的脫醯胺作用位置(在Kabat位置54至57處的NSNT(序列辨識編號：6))亦使用定點突變予以修飾為SGGT(序列辨識編號：5)。另外，在此植株的 λ 輕鏈的CDR1中於Kabat位置31至32處所鑑定出的另一個可能的脫醯胺作用位置(NS部分)係藉由將絲胺酸32(Kabat編號)突變為酪胺酸而修飾為NY，因發現酪胺酸在許多生殖系序列諸如IGLV2-8-01、IGLV2-8-02、IGLV2-8-03、IGLV2-11-01、IGLV2-11-02、IGLV2-11-03以及IGLV2-14-01、IGLV2-14-02、IGLV2-14-03、IGLV2-14-04的此位置。這些修飾的組合產生含有 λ 輕鏈的植株G1/lambdav3，其亦被選擇供進一步特徵化。

實施例5：mAbs/mAb²的特徵化

5.1 呈mAb及mAb²格式之植株的選殖與生產

【0268】將實施例4中所鑑定的G1/929_01_A02“SGGT”變異體植株的VH區中於Kabat位置28處的蘇胺酸殘基突變為脯胺酸，其存在於其親代植株G1/887_04_E12的相同位置，以期改良其對於人類與食蟹獼猴PD-L1的親和力。利用暫時表現於HEK293-6E細胞中且使用mAb Select SuRe蛋白質A管柱之純化來生產實施

例4中鑑定出的此經修飾的變異體植株和其他3種“SGGT”變異體植株 (G1/929_01_A08 、 G1/929_01_A11 及 G1/lambdav3)為呈IgG1格式並且具有LALA突變,俾以能夠在沒有效應子功能的情況下測試它們的功能活性。所形成的 mAbs 命名為 G1AA/E12v2 、 G1AA/E05v2 、 G1AA/G12v2及G1AA/lambdav3。重鏈與輕鏈序列分別顯示如下：針對G1AA/E12v2為序列辨識編號：47與序列辨識編號：48；針對G1AA/G12v2為序列辨識編號：49與序列辨識編號：50；針對G1AA/E05v2為序列辨識編號：51與序列辨識編號：52，以及針對G1AA/lambdav3為序列辨識編號：61與序列辨識編號：62。

【0269】一種mAb之CDR-為基的抗原結合位址可與恆定域產生的Fcab(可結晶的抗原結合片段)部分結合以提供稱為mAb²的雙專一性抗體。

【0270】本發明之抗PD-L1抗體係生產為抗CD137/抗PD-L1 mAb²格式以測試其等對於人類PD-L1之專一性。生產呈IgG1 LALA格式之mAb²且重鏈具有抗人類CD137結合位址於Fcab部分之CH3域及來自抗PD-L1 mAb植株G1AA/E12v2、G1AA/E05v2、G1AA/G12v2或G1AA/lambdav3之VH域。為了產生mAb²，重鏈與抗PD-L1 mAbs之對應輕鏈一起共轉染。藉由暫時表現於HEK293-6E細胞來生產mAb²及使用mAb Select SuRe蛋白A管柱予以純化來產出植株FS22-172-003AA/E12v2、FS22-172-003AA/G12v2、FS22-172-003AA/E05v2及

FS22-172-003AA/lambdav3。重鏈及輕鏈序列分別顯示如下：針對FS22-172-003AA/E12v2為序列辨識編號：85與序列辨識編號：86，針對FS22-172-003AA/G12v2為序列辨識編號：87與序列辨識編號：88，針對FS22-172-003AA/E05v2為序列辨識編號：89與序列辨識編號：90，及針對FS22-172-003AA/lambdav3為序列辨識編號：91與序列辨識編號：92。

5.2 mAb對於人類與食蟹獼猴PD-L1的親和力

【0271】為了測定存在於G1AA/lambdav3中的進一步序列修飾(即，在VH-CDR2中的NSNT(序列辨識編號：6)至SGGT(序列辨識編號：5)，在VL-CDR1中的NS至NY，以及LALA突變)與含有 κ 輕鏈的mAbs G1AA/E12v2、G1AA/E05v2及G1AA/G12v2(即，LALA突變以及，僅在G1AA/E12v2中，在VH域於Kabat位置28處的蘇胺酸至脯胺酸)是否具有有作用的結合動力學，這些抗PD-L1 mAbs對於人類與食蟹獼猴PD-L1的親和力係如實施例3.2所述來進行測定。該等mAbs G1AA/lamdav3、G1AA/E05v2、G1AA/E12v2和G1AA/G12v2對於人類與食蟹獼猴PD-L1所展現出的親和力係相似於在實施例3.2(表4)中針對mAbs G1AA/280_02_G02_NS、G1/894_08_E05、G1/887_04_E12及G1/887_04_G12所觀察到者，這證明受測試的mAbs與mAb²的結合親和力不會受到可能的脫醯胺作用位址之修飾或LALA突變之導入的影響。G1AA/E12v2 mAb顯示出於所有四種受測試

mAbs的最低K_D值(對於人類PD-L1為0.21 nM，及對於食蟹獼猴PD-L1為0.37 nM)。

【0272】 G1AA/E12v2的VH與G1/929_01_A02的該者(實施例4，表8)相差一個殘基；G1AA/E12v2在Kabat位置28處具有脯胺酸而G1/929_01_A02在此位置處具有蘇胺酸。與G1AA/E12v2相較之下，G1/929_01_A02對於人類與食蟹獼猴PD-L1的親和力皆低於10倍以上；此數據證明了在殖株G1AA/E12v2的VH之位置28處(Kabat命名法)的脯胺酸殘基在它對於人類與食蟹獼猴PD-L1的親和力上具有重要性。

表9.

mAb	人類 PD-L1-His K _D (nM)	食蟹獼猴 PD-L1-His K _D (nM)
G1AA/lambdav3	1.34	2.45
G1AA/E05v2	0.50	0.89
G1AA/E12v2	0.21	0.37
G1AA/G12v2	0.44	0.75

5.3 對於PD-L1家族成員的專一性

【0273】 PD-L1屬於免疫查核點調節劑之B7同源性家族(Ni and Dong, 2017)。為了分析 mAb² 殖株 FS22-172-003AA/lambdav3、FS22-172-003AA/E05v2、FS22-172-003AA/E12v2 及 FS22-172-003AA/G12v2之抗PD-L1 Fab臂之專一性，使用SPR來測試其等與密切相關的家族成員之結合能力。目

標是要藉由mAb²與濃度1 μ M密切相關的抗原顯示出沒有結合但是與濃度1 nM之PD-L1受體顯示出結合，來證明專一性。

【0274】用大約1000 RU的人類PD-L2-Fc(R&D Biosystems, 1224-PL)、CD80-Fc(R&D Biosystems, 140-B1)、PD-1-His(R&D Biosystems, 8986-PD)、B7-H3-His(F-star 內部生產)、PD-L1-Fc(R&D Biosystems, 156-B7)或PD-L1-His(Acrobiosystems, PD1-H83F3)中任一者固定於CM5晶片的流動室上。流動室1運行作為空白固定。mAb²以1x HBS-EP緩衝液(GE Healthcare, 產品代碼BR100188)稀釋成1 μ M及1 nM, 允許於晶片上面流過3 min然後允許解離4 min。利用30秒注射10mM甘胺酸pH 1.5來再生。注射50-100 nM之陽性對照mAbs來確認各抗原塗覆。在締合期的最後判定結合位準並作比較。

【0275】所有測試的mAb²植株都顯示出高位準的專一性，在1 μ M下偵測到低於10 RU的mAb²結合至四種抗原，相較於在1 nM下與人類PD-L1-Fc或PD-L1-His偵測到有一範圍為105至570 RU的結合回應。此等結果顯示不管已對CDRs所做移去可能的脫醯胺作用位址之修飾但該等Fab臂還是保留對於PD-L1的專一性，以及導入LALA突變並生產呈mAb²格式之Fabs不影響其等結合PD-L1的能力。

5.4 抗人類PD-L1 mAbs在MLR的活性

【0276】抗 PD-L1 mAbs，G1AA/E05v2、G1AA/E12v2和G1AA/G05v2係如實施例3.4所述以混合淋巴細胞反應(MLR)分析予以測試。使用G1AA/4420作為陰性對照。所得到的數據顯示在表10及圖4中。mAbs G1AA/E05v2、G1AA/E12v2和G1AA/G12v2在MLR分析中顯示出有效活性且EC₅₀值小於0.054 nM以及IFN-γ的最大位準(E_{最大})大於600 pg/ml(表10，圖4。該EC₅₀及特別是該E最大值係顯著不同於在實施例3.4中所描述者。這個差異一般認為是由於供體的變異性，因為該反應係取決於來自一個供體的T細胞與來自另一個供體之樹突細胞衍生自的單核細胞之間的同種異體反應。該等抗人類PD-L1 mAbs的效力與實施例3.4中所描述的數據是一致的，係按照效力等級來分級該等植株。如所預期的，未觀察到陰性對照G1AA/4420 mAb的活性。

表10.

	在 MLR 分析中的功能活性	
植株	EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (pg/ml)
G1AA/E05v2	0.047	632
G1AA/E12v2	0.054	666
G1AA/G12v2	0.040	686
G1AA/4420 陰性對照	無活性	

5.5 抗PD-L1 mAbs的表現、純化與分析特徵化

【0277】mAbs G1AA/E05v2、G1AA/E12v2和G1AA/G12v2係以實驗室規模來生產並且藉由SEC與微

差掃描熱量法(DSC)的標準分析方法而特徵化。

5.5.1 抗PD-L1 mAbs的實驗室規模表現與純化

【0278】編碼mAbs G1AA/E05v2、G1AA/E12v2和G1AA/G12v2的DNA序列藉由使用PEIpro(Polyplus, France)而轉染到HEK293 6E(National Research Council Canada)細胞中。在5天之後，收獲細胞培養液，並在MabSelect蛋白A預填充管柱中及使用AKTExpress儀器(兩者皆為GE Healthcare, Uppsala, Sweden)予以純化。管柱的平衡係在50 mM Tris, 250 mM NaCl, pH 7.0中進行，繼而裝載收獲的細胞培養液。使用50 mM Tris, 250 mM NaCl, pH 7.0來清洗樹脂並接著使用pH小於3.5的緩衝液來溶析該等mAb。

5.5.2 以SE-UPLC來分析

【0279】純化後SE-UPLC係使用Acquity H-Class Bio UPLC(Waters Corp. UK)而在純化的24小時內(材料儲存在4°C下)來進行以測量單體的百分率。使用Acquity UPLC BEH200 SEC 1.7 mm管柱(4.6×150 mm)，流動相由250 mM磷酸鈉，100 mM L-精胺酸，pH 6.8所構成。單體、低分子量及高分子量物種的定量係使用Empower軟體(Waters Corp, UK)來進行。

5.5.3 熱穩定性

【0280】G1AA/E05v2、G1AA/E12v2和G1AA/G12v2的熔化溫度(T_m)係使用Microcal VP-毛細管微差掃描熱量法(DSC)來測量。包括G1AA/lambdav3

在內以評估在含有κ 和λ 輕鏈的mAbs之間的差異。樣本在樣本緩衝液中以0.2 mg/ml的濃度予以測量。掃描速率設定為60°C/hr並收集35°C和100°C之間的數據。使用Origin 7.0軟體來進行數據分析。當Fab與CH3的DSC峰重疊時，會記述一個數值。

表11.

mAb	蛋白質 A 後的單體純度%	Fab/CH3 的 Tm
G1AA/E05v2	99.48 ± 0.01%	80.4-82.8°C
G1AA/E12v2	98.85 ± 0.07%	81.4-84.1°C
G1AA/G12v2	99.83 ± 0.11%	78.1-81.3°C
G1AA/lambdav3	99.75 ± 0.25%	68.1°C

【0281】結果總結顯示於表11中。三種 mAbs：G1AA/E05v2、G1AA/E12v2和G1AA/G12v2顯示出優異的分析特性參數；蛋白質A後的單體純度係大於98%而發現Fab轉移(Tm)的熱穩定性在代表性針對IgG1所記述之轉移的較高端，G1AA/E12v2似乎是熱穩定性最高的(Fab/CH3 T_M=81.4-84.1°C)。該 λ 輕鏈 mAb，G1AA/lambdav3，具有比含有三個κ 輕鏈的mAbs還要低的Tm。

參考資料

【0282】Bedzyk WD, Johnson LS, Riordan GS, Voss EW Jr. Comparison of variable region primary

structures within an anti-fluorescein idiotype family. *J. Biol. Chem.* 264(3), 1565-69 (1989).

【0283】 Bedzyk WD, Weidner KM, Denzin LK, Johnson LS, Hardman KD, Pantoliano MW, Asel ED, Voss EW Jr. Immunological and structural characterization of a high affinity anti-fluorescein single-chain antibody. *J Biol Chem.* 265(30), 18615-20 (1990).

【0284】 Brown MH, Barclay AN. Expression of immunoglobulin and scavenger receptor superfamily domains as chimeric proteins with domains 3 and 4 of CD4 for ligand analysis. *Protein Eng.* 7(4), 515-21 (1994).

【0285】 Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieux S, Daëron M. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood* 113(16), 3716-25 (2009).

【0286】 Chapple SD, Crofts AM, Shadbolt SP, McCafferty J, Dyson MR. Multiplexed expression and screening for recombinant protein production in mammalian cells. *BMC Biotechnol.* 6:49 (2006).

【0287】 Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade

expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107(9), 4275-80 (2010).

【0288】 Deng R, Bumbaca D, Pastuskovas CV, Boswell CA, West D, Cowan KJ, Chiu H, McBride J, Johnson C, Xin Y, Koeppen H, Leabman M and Iyer S. Preclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, tissue distribution, and tumor penetration of anti-PD-L1 monoclonal antibody, an immune checkpoint inhibitor. *MAbs* 8(3), 593-603 (2016).

【0289】 Dyson MR, Zheng Y, Zhang C, Colwill K, Pershad K, Kay BK, Pawson T, McCafferty J: Mapping protein interactions by combining antibody affinity maturation and mass spectrometry. *Anal. Biochem.* 417(1), 25-35 (2011).

【0290】 Grosso J, Inzunza D, Wu Q, Simon J, Singh P, Zhang X, Phillips T, Simmons P, Cogswell J. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in various tumor types. *J. Immunother Cancer.* 1(Suppl 1), 53 (2013).

【0291】 Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DF, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrín A,

Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 515(7528), 563-7 (2014).

【0292】 Hezareh M, Hessel AJ, Jensen RC, van de Winkel JG, Parren PW. Effector function activities of a panel of mutants of a broadly neutralizing antibody against human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 75(24), 12161-8 (2001).

【0293】 Hu S, Shively L, Raubitschek A, Sherman M, Williams LE, Wong JY, Shively JE, Wu AM. Minibody: A novel engineered anti-carcinoembryonic antigen antibody fragment (single-chain Fv-CH3) which exhibits rapid, high-level targeting of xenografts. *Cancer Res.* 56(13), 3055-61 (1996).

【0294】 Idusogie EE, Presta LG, Gazzano-Santoro H, Totpal K, Wong PY, Ultsch M, Meng YG, Mulkerrin MG. Mapping of the C1q binding site on rituxan, a chimeric antibody with a human IgG1 Fc. *J. Immunol.* 164(8), 4178-84 (2000).

【0295】 Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc. Natl. Acad.*

Sci. U.S.A. 99(19), 12293-7 (2002).

【0296】 Jain T, Sun T, Durand S, Hall A, Houston NR, Nett JH, Sharkey B, Bobrowicz B, Caffry I, Yu Y, Cao Y, Lynaugh H, Brown M, Baruah H, Gray LT, Krauland EM, Xu Y, Vasquez M and Wittrup KD. Biophysical properties of the clinical-stage antibody landscape. PNAS 114 (5), 944-949 (2017).

【0297】 Kabat EA, Wu TT, Perry HM, Gottesman KS, Foeller C. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. NIH Publication No. 91-3242. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services (1991).

【0298】 Kontermann RE. Dual targeting strategies with bispecific antibodies. MAbs 4(2),182-97 (2012).

【0299】 Klein C, Schaefer W, Regula JT. The use of CrossMAb technology for the generation of bi- and multispecific antibodies. MAbs. 8(6), 1010-20 (2016).

【0300】 Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med. 373(13), 1270-1 (2015).

【0301】 Lefranc MP, Pommié C, Kaas Q, Duprat E, Bosc N, Guiraudou D, Jean C, Ruiz M, Da Piédade I, Rouard M, Foulquier E, Thouvenin V, Lefranc G. IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell

receptor constant domains and Ig superfamily C-like domains. *Dev. Comp. Immunol.* 29(3), 185-203 (2005).

【0302】 Martin CD, Rojas G, Mitchell JN, Vincent KJ, Wu J, McCafferty J, Schofield DJ. A simple vector system to improve performance and utilisation of recombinant antibodies. *BMC Biotechnol.* 6, 46 (2006).

【0303】 Ni L, Dong C. New B7 family checkpoints in human cancers. *Mol. Cancer Ther.* 16(7), 1203-11 (2017).

【0304】 Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 515(7528), 558-62 (2014).

【0305】 Rao M, Valentini D, Dodoo E, Zumla A, Maeurer M. Anti-PD-1/PD-L1 therapy for infectious diseases: learning from the cancer paradigm. *Int. J. Infect. Dis.* 56, 221-228 (2017).

【0306】 Schofield DJ, Pope AR, Clementel V, Buckell J, Chapple SDj, Clarke KF, Conquer JS, Crofts AM, Crowther SR, Dyson MR, Flack G, Griffin GJ, Hooks Y, Howat WJ, Kolb-Kokocinski A, Kunze S, Martin CD, Maslen GL, Mitchell JN, O'Sullivan M,

Perera RL, Roake W, Shadbolt SP, Vincent KJ, Warford A, Wilson WE, Xie J, Young JL, McCafferty J. Application of phage display to high throughput antibody generation and characterization. *Genome Biol.* 8(11), R254 (2007).

【0307】 Spiess C, Zhai Q, Carter PJ. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. *Mol. Immunol.* 67(2 Pt A), 95-106 (2015).

【0308】 Studier FW. Protein production by auto-induction in high density shaking cultures. *Protein Expr. Purif.* 41(1), 207-34 (2005).

【0309】 Wang X, Mathieu M, Brezski RJ. IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions. *Protein Cell.* 9(1), 63-73 (2018).

【0310】 Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon RA, Reed K, Burke MM, Caldwell A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 369(2), 122-33 (2013).

【0311】 Wykes MN, Lewin SR. Immune checkpoint blockade in infectious diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 18(2), 91-104 (2017).

序列表資訊

抗體序列

注解：

- i. 完整的重鏈，可變異域係以斜體顯示，根據Kabat方式之CDRs係以斜體及劃底線顯示，根據IMGT方式之CDRs係以粗斜體顯示，因此任何重疊的IMGT及Kabat CDR序列係以粗體、斜體及劃底線顯示，以及，適用時，LALA突變的位置係以粗體及劃底線顯示。
- ii. 提供沒有選擇性C端離胺酸的完整重鏈的胺基酸及cDNA序列。
- iii. 完整的輕鏈，可變異域係以斜體顯示，根據Kabat方式之CDRs係以斜體及劃底線顯示，根據IMGT方式之CDRs係以粗斜體顯示，因此任何重疊的IMGT及Kabat CDR序列係以粗體、斜體及劃底線顯示。
- iv. 於可變異域的胺基酸序列方面，根據Kabat方式之CDRs係以斜體及劃底線顯示，根據IMGT方式之CDRs係以粗斜體顯示，因此任何重疊的IMGT及Kabat CDR序列係以粗體、斜體及劃底線顯示。
- v. 提供根據Kabat及IMGT方式二者之CDR胺基酸序列。

G1/280_02_G02的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸序列

重鏈 AA(無 LALA) (序列辨識編	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKA</i> <i><u>SGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEW</u></i> <i><u>MGWISA YNGNTNYAQKLQGRVTM</u></i> <i>TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY</i>

號：65)	<i>YCARDL<u>FPTIFGV</u>SYYYYWGQGTL</i> VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
重鏈 AA(有 LALA) (序列辨識編 號：93)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKA</i> <i>SGYTFT<u>SYGIS</u>WVRQAPGQGLEW</i> <i>MGWISA<u>YNGNT</u>NYAQKLQGRVTM</i> <i>TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY</i> <i>YCARDL<u>FPTIFGV</u>SYYYYWGQGTL</i> VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE <u>AA</u> GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA

	PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
VH 域 AA (序列辨識編號：45)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKA <u>SGYTFTSYGIS</u> WVRQAPGQGLEW <u>MGWISAYNGNTNYAQKLQG</u> RTVM TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY <u>YCARDLFPTIFGVSY</u> YYYWGQGTL VTVSS
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：95)	ISAYNGNT
HCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：78)	WISAYNGNTNYAQKLQG
HCDR3 (AA)	ARDLFPTIFGVSYYYY

(IMGT) (序列辨識編號：69)	
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序列辨識編號：66)	<i>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT</i> <u>SSDVGGYNS</u> <i>VSWYQQFPGKAPKL</i> <i>MIF</i> <u>EVTNRPS</u> <i>GVSDRFSGSKSDNT</i> <i>ASLTISGLQAEDAEYYC</i> <u>SSFKRGS</u> <u>TLVV</u> <i>FGGGTKLTVLGQPAAAPSVT</i> LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
VL 域 AA (序列辨識編號：46)	<i>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT</i> <u>SSDVGGYNS</u> <i>VSWYQQFPGKAPKL</i> <i>MIF</i> <u>EVTNRPS</u> <i>GVSDRFSGSKSDNT</i> <i>ASLTISGLQAEDAEYYC</i> <u>SSFKRGS</u> <u>TLVV</u> <i>FGGGTKLTVL</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：96)	SSDVGGYNS
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：96)	TGTSSDVGGYNSVS

號：26)	
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：77)	EVT
LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：13)	EVTNRPS
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：14)	SSFKRGSTLVV
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：14)	SSFKRGSTLVV

G1/280_02_G02_NS的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺
基酸序列

重鏈 AA(無 LALA) (序列辨識編號：63)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKA SGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEW MGWISAYNSNTNYAQKLQGRVTM TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY YCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</i>

	VVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
重 鏈 AA(有 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 97)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKA SGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEW MGWISA YNSNTNYAQKLQGRVTM TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY YCARDLFPTIFGVSYYYWGGQTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM</i>

	HEALHNHYTQKSLSLSPG
VH 域 AA (序列辨識編號：43)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKA <u>SGYTFTSYGIS</u>WVRQAPGQGLEW <u>MGWISAYNSNTNYAQKLQG</u>RVTM TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY <u>YCARDLFPTIFGVSY</u>YYYWGQGTL VTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：98)	ISAYNSNT
HCDR2 (AA) Kabat) (序列辨識編號：23)	WISAYNSNTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA)	DLFPTIFGVSYYYY

(Kabat) (序列辨識編號：3)	
輕鏈 AA (序列辨識編號：64)	<i>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT</i> <u>SSDVGGYNS</u> <i>VSWYQQFPGKAPKL</i> <i>MIF</i> <u>EVTNRPS</u> <i>GVSDRFSGSKSDNT</i> <i>ASLTISGLQAEDEAEYYC</i> <u>SSFKRGS</u> <u>TLVV</u> <i>FGGGTKLTVLGQPAAAPSVT</i> <i>LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP</i> <i>GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPS</i> <i>KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHR</i> <i>SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</i>
VL 域 AA (序列辨識編號：44)	<i>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT</i> <u>SSDVGGYNS</u> <i>VSWYQQFPGKAPKL</i> <i>MIF</i> <u>EVTNRPS</u> <i>GVSDRFSGSKSDNT</i> <i>ASLTISGLQAEDEAEYYC</i> <u>SSFKRGS</u> <u>TLVV</u> <i>FGGGTKLTVL</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：96)	SSDVGGYNS
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：26)	TGTSSDVGGYNSVS
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：)	EVT

號：77)	
LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：13)	EVTNRPS
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：14)	SSFKRGSTLVV
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：14)	SSFKRGSTLVV

G1/894_08_E05的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸序列

重鏈 AA(無 LALA) (序列辨識編號：57)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFT<u>SYGIS</u>WVRQAPGQGLE WMG<u>WISAYNSNTNYAQKLQGRVT</u> MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYC<u>ARDLFPTIFGVSYYYY</u>WGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</i>

	NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
重 鏈 AA(有 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 99)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK

(序 列 辨 識 編 號：37)	<i>ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDLFPTIFGVSYYYYWGQG TLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：98)	ISAYNSNT
HCDR2 (AA) Kabat) (序 列 辨 識 編 號：23)	WISAYNSNTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat)	DLFPTIFGVSYYYY

(序 列 辨 識 編 號：3)	
輕 鏈 AA (序 列 辨 識 編 號：58)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i>Y<u>EASNLESG</u>VPSRFSGSGSGTEF</i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTP</u></i> <i><u>RVTF</u>GGGKVEIKRTAAAAPSVFIF</i> PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKH KLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
VL 域 AA (序 列 辨 識 編 號：38)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i>Y<u>EASNLESG</u>VPSRFSGSGSGTEF</i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTP</u></i> <i><u>RVTF</u>GGGKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：100)	QSISGR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編	EAS

號：71)	
LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：22)	QQSYSTPRVT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：22)	QQSYSTPRVT

G1/887_04_E12的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸
序列

重鏈 AA(無 LALA) (序列辨識編號：53)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDLFPTIFGVSYYYYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</i>

	NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
重 鏈 AA(有 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 101)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGY PFTSYG ISWVRQAPGQGLE WMG WISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YY CARDLFPTIFGVS YYYYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK

(序列辨識編號：33)	<i>ASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDLFPTIFGVSYYYYWGQG TLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：102)	GYPFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：98)	ISAYNSNT
HCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：23)	WISAYNSNTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat)	DLFPTIFGVSYYYY

(序 列 辨 識 編 號：3)	
輕 鏈 AA (序 列 辨 識 編 號：54)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRA</i> <i><u>SQSIGNRLA</u>WYQHKPGKAPKLLIY</i> <i><u>EASTSET</u>GVPSRFSGSGSGTDFT</i> <i>LTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTPY</u></i> <i><u>I</u>FGQGTKLEIKRTAAAAPSVFIFPP</i> SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKL YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
VL 域 AA (序 列 辨 識 編 號：34)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRA</i> <i><u>SQSIGNRLA</u>WYQHKPGKAPKLLIY</i> <i><u>EASTSET</u>GVPSRFSGSGSGTDFT</i> <i>LTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTPY</u></i> <i><u>I</u>FGQGTKLEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：103)	QSIGNR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：15)	RASQSIGNRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：71)	EAS

LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：16)	EASTSET
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：17)	QQSYSTPYT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：17)	QQSYSTPYT

G1/887_04_G12的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸序列

重鏈 AA(無LALA) (序列辨識編號：55)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTS<u>YGIS</u>WVRQAPGQGLE WMGWISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDL<u>FPTIFGVS</u>YYYYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</i>

	TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
重 鏈 AA(有 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 104)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA (序 列 辨 識 編	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE

號：35)	WMGWISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDLFPTIFGVSYYYYWGQG TLVTVSS
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：98)	ISAYNSNT
HCDR2 (AA) Kabat) (序列辨識編號：23)	WISAYNSNTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：)	DLFPTIFGVSYYYY

號：3)	
輕鏈 AA (序列辨識編號：56)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC<u>R</u></i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i>Y<u>EASNLES</u>GVPSRFSGSGSGTEF</i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSWP</u></i> <i><u>RT</u>FGQGGTKVEIKRTAAAAPSVFIFP</i> PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHK LYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VL 域 AA (序列辨識編號：36)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC<u>R</u></i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i>Y<u>EASNLES</u>GVPSRFSGSGSGTEF</i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSWP</u></i> <i><u>RT</u>FGQGGTKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：100)	QSISGR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：77)	EASN

LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：21)	QQSYSWPRT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：21)	QQSYSWPRT

G1/894_08_A05的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸序列

重鏈 AA(無 LALA) (序列辨識編號：59)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTS<u>YGIS</u>WVRQAPGQGLE WMGWISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDL<u>FPTIFGVSY</u>YYYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</i>

	TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
重 鏈 AA(有 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 105)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA (序 列 辨 識 編	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE

號：39)	WMGWISAYNSNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDLFPTIFGVSYYYYWGQG TLVTVSS
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：98)	ISAYNSNT
HCDR2 (AA) Kabat) (序列辨識編號：23)	WISAYNSNTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：)	DLFPTIFGVSYYYY

號：3)	
輕鏈 AA (序列辨識編號：60)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i>Y<u>EASNLES</u>GVPSRFSGSGSGTEF</i> <i>TLTINSLQPDDFATYYC<u>QQANTFP</u></i> <i><u>RV</u>SFGGGGTKVEIKRTAAAAPSVFI</i> FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDISTYSLSSSTLTLSKADYEK HKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
VL 域 AA (序列辨識編號：40)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i>Y<u>EASNLES</u>GVPSRFSGSGSGTEF</i> <i>TLTINSLQPDDFATYYC<u>QQANTFP</u></i> <i><u>RV</u>SFGGGGTKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：100)	QSISGR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：106)	EASN

LCDR2 (AA) Kabat) (序列辨識編號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：24)	QQANTFPRVS
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：24)	QQANTFPRVS

G1AA/E05v2的重及輕鏈及可變異域之胺基酸與cDNA序列以及CDRs之胺基酸序列

重鏈 AA(無LALA) (序列辨識編號：107)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</i>

	TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
重鏈 DNA(無 LALA) (序列辨識編 號：108)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACACCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTGCGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAGCTGCAGGGTTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC GGAGTGTCGTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTCGAGCGCTAGCACTAAGG GCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGC CCCATCGTCCAAGAGCACATCAG GGGGTACCGCCGCCCTGGGCTG CCTTGTGAAGGATTACTTTCCCG AGCCCGTCACAGTGTCTGGAAC

	AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAG TGCATACTTTCCCGGCTGTGCTT CAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTT CGTCCTCCCTGGGACACCCAGAC CTATATCTGTAATGTCAACCATAA GCCCTCGAACACCAAGGTGCGAC AAGAAGGTGCGAGCCGAAGTCGT GCGACAAGACTCACACTTGCCCG CCTTGCCCAGCCCCGGAAGTGC TGGGTGGTCCTTCGGTGTTCTC TTCCCGCCCAAGCCGAAGGATAC CCTGATGATCTCACGGACCCCCG AAGTGACCTGTGTGGTGGTGGA CGTGTCCCACGAGGACCCGGAA GTGAAATTCAATTGGTACGTGGA TGGAGTGGAAGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCACGGGAAGAAC AGTACAACCTCTACCTACCGCGTG GTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCA CCAAGACTGGCTGAACGGGAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT GAGAAAACCTATCTCGAAAGCCAA GGGACAGCCTCGAGAGCCTCAA GTGTACACCCTGCCTCCCTCTCG GGACGAGCTGACCAAGAACCAA GTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGATTCTACCCATCGGATATCG

	CCGTGGAATGGGAAAGCAACGG ACAGCCCGAGAACAACTACAAGA CGACTCCGCCCGTGCTGGATTC CGACGGGAGCTTCTTCTTGTACT CCAAGCTGACCGTCGACAAGAG CAGATGGCAGCAGGGAAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCATGA GGCGCTGCACAACCACTACACTC AGAAGAGCTTGTCCCTGTGCGCC GGA
重 鏈 AA(有 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 51)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWGGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ

	KSLSLSPG
重鏈 DNA(有 LALA) (序列辨識編 號：109)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACACCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTGCGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAGCTGCAGGGTTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC GGAGTGTCGTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTCGAGCGCTAGCACTAAGG GCCCGTCGGTGTTCCTCGCTGGC CCCATCGTCCAAGAGCACATCAG GGGGTACCGCCGCCCTGGGCTG CCTTGTGAAGGATTACTTTCCCG AGCCCGTCACAGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAG TGCATACTTTCCCGGCTGTGCTT CAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTT CGTCCTCCCTGGGCACCCAGAC CTATATCTGTAATGTCAACCATAA

	GCCCTCGAACACCAAGGTGCGAC AAGAAGGTGCGAGCCGAAGTCGT GCGACAAGACTCACACTTGCCCG CCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTG CCGGTGGTCCTTCGGTGTTCTC TTCCCGCCCAAGCCGAAGGATAC CCTGATGATCTCACGGACCCCCG AAGTGACCTGTGTGGTGGTGGA CGTGTCCCACGAGGACCCGGAA GTGAAATTCAATTGGTACGTGGA TGGAGTGGAAGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCACGGGAAGAAC AGTACAACCTCTACCTACCGCGTG GTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCA CCAAGACTGGCTGAACGGGAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT GAGAAAACCTATCTCGAAAGCCAA GGGACAGCCTCGAGAGCCTCAA GTGTACACCCTGCCTCCCTCTCG GGACGAGCTGACCAAGAACCAA GTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGATTCTACCCATCGGATATCG CCGTGGAATGGGAAGCAACGG ACAGCCCGAGAACAACCTACAAGA CGACTCCGCCCGTGCTGGATTCT CGACGGGAGCTTCTTCTTGTACT CCAAGCTGACCGTCGACAAGAG CAGATGGCAGCAGGGAAACGTG

	TTCTCCTGCTCCGTGATGCATGA GGCGCTGCACAACCACTACACTC AGAAGAGCTTGTCCCTGTGCGCCC GGA
VH 域 AA (序列辨識編號：31)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGIS WVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGT NYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYY CARDLFPTIFGVS YYYYWGQ GTLVTVSS
VH 域 DNA (序列辨識編號：110)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACACCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTCTGGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAGCTGCAGGGTTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC GGAGTGTCGTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTCGAGC
HCDR1 (AA) (IMGT)	GYTFTSYG

(序 列 辨 識 編 號：94)	
HCDR1 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：111)	ISAYSGGT
HCDR2 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：18)	WISAYSGGTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序 列 辨 識 編 號：52)	<i><u>DIQMTQSPSTLSASVGDRVITCR</u> <u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI <u>YEASNLESG</u>VPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTP</u> <u>RVTF</u>GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP</i>

	PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
輕鏈 DNA (序列辨識編號：112)	GACATTCAGATGACCCAATCCCC GTCCACGCTGAGCGCCTCCGTC GGTGATCGCGTGACAATCACTTG TCGGGCGTCGCAGTCCATCTCTG GAAGGCTCGCCTGGTACCAGCA GAAGCCTGGAAAGGCTCCCAAC CTCCTTATCTACGAAGCCAGCAA CCTGGAGTCCGGAGTGCCTAGC CGGTTCAGCGGATCAGGGTCCG GTACCGAGTTCACCCTGACCATT TCCTCGCTCCAACCTGAGGACTT CGCCACCTACTACTGCCAACAGT CCTATTCAACTCCGCGCGTGACC TTCGGCCAGGGCACTAAGGTCTG AAATCAAAAGAACCGTGGCAGCC CCATCGGTGTTTATCTTCCCGCC CTCGGACGAACAGCTGAAGTCA GGCACTGCTAGCGTGGTCTGTCT CCTGAACAATTTCTACCCGCGCG AAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTC GACAACGCGCTGCAGTCCGGAA ACAGCCAGGAGTCAGTGACCGA GCAGGACTCCAAGGATTCCACTT ATTCCCTGTCCTCCACCCTGACT

	TTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCACAAAGTGACGCCTGCGAA GTGACCCATCAAGGGCTTTCGTC GCCCGTGACCAAGAGCTTCAACC GGGGCGAATGC
VL 域 AA (序列辨識編號：32)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVITCR</i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i>Y<u>EASNLESG</u>VPSRFSGSGSGTEF</i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTP</u></i> <i><u>RVTF</u>GGGTKVEIK</i>
VL 域 DNA (序列辨識編號：113)	GACATTCAGATGACCCAATCCCC GTCCACGCTGAGCGCCTCCGTC GGTGATCGCGTGACAATCACTTG TCGGGCGTCGCAGTCCATCTCTG GAAGGCTCGCCTGGTACCAGCA GAAGCCTGGAAAGGCTCCCAAC CTCCTTATCTACGAAGCCAGCAA CCTGGAGTCCGGAGTGCCTAGC CGGTTCAGCGGATCAGGGTCCG GTACCGAGTTCACCCTGACCATT TCCTCGCTCCAACCTGAGGACTT CGCCACCTACTACTGCCAACAGT CCTATTCAACTCCGCGCGTGACC TTCGGCCAGGGCACTAAGGTCTG AAATCAAA
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：100)	QSISGR

LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：71)	EAS
LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：22)	QQSYSTPRVT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：22)	QQSYSTPRVT

G1AA/E12v2的重及輕鏈及可變異域之胺基酸與cDNA序列以及CDRs之胺基酸序列

重鏈 AA(無LALA) (序列辨識編號：114)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWGWQ</i>

	GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
重鏈 DNA(無 LALA) (序列辨識編 號：115)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACCCCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTGCGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAGCTGCAGGGTTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC

	GGAGTGTCGTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTGCGAGCGCTAGCACTAAGG GCCCCGTGCGGTGTTCCCGCTGGC CCCATCGTCCAAGAGCACATCAG GGGGTACCGCCGCCCTGGGCTG CCTTGTGAAGGATTACTTTCCCG AGCCCGTCCACAGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAG TGCATACTTTCCCGGCTGTGCTT CAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTT CGTCCTCCCTGGGACCCAGAC CTATATCTGTAATGTCAACCATAA GCCCTCGAACACCAAGGTGCGAC AAGAAGGTGCGAGCCGAAGTCGT GCGACAAGACTCACACTTGCCCG CCTTGCCCAGCCCCGGAAGTGC TGGGTGGTCCTTCGGTGTTCTC TTCCCGCCCAAGCCGAAGGATAC CCTGATGATCTCACGGACCCCCG AAGTGACCTGTGTGGTGGTGGGA CGTGTCCCACGAGGACCCGGAA GTGAAATTCAATTGGTACGTGGA TGGAGTGGAAGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCACGGGAAGAAC AGTACAACCTCTACCTACCGCGTG GTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCA CCAAGACTGGCTGAACGGGAAG

	GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT GAGAAAACCTATCTCGAAAGCCAA GGGACAGCCTCGAGAGCCTCAA GTGTACACCCTGCCTCCCTCTCG GGACGAGCTGACCAAGAACCAA GTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGATTCTACCCATCGGATATCG CCGTGGAATGGGAAAGCAACGG ACAGCCCGAGAACAACCTACAAGA CGACTCCGCCCGTGCTGGATTCT CGACGGGAGCTTCTTCTTGTACT CCAAGCTGACCGTCGACAAGAG CAGATGGCAGCAGGGAAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCATGA GGCGCTGCACAACCACTACACTC AGAAGAGCTTGTCCCTGTGCGCCC GGA
重 鏈 AA(有 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 47)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGY PFTSYG ISWVRQAPGQGLE WMG WISAYSGGT NYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYC ARDLFPTIFGVSY YYYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDTL

	MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
重鏈 DNA(有 LALA) (序列辨識編 號：116)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACCCCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTGCGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAGCTGCAGGGTTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC GGAGTGTCGTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTCGAGCGCTAGCACTAAGG GCCCGTCGGTGTTCCTCGCTGGC CCCATCGTCCAAGAGCACATCAG GGGGTACCGCCGCCCTGGGCTG

	CCTTGTGAAGGATTACTTTCCCG AGCCCGTCACAGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAG TGCATACTTTCCCGGCTGTGCTT CAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTT CGTCCTCCCTGGGCACCCAGAC CTATATCTGTAATGTCAACCATAA GCCCTCGAACACCAAGGTGCGAC AAGAAGGTGCGAGCCGAAGTCGT GCGACAAGACTCACACTTGCCCG CCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTG CCGGTGGTCCTTCGGTGTTCTC TTCCCGCCCAAGCCGAAGGATAC CCTGATGATCTCACGGACCCCCG AAGTGACCTGTGTGGTGGTGGA CGTGTCCCACGAGGACCCGGAA GTGAAATTCAATTGGTACGTGGA TGGAGTGGAAGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCACGGGAAGAAC AGTACAACCTCTACCTACCGCGTG GTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCA CCAAGACTGGCTGAACGGGAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT GAGAAAACCTATCTCGAAAGCCAA GGGACAGCCTCGAGAGCCTCAA GTGTACACCCTGCCTCCCTCTCG GGACGAGCTGACCAAGAACCAA

	GTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGATTCTACCCATCGGATATCG CCGTGGAATGGGAAAGCAACGG ACAGCCCGAGAACAACTACAAGA CGACTCCGCCCGTGCTGGATTG CGACGGGAGCTTCTTCTTGTACT CCAAGCTGACCGTCGACAAGAG CAGATGGCAGCAGGGAAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCATGA GGCGCTGCACAACCACTACACTC AGAAGAGCTTGTCCCTGTGCGCC GGA
VH 域 AA (序列辨識編號：27)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK <u>ASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLE</u> <u>WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV</u> TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYY <u>CARDLFPTIFGVSYYYW</u> GQ GTLVTVSS
VH 域 DNA (序列辨識編號：117)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACCCCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTGCGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAAGCTGCAGGGTTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC

	TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC GGAGTGTCGTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTCGAGC
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：102)	GYPFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：111)	ISAYSGGT
HCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：18)	WISAYSGGTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat)	DLFPTIFGVSYYYY

(序 列 辨 識 編 號：3)	
輕 鏈 AA (序 列 辨 識 編 號：48)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRA</i> <i><u>SQSIGNRLAWYQHKPGKAPKLLIY</u></i> <i><u>EASTSETGVPSRFSGSGSGTDFT</u></i> <i>LTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTPY</u></i> <i><u>IFGQG</u>TKLEIKRTVAAPSVFIFPPS</i> DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
輕 鏈 DNA (序 列 辨 識 編 號：118)	GACATCCAGATGACGCAGAGCC CGTCTACCCTGTCCGCCTCCGTG AGAGATCGCGTGATCATCACCTG TCGGGGCCAGCCAGTCCATCGGA AACCGCTTGGCGTGGTACCAGC ACAAGCCTGGGAAGGCTCCGAA GCTGCTCATCTACGAAGCCTCGA CTTCGGAGACTGGTGTCCCTAGC CGGTTTCAGCGGATCGGGATCAG GGACCGATTTCACTCTGACCATT TCCTCCCTGCAACCCGAGGACTT CGCCACCTACTACTGCCAACAGT CATATTCCACCCCGTACACCTTC GGACAAGGCACCAAGCTCGAAAT CAAGCGGACTGTGCGCCGCACCT TCCGTGTTCATTTTCCACCCCTC CGACGAACAGCTGAAATCGGGTA CAGCTAGCGTGGTCTGTCTCCTG

	AACAATTTCTACCCGCGCGAAGC TAAGGTCCAGTGGAAGGTGACACA ACGCGCTGCAGTCCGGAAACAG CCAGGAGTCAGTGACCGAGCAG GACTCCAAGGATTCCACTTATTC CCTGTCCTCCACCCTGACTTTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAAGTGACGCCTGCGAAGTGA CCCATCAAGGGCTTTTCGTGCGCC GTGACCAAGAGCTTCAACCGGG GCGAATGC
VL 域 AA (序列辨識編號：28)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRA</i> <i><u>SQSIGNRL</u>AWYQHKPGKAPKLLIY</i> <i><u>EASTSETG</u>VPSRFSGSGSGTDFT</i> <i>LTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTPY</u></i> <i><u>IFGQG</u>TKLEIK</i>
VL 域 DNA (序列辨識編號：119)	GACATCCAGATGACGCAGAGCC CGTCTACCCTGTCCGCCTCCGTG AGAGATCGCGTGATCATCACCTG TCGGGCCAGCCAGTCCATCGGA AACCGCTTGGCGTGGTACCAGC ACAAGCCTGGGAAGGCTCCGAA GCTGCTCATCTACGAAGCCTCGA CTTCGGAGACTGGTGTCCCTAGC CGGTTCAGCGGATCGGGATCAG GGACCGATTTCACTCTGACCATT TCCTCCCTGCAACCCGAGGACTT CGCCACCTACTACTGCCAACAGT CATATTCCACCCCGTACACCTTC

	GGACAAGGCACCAAGCTCGAAAT CAAG
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：103)	QSIGNR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：15)	RASQSIGNRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：71)	EAS
LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：16)	EASTSET
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：17)	QQSYSTPYT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：17)	QQSYSTPYT

G1AA/G12v2的重及輕鏈及可變異域之胺基酸與cDNA序

列以及CDRs之胺基酸序列

重 鏈 AA(無 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 120)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTS <u>YGISWVRQAPGQGLE</u> WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDL <u>FPTIFGVSYYY</u> WGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
重 鏈 DNA(無 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 121)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACACCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTGCGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA

	CGCTCAAAGCTGCAGGGTTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC GGAGTGTCGTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTCGAGCGCTAGCACTAAGG GCCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGC CCCATCGTCCAAGAGCACATCAG GGGGTACCGCCGCCCTGGGCTG CCTTGTGAAGGATTACTTTCCCG AGCCCGTCACAGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAG TGCATACTTTCCCGGCTGTGCTT CAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTT CGTCCTCCCTGGGACCCAGAC CTATATCTGTAATGTCAACCATAA GCCCTCGAACACCAAGGTGAC AAGAAGGTGCGAGCCGAAGTCGT GCGACAAGACTCACACTTGCCCG CCTTGCCCAGCCCCGGAAGTGC TGGGTGGTCCTTCGGTGTTCTC TTCCCGCCCAAGCCGAAGGATAC CCTGATGATCTCACGGACCCCCG AAGTGACCTGTGTGGTGGTGGGA CGTGTCCCACGAGGACCCGGAA

	GTGAAATTCAATTGGTACGTGGA TGGAGTGGAAGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCACGGGAAGAAC AGTACAACCTCTACCTACCGCGTG GTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCA CCAAGACTGGCTGAACGGGAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGCGCTGCCTGCCCAATT GAGAAAACCTATCTCGAAAGCCAA GGGACAGCCTCGAGAGCCTCAA GTGTACACCCTGCCTCCCTCTCG GGACGAGCTGACCAAGAACCAA GTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGATTCTACCCATCGGATATCG CCGTGGAATGGGAAGCAACGG ACAGCCCGAGAACAACTACAAGA CGACTCCGCCCGTGCTGGATTCT CGACGGGAGCTTCTTCTTGTACT CCAAGCTGACCGTCGACAAGAG CAGATGGCAGCAGGGAAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCATGA GGCGCTGCACAACCACTACACTC AGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCC GGA
重 鏈 AA(有 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 49)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ

	GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
重鏈 DNA(有 LALA) (序列辨識編 號：122)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACACCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTCTGGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAGCTGCAGGGTTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC

	GGAGTGTCGTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTGCGAGCGCTAGCACTAAGG GCCCCGTGCGGTGTTCCCGCTGGC CCCATCGTCCAAGAGCACATCAG GGGGTACCGCCGCCCTGGGCTG CCTTGTGAAGGATTACTTTCCCG AGCCCGTCCACAGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAG TGCATACTTTCCCGGCTGTGCTT CAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTT CGTCCTCCCTGGGACCCAGAC CTATATCTGTAATGTCAACCATAA GCCCTCGAACACCAAGGTCGAC AAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGT GCGACAAGACTCACACTTGCCCG CCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTG CCGGTGGTCCTTCGGTGTTCTC TTCCCGCCCAAGCCGAAGGATAC CCTGATGATCTCACGGACCCCCG AAGTGACCTGTGTGGTGGTGGA CGTGTCCCACGAGGACCCGGAA GTGAAATTCAATTGGTACGTGGA TGGAGTGGAAGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCACGGGAAGAAC AGTACAACCTACCTACCGCGTG GTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCA CCAAGACTGGCTGAACGGGAAG

	GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT GAGAAAACCTATCTCGAAAGCCAA GGGACAGCCTCGAGAGCCTCAA GTGTACACCCTGCCTCCCTCTCG GGACGAGCTGACCAAGAACCAA GTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGATTCTACCCATCGGATATCG CCGTGGAATGGGAAAGCAACGG ACAGCCCGAGAACAACCTACAAGA CGACTCCGCCCGTGCTGGATTCT CGACGGGAGCTTCTTCTTGTACT CCAAGCTGACCGTCGACAAGAG CAGATGGCAGCAGGGAAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCATGA GGCGCTGCACAACCACTACACTC AGAAGAGCTTGTCCCTGTGCGCCC GGA
VH 域 AA (序列辨識編號：29)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSS
VH 域 DNA (序列辨識編號：123)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACACCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTCTGGGTCC

	GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAAGCTGCAGGGGTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC GGAGTGTCGTACTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTCGAGC
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：111)	ISAYSGGT
HCDR2 (AA) Kabat) (序列辨識編號：18)	WISAYSGGTNYAQKLQG

HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序列辨識編號：50)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i><u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u></i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSWP</u></i> <i><u>RT</u>FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP</i> SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
輕鏈 DNA (序列辨識編號：124)	GACATTCAGATGACCCAGTCCCC GAGCACGCTGTCCGCAAGCGTG GGGGACAGAGTGACCATCACTT GCCGCGCCTCACAATCCATCAGC GGACGCTTGGCCTGGTACCAGC AGAAGCCCGGAAAGGCCCCAAA CCTTCTGATCTACGAAGCCTCGA ACCTGGAGTCAGGCGTCCCTTC GCGGTTCTCTGGCTCCGGTTCC GGAAGTGAAGTTCACCCTCACCAT CTCGTCCCTGCAACCGGAAGATT

	TCGCCACCTACTACTGCCAACAG TCGTACTCCTGGCCCCGGACATT CGGACAGGGAACCAAAGTCGAG ATTAAGCGGACTGTGGCGGCTC CTAGCGTGTTTCATCTTTCCCCCG TCCGACGAACAGCTGAAGTCCG GTACCGCTAGCGTGGTCTGTCTC CTGAACAATTTCTACCCGCGCGA AGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTC GACAACGCGCTGCAGTCCGGAA ACAGCCAGGAGTCAGTGACCGA GCAGGACTCCAAGGATTCCACTT ATTCCCTGTCCTCCACCCTGACT TTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCACAAAGTGTACGCCTGCGAA GTGACCCATCAAGGGCTTTTCGTC GCCCGTGACCAAGAGCTTCAACC GGGGCGAATGC
VL 域 AA (序列辨識編號：30)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVITCR</i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i><u>YEASNLESG</u>VPSRFSGSGSGTEF</i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSWP</u></i> <i><u>RTFGQG</u>TKVEIK</i>
VL 域 DNA (序列辨識編號：125)	GACATTCAGATGACCCAGTCCCC GAGCACGCTGTCCGCAAGCGTG GGGGACAGAGTGACCATCACTT GCCGCGCCTCACAATCCATCAGC GGACGCTTGGCCTGGTACCAGC AGAAGCCCGGAAAGGCCCCAAA

	CCTTCTGATCTACGAAGCCTCGA ACCTGGAGTCAGGCGTCCCTTC GCGGTTCTCTGGCTCCGGTTCC GGAACTGAGTTCACCCTCACCAT CTCGTCCCTGCAACCGGAAGATT TCGCCACCTACTACTGCCAACAG TCGTACTCCTGGCCCCGGACATT CGGACAGGGAACCAAAGTCGAG ATTAAG
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：100)	QSIGR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：71)	EAS
LCDR2 (AA) Kabat) (序列辨識編號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：100)	QQSYSWPRT

號：21)	
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：21)	QQSYSWPRT

G1AA/lambdav3 的重及輕鏈及可變異域之胺基酸與
cDNA序列以及CDRs之胺基酸序列

重 鏈 AA(無 LALA) (序列辨識編號：126)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG</i>

重鏈 DNA(無 LALA) (序列辨識編 號：127)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACACCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTGCGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAGCTGCAGGGTTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC GGAGTGTCGTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTCGAGCGCTAGCACTAAGG GCCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGC CCCATCGTCCAAGAGCACATCAG GGGGTACCGCCGCCCTGGGCTG CCTTGTGAAGGATTACTTTCCCG AGCCCGTCACAGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAG TGCATACTTTCCCGGCTGTGCTT CAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTT CGTCCTCCCTGGGCACCCAGAC CTATATCTGTAATGTCAACCATAA GCCCTCGAACACCAAGGTGAC

	AAGAAGGTCTGAGCCGAAGTCGT GCGACAAGACTCACACTTGCCCG CCTTGCCCAGCCCCGGAAGTGC TGGGTGGTCCTTCGGTGTTCTC TTCCCGCCCCAAGCCGAAGGATAC CCTGATGATCTCACGGACCCCCG AAGTGACCTGTGTGGTGGTGGA CGTGTCCCACGAGGACCCGGAA GTGAAATTCAATTGGTACGTGGA TGGAGTGGAAGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCACGGGAAGAAC AGTACAACCTCTACCTACCGCGTG GTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCA CCAAGACTGGCTGAACGGGAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT GAGAAAACCTATCTCGAAAGCCAA GGGACAGCCTCGAGAGCCTCAA GTGTACACCCTGCCTCCCTCTCG GGACGAGCTGACCAAGAACCAA GTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGATTCTACCCATCGGATATCG CCGTGGAATGGGAAGCAACGG ACAGCCCGAGAACAACCTACAAGA CGACTCCGCCCGTGCTGGATTCT CGACGGGAGCTTCTTCTTGTACT CCAAGCTGACCGTCGACAAGAG CAGATGGCAGCAGGGAAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCATGA

	GGCGCTGCACAACCACTACACTC AGAAGAGCTTGTCCCTGTGCGCC GGA
重 鏈 AA(有 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 61)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
重 鏈 DNA(有 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 128)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACACCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTGCGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT

	GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAAGCTGCAGGGGTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC GGAGTGTCGTACTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTCGAGCGCTAGCACTAAGG GCCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGC CCCATCGTCCAAGAGCACATCAG GGGGTACCGCCGCCCTGGGCTG CCTTGTGAAGGATTACTTTCCCG AGCCCGTCACAGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAG TGCATACTTTCCCGGCTGTGCTT CAGTCCTCTGGCCTGTACTCATT GTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTT CGTCCTCCCTGGGCACCCAGAC CTATATCTGTAATGTCAACCATAA GCCCTCGAACACCAAGGTGCGAC AAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGT GCGACAAGACTCACACTTGCCCG CCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTG CCGGTGGTCCTTCGGTGTTCTC TTCCCGCCCAAGCCGAAGGATAC CCTGATGATCTCACGGACCCCCG

	AAGTGACCTGTGTGGTGGTGGGA CGTGTCCCACGAGGACCCGGAA GTGAAATTCAATTGGTACGTGGA TGGAGTGGAAGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCACGGGAAGAAC AGTACAACCTCTACCTACCGCGTG GTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCA CCAAGACTGGCTGAACGGGAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAA CAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT GAGAAAACCTATCTCGAAAGCCAA GGGACAGCCTCGAGAGCCTCAA GTGTACACCCTGCCTCCCTCTCG GGACGAGCTGACCAAGAACCAA GTCTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGATTCTACCCATCGGATATCG CCGTGGAATGGGAAAGCAACGG ACAGCCCGAGAACAACCTACAAGA CGACTCCGCCCGTGCTGGATTCT CGACGGGAGCTTCTTCTTGTACT CCAAGCTGACCGTCGACAAGAG CAGATGGCAGCAGGGAAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCATGA GGCGCTGCACAACCACTACACTC AGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCC GGA
VH 域 AA (序 列 辨 識 編 號 : 41)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRVT

	MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCARDLFPTIFGVSYYYWGG TLVTVSS
VH 域 DNA (序列辨識編號：129)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAAGTCAAGAGGCCTGG AGCGTCCGTGAAGGTGTCCTGC AAAGCCTCAGGATACACCTTCAC TTCGTACGGGATTTCTGCGGTCC GCCAAGCACCGGGTCAAGGCTT GGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCGTATTCCGGGGGAACCAACTA CGCTCAAAGCTGCAGGGTTCGC GTGACCATGACCACCGATACCTC CACCTCAACGGCCTACATGGAAC TGAGATCTCTGCGGAGCGACGA CACTGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGACCTGTTCCCCACTATCTTC GGAGTGTCGTACTACTACTG GGGCCAGGGGACTCTCGTGACC GTGTCGAGC
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS

HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：111)	ISAYSGGT
HCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：18)	WISAYSGGTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序列辨識編號：62)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTG <u>TSSDVGGYNYVSWYQQFPGKAPK</u> LMIFEVTNRPSGVSDRFSGSKSDN TASLTISGLQAEDEAEYYC <u>SSFKR</u> <u>GSTLVV</u> FGGGTKLTVLGQPAAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA PTECS
輕鏈 DNA (序列辨識編號：62)	CAGTCGGCCCTTACTCAACCCGC GTCAGTCTCCGGTAGCCCCGGA

號：130)	CAGTCCATCACGATTTCGTGCAC CGGAACCAGCAGCGATGTCGGG GGATACAACACTACGTGTCCTGGTA CCAGCAGTTCCCGGGAAAGGCC CCTAAGCTGATGATCTTCGAAGT CACTAACAGACCTTCCGGAGTGT CGGACCGGTTCTCCGGGCTCCAA GTCCGACAACACTGCGAGCCTG ACCATCTCGGGCCTGCAAGCCG AGGACGAAGCCGAGTACTACTGT AGCTCATTCAAGCGCGGTTCCAC CCTCGTG GTGTTCCGGCGGTGGC ACTAAGCTCACCGTGCTGGGACA GCCAGCCGCAGCTCCTAGCGTG ACCTTGTTCCCCCGTCGAGCGA AGAACTGCAGGCCAACAAGGCC ACCCTCGTCTGCCTGATCTCCGA CTTCTACCCTGGGGCCGTGACTG TGGCTTGGAAGGCCGATTCAAGC CCAGTGAAAGCCGGAGTGGA CCACCACTCCGTCCAAGCAGTCG AACAATAAGTATGCCGCGTCCTC CTACCTGTCGCTGACCCCGGAG CAGTGGAAGTCCCATCGGTCCTA CTCCTGCCAAGTCACCCACGAAG GGTCCACTGTGGAGAAAACAGTG GCTCCCACCGAGTGCTCT
VL 域 AA (序 列 辨 識 編	<i>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTG</i> <i><u>TSSDVGGYNYVSWYQQFPGKAPK</u></i>

號：42)	LMIF <u>EVTNRPSGVSDRFSGSKSDN</u> TASLTISGLQAEDEAEYYC <u>SSFKR</u> <u>GSTLVV</u> FGGGTKLTVL
VL 域 DNA (序列辨識編號：131)	CAGTCGGCCCTTACTCAACCCGC GTCAGTCTCCGGTAGCCCCGGA CAGTCCATCACGATTTTCGTGCAC CGGAACCAGCAGCGATGTCGGG GGATACAACACTACGTGTCCTGGTA CCAGCAGTTCCCGGGAAAGGCC CCTAAGCTGATGATCTTCGAAGT CACTAACAGACCTTCCGGAGTGT CGGACCGGTTCTCCGGCTCCAA GTCCGACAACACTGCGAGCCTG ACCATCTCGGGCCTGCAAGCCG AGGACGAAGCCGAGTACTACTGT AGCTCATTCAAGCGCGGTTCCAC CCTCGTG GTGTTCCGGCGGTGGC ACTAAGCTCACCGTGCTGGGA
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：132)	SSDVGGYNY
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：25)	TGTSSDVGGYNYVS
LCDR2 (AA) (IMGT)	EVT

(序 列 辨 識 編 號：77)	
LCDR2 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：13)	EVTNRPS
LCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：14)	SSFKRGSTLVV
LCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：14)	SSFKRGSTLVV

**G1/929_01_A07的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸
序列**

重 鏈 AA(無 LALA) (序 列 辨 識 編 號：133)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTS<u>YGIS</u>WVRQAPGQGLE WMG<u>WISAYGGSTNYAQKLQGRV</u> TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYY<u>CARDLFPTIFGVSY</u>YYYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL</i>

	MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA (序列辨識編號：134)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYGGSTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：135)	ISAYGGST
HCDR2 (AA)	WISAYGGSTNYAQKLQG

(Kabat) (序 列 辨 識 編 號：136)	
HCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序 列 辨 識 編 號：137)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRLAWYQQKPGKAPNLLI</u></i> <i><u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u></i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC</i> <i><u>QQSYSTP</u></i> <i><u>RVTFGQG</u>GTKVEIKRTAAAAPSVFIF</i> PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDISTYSLSTLTLSKADYEKH KLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
VL 域 AA (序 列 辨 識 編 號：138)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRLAWYQQKPGKAPNLLI</u></i> <i><u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u></i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC</i> <i><u>QQSYSTP</u></i> <i><u>RVTFGQG</u>GTKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT)	QSISGR

(序 列 辨 識 編 號：100)	
LCDR1 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：71)	EAS
LCDR2 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：22)	QQSYSTPRVT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：22)	QQSYSTPRVT

**G1/929_01_A08的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸
序列**

(此殖株與G1AA/E05v2相同但沒有LALA突變。)

重 鏈 AA(無	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK</i>

LALA) (序列辨識編號：139)	ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA (序列辨識編號：140)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYYWGQ GTLVTVSS
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG

HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：111)	ISAYSGGT
HCDR2 (AA) Kabat) (序列辨識編號：18)	WISAYSGGTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序列辨識編號：141)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR <u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI <u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u> <u>TLTISSLQPEDFATYYC</u><u>QQSYSTP</u> <u>RVTF</u>GGGKVEIKRTAAAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDESTYSLSSSTLTLSKADYEKH</i>

	KLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
VL 域 AA (序列辨識編號：142)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i>Y<u>EASNLES</u>GVPSRFSGSGSGTEF</i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTP</u></i> <i><u>RV</u>TFGQGTKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：100)	QSISGR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：71)	EAS
LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：22)	QQSYSTPRVT
LCDR3 (AA)	QQSYSTPRVT

(Kabat) (序 列 辨 識 編 號 : 22)	

G1/929_01_A09的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸
序列

重 鏈 AA(無 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 143)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGNANYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG</i>
VH 域 AA (序 列 辨 識 編	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGNANYAQKLQGRV</i>

號：144)	<i>TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYC<u>ARDLFPTIFGVSY</u>YYYWGQ GTLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：145)	ISAYSGNA
HCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：146)	WISAYSGNANYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：3)	DLFPTIFGVSYYYY

輕鏈 AA (序列辨識編號：147)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRLAWYQQKPGKAPNLLI</u></i> <i><u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u></i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC</i> <i><u>QQSYSTP</u></i> <i><u>RVTFGQG</u>GTKVEIK</i> <i>RTAAAAPSVFIF</i> <i>PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR</i> <i>EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE</i> <i>QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKH</i> <i>KLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG</i> <i>EC</i>
VL 域 AA (序列辨識編號：148)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRLAWYQQKPGKAPNLLI</u></i> <i><u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u></i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC</i> <i><u>QQSYSTP</u></i> <i><u>RVTFGQG</u>GTKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：100)	QSISGR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：71)	EAS
LCDR2 (AA)	EASNLES

(Kabat) (序 列 辨 識 編 號 : 20)	
LCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號 : 22)	QQSYSTPRVT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號 : 22)	QQSYSTPRVT

G1/929_01_A01的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸
序列

重 鏈 AA(無 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 149)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTS<u>YGIS</u>WVRQAPGQGLE WMG<u>WISAYGGST</u>NYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYC<u>ARDLFPTIFGVS</u>YYYYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC</i>

	KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA (序列辨識編號：150)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYGGSTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYY CARDLFPTIFGVSYYYYWGQ GTLVTVSS
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：102)	GYPFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：135)	ISAYGGST
HCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：136)	WISAYGGSTNYAQKLQG

HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序列辨識編號：151)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRA</i> <i><u>SQSIGNRL</u>AWYQHKPGKAPKLLIY</i> <i><u>EASTSET</u>GVPSRFSGSGSGTDFT</i> <i>LTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTPY</u></i> <i><u>I</u>FGQGGTKLEIKRTAAAAPSVFIFPP</i> SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKL YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
VL 域 AA (序列辨識編號：152)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRA</i> <i><u>SQSIGNRL</u>AWYQHKPGKAPKLLIY</i> <i><u>EASTSET</u>GVPSRFSGSGSGTDFT</i> <i>LTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTPY</u></i> <i><u>I</u>FGQGGTKLEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：103)	QSIGNR
LCDR1 (AA) (Kabat)	RASQSIGNRLA

(序 列 辨 識 編 號：15)	
LCDR2 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：71)	EAS
LCDR2 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：16)	EASTSET
LCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：17)	QQSYSTPYT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：17)	QQSYSTPYT

G1/929_01_A02的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸
序列

重 鏈 AA(無 LALA) (序 列 辨 識 編 號：153)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWVGG GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS</i>

	WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA (序列辨識編號：154)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYYWGQ GTLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：102)	GYPFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA)	ISAYSGGT

(IMGT) (序列辨識編號：111)	
HCDR2 (AA) Kabat) (序列辨識編號：18)	WISAYSGGTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序列辨識編號：155)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRA</i> <i><u>SQSIGNRL</u>AWYQHKPGKAPKLLIY</i> <i><u>EASTSET</u>GVPSRFSGSGSGTDFT</i> <i>LTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTPY</u></i> <i><u>I</u>FGQGTKLEIKRTAAAAPSVFIFPP</i> SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKL YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
VL 域 AA (序列辨識編號：156)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRA</i> <i><u>SQSIGNRL</u>AWYQHKPGKAPKLLIY</i> <i><u>EASTSET</u>GVPSRFSGSGSGTDFT</i> <i>LTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTPY</u></i>

	<u>I</u>FGQGTKLEIK
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：103)	QSIGNR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：15)	RASQSIGNRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：71)	EAS
LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：16)	EASTSET
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：17)	QQSYSTPYT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：17)	QQSYSTPYT

G1/929_01_A03的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸
序列

重 鏈 AA(無 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 157)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGNANYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA (序 列 辨 識 編 號 : 158)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYPTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGNANYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSS
HCDR1 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編	GYPFTSYG

號：102)	
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：145)	ISAYSGNA
HCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：146)	WISAYSGNANYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序列辨識編號：159)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRA <u>SQSIGNRL</u>AWYQHKPGKAPKLLIY <u>EASTSETG</u>VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTPY</u> <u>I</u>FGQGGTKLEIKRTAAAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</i>

	KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKL YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
VL 域 AA (序列辨識編號：160)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRA</i> <i><u>SQSIGNRL</u>AWYQHKPGKAPKLLIY</i> <i><u>EASTSET</u>GVPSRFSGSGSGTDFT</i> <i>LTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSTPY</u></i> <i><u>I</u>FGQGTKLEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：103)	QSIGNR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：15)	RASQSIGNRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：71)	EAS
LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：16)	EASTSET
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：17)	QQSYSTPYT

LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：17)	QQSYSTPYT

G1/929_01_A10的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸序列

重鏈 AA(無 LALA) (序列辨識編號：161)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFT<u>SYGIS</u>WVRQAPGQGLE WMG<u>WISAYGGST</u>NYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYC<u>ARDLFPTIFGVS</u>YYYYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG</i>
VH 域 AA	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFT<u>SYGIS</u>WVRQAPGQGLE</i>

(序 列 辨 識 編 號：162)	<i>WMG</i> <u><i>WISAYGGSTNYAQKLQGRV</i></u> <i>TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA</i> <i>VYYC</i> <u><i>ARDLFPTIFGVSYYYYY</i></u> <i>WGQ</i> <i>GTLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：135)	ISAYGGST
HCDR2 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：136)	WISAYGGSTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編	DLFPTIFGVSYYYYY

號：3)	
輕鏈 AA (序列辨識編號：163)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRLAWYQQKPGKAPNLLI</u></i> <i><u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u></i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSWP</u></i> <i><u>RTFGQG</u>TKVEIKRTAAAAPSVFIFP</i> PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHK LYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VL 域 AA (序列辨識編號：164)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRLAWYQQKPGKAPNLLI</u></i> <i><u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u></i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSWP</u></i> <i><u>RTFGQG</u>TKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：100)	QSISGR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：106)	EASN

LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：21)	QQSYSWPRT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：21)	QQSYSWPRT

G1/929_01_A11的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸序列

(此殖株與G1AA/G12v2相同但沒有LALA突變。)

重鏈 AA(無LALA) (序列辨識編號：165)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTS<u>YGIS</u>WVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDL<u>FPTIFGVS</u>YYYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</i>

	NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA (序列辨識編號：29)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：111)	ISAYSGGT
HCDR2 (AA) (Kabat)	WISAYSGGTNYAQKLQG

(序 列 辨 識 編 號：18)	
HCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕 鏈 AA (序 列 辨 識 編 號：166)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCR</i> <i><u>ASQSIGRLAWYQQKPGKAPNLLI</u></i> <i><u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u></i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC</i> <i><u>QQSYSWP</u></i> <i><u>RTFGQG</u>TKVEIKRTAAAAPSVFIFP</i> PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK LYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VL 域 AA (序 列 辨 識 編 號：167)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCR</i> <i><u>ASQSIGRLAWYQQKPGKAPNLLI</u></i> <i><u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u></i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC</i> <i><u>QQSYSWP</u></i> <i><u>RTFGQG</u>TKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編	QSISGR

號：100)	
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：106)	EASN
LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：21)	QSYSWPRT
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：21)	QSYSWPRT

G1/929_01_A12的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸序列

重鏈 AA(無 LALA) (序列辨識編號：21)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTS<u>YGIS</u>WVRQAPGQGLE WMGWIS<u>AYSGN</u>ANYAQLQGRV</i>

號：168)	<i>TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDL<u>FPTIFGVSY</u>YYYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG</i>
VH 域 AA (序列辨識編號：169)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGNANYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDL<u>FPTIFGVSY</u>YYYWGQ GTLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat)	SYGIS

(序 列 辨 識 編 號：1)	
HCDR2 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：145)	ISAYSGNA
HCDR2 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：146)	WISAYSGNANYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序 列 辨 識 編 號：170)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVITCR <u>ASQSIGRL</u>LAWYQQKPGKAPNLLI YE<u>ASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u> TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSWP</u> <u>RT</u>FGQGTKVEIKRTAAAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK LYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C</i>

VL 域 AA (序 列 辨 識 編 號：171)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <i><u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI</i> <i>Y<u>EASNLES</u>GVPSRFSGSGSGTEF</i> <i>TLTISSLQPEDFATYYC<u>QQSYSWP</u></i> <i><u>RT</u>FGQGGTKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：100)	QSISGR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：106)	EASN
LCDR2 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：21)	QQSYSWPRT
LCDR3 (AA) (Kabat)	QQSYSWPRT

(序列辨識編號：21)	

G1/929_01_A04的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸序列

重鏈 AA(無LALA) (序列辨識編號：172)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYGGSTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH域 AA (序列辨識編號：173)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYGGSTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA

	<i>VYYCARDL<u>FPTIFGV</u>SYYYYWGQ</i> <i>GTLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：135)	ISAYGGST
HCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：136)	WISAYGGSTNYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC<u>R</u></i>

(序列辨識編號：174)	<u>ASQSIGRLAWYQQKPGKAPNLLI</u> <u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u> <u>TLTINSLQPDDFATYYC</u> <u>QQANTFP</u> <u>RVS</u> FGGGTKVEIKRTAAAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
VL 域 AA (序列辨識編號：175)	<u>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</u> <u>ASQSIGRLAWYQQKPGKAPNLLI</u> <u>YEASNLESGVPSRFSGSGSGTEF</u> <u>TLTINSLQPDDFATYYC</u> <u>QQANTFP</u> <u>RVS</u> FGGGTKVEIK
LCDR1 (AA) (IMGT (序列辨識編號：100)	QSISGR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：106)	EASN
LCDR2 (AA) (Kabat)	EASNLES

(序 列 辨 識 編 號 : 20)	
LCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號 : 24)	QQANTFPRVS
LCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號 : 24)	QQANTFPRVS

G1/929_01_A05的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸
序列

重 鏈 AA(無 LALA) (序 列 辨 識 編 號 : 176)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTS<u>YGIS</u>WVRQAPGQGLE WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDL<u>FPTIFGV</u>SYYYWYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE</i>

	PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA (序列辨識編號：177)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK</i> <i>ASGYTFTSYGIS</i> <i>WVRQAPGQGLE</i> <i>WMGWISAYSGGTNYAQKLQGRV</i> <i>TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA</i> <i>VYYCARDLFPTIFGVSYYYYWGQ</i> <i>GTLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：111)	ISAYSGGT
HCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：18)	WISAYSGGTNYAQKLQG
HCDR3 (AA)	ARDLFPTIFGVSYYYY

(IMGT) (序 列 辨 識 編 號 : 69)	
HCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號 : 3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕 鏈 AA (序 列 辨 識 編 號 : 178)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC<u>R</u> <u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI Y<u>EASNLESG</u>VPSRFSGSGSGTEF TLTINSLQPDDFATYYC<u>QQANTFP</u> <u>RVS</u>FGGGTKVEIKRTAAAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDISTYSLSSSTLTLSKADYEK HKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC</i>
VL 域 AA (序 列 辨 識 編 號 : 179)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC<u>R</u> <u>ASQSIGRL</u>AWYQQKPGKAPNLLI Y<u>EASNLESG</u>VPSRFSGSGSGTEF TLTINSLQPDDFATYYC<u>QQANTFP</u> <u>RVS</u>FGGGTKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號 : 100)	QSISGR
LCDR1 (AA) (Kabat)	RASQSIGRLA

(序 列 辨 識 編 號：19)	
LCDR2 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：106)	EASN
LCDR2 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序 列 辨 識 編 號：24)	QQANTFPRVS
LCDR3 (AA) (Kabat) (序 列 辨 識 編 號：24)	QQANTFPRVS

G1/929_01_A06的重及輕鏈、可變異域及CDRs之胺基酸
序列

重 鏈 AA(無 LALA) (序 列 辨 識 編 號：180)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGNANYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWVGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS</i>

	WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
VH 域 AA (序列辨識編號：181)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCK ASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYSGNANYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDLFPTIFGVSYYYWYWGQ GTLVTVSS</i>
HCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：94)	GYTFTSYG
HCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：1)	SYGIS
HCDR2 (AA)	ISAYSGNA

(IMGT) (序列辨識編號：145)	
HCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：146)	WISAYSGNANYAQKLQG
HCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：69)	ARDLFPTIFGVSYYYY
HCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：3)	DLFPTIFGVSYYYY
輕鏈 AA (序列辨識編號：182)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <u>ASQSI</u>SGRLAWYQQKPGKAPNLLI <u>YEASN</u>LESGVPSRFSGSGSGTEF <i>TLTINSLQPDDFATYYC</i> <u>QQANTFP</u> <u>RV</u>SFGGGTKVEIKRTAAAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
VL 域 AA (序列辨識編號：182)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR</i> <u>ASQSI</u>SGRLAWYQQKPGKAPNLLI <u>YEASN</u>LESGVPSRFSGSGSGTEF

號：183)	<i>TLTINSLQPDDFATYYC<u>QQANTFP</u> <u>RVS</u>FGGGGTKVEIK</i>
LCDR1 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：100)	QSIGR
LCDR1 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：19)	RASQSIGRLA
LCDR2 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：106)	EASN
LCDR2 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：20)	EASNLES
LCDR3 (AA) (IMGT) (序列辨識編號：24)	QQANTFPRVS
LCDR3 (AA) (Kabat) (序列辨識編號：24)	QQANTFPRVS

所測試呈mAb²格式的mAbs

注解：

【0312】 i. 於重鏈序列方面，可變異域呈斜體且，適用時，LALA突變的位置呈粗體及劃底線。

【0313】 ii. 於輕鏈序列方面，可變異域呈斜體。

FS22-172-003AA/E05v2 mAb²的重及輕鏈之胺基酸序列

重 鏈 AA(有 LALA) (序列 辨識 編號： 89)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYT FTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYSG GTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCARDLFPTIFGVSYYYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE<u>AA</u>GGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPY NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSFGSFFLYSKLTVGADRW LEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G</i>
輕 鏈 AA (序列 辨識)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIG GRLAWYQQKPGKAPNLLIYEASNLESGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPRVTFGQGKVEIKRTVAAPSVF</i>

編號 : 90)	IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

FS22-172-003AA/E12v2 mAb²的重及輕鏈之胺基酸序列

重 鏈 AA(有 LALA) (序列 辨識 編號 : 85)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYP FTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYSG GTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCARDLFPTIFGVSYYYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE<u>AA</u>GGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPY NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRW LEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G</i>
輕 鏈 AA (序列 辨識)	<i>DIQMTQSPSTLSASVRDRVIITCRASQSIG NRLAWYQHKPGKAPKLLIYEASTSETGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQ</i>

編號 : 86)	WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

FS22-172-003AA/G12v2 mAb²的重及輕鏈之胺基酸序列

重 鏈 AA(有 LALA) (序列 辨識 編號 : 87)	<i>EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYT FTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYSG GTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCARDLFPTIFGVSYYYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE<u>AA</u>GGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPY NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVGADRW LEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G</i>
輕 鏈 AA (序列 辨識 編號 : 88)	<i>DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRASQSI GRLAWYQQKPGKAPNLLIYEASNLESGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS</i>

號： 88)	LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC

**FS22-172-003AA/lambdav3 mAb²的重及輕鏈之胺基酸
序列**

重 鏈 AA(有 LALA) (序列 辨識 編號： 91)	EVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYT FTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYSG GTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCARDLFPTIFGVSYYYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE <u>AA</u> GGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPIIPPY NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRW LEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
輕 鏈 AA (序列 辨識 編號： 91)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDV GGYNYVSWYQQFPGKAPKLMIFEVTNRP SGVSDRFSGSKSDNTASLTISGLQAEDEA EYYCSSFKRGSTLVVFGGGTKLTVLGQPA AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT

92)	HEGSTVEKTVAPTECS

重組抗原的胺基酸序列

PD-L1-rCd4-His

信號胜肽(劃底線)

PD-L1之細胞外域(正常字體)

C端大鼠CD4(第3及4域)(斜體)

編碼NotI限制位之抗原及C端融合之間的接合處(粗體及劃底線)

C端六組胺酸標籤(斜體及劃底線)

人類 (序列 辨 識 編 號： 79)	<u>MRIFAVFIFMTYWHELLNAFTVTVPKDLYVV</u> EYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEME DKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKD QLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGG ADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPTSEH ELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTT TTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTF RRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERT <u>AA</u> <u>A</u> <i>TSITAYKSEGESAEFSFPLNLGEESLQGE</i> <i>LRWKA EKAPSSQSWITFSLKNQKVS VQKS</i> <i>TSNPKFQLSETLPLTLQIPQVSLQFAGSGN</i> <i>LTLTLDRGILYQEVNLVVMKVTQPDSNTLT</i> <i>CEVMGPTSPKMRLILKQENQE ARVSRQEK</i> <i>VIQVQAPEAGVWQCLLSEGEEVKMDSKIQ</i> <i>VLSKGLN<u>GSHHHHHH</u></i>
小鼠 (序列)	<u>MRIFAGIIFTACCHLLRAFTITAPKDLYVVEY</u> GSNVTMECRFPVERELDLLALVVYWEKED

辨 識 編 號： 81)	EQVIQFVAGEEDLKPQHSNFRGRASLPKD QLLKGNAAALQITDVKLQDAGVYCCIIISYGG ADYKRITLKVNPAPYRKINQRISVDPATSEHE LICQAEGYPEAEVIWTNSDHQPVSGKRSV TTSRTEGMLLNVTSSLRVNATANDVFYCTF WRSQPGQNHTAELIPELPPATHPPQNRT <u>A</u> <u>AA</u> TSITAYKSEGESAEFSFPLNLGEESLQG ELRWKA EKAPSSQSWITFSLKNQKVS VQK STSNPKFQLSETLPLTLQIPQVSLQFAGSG NLTLTLDRGILYQEVNLVVMKVTQPDSNTL TCEVMGPTSPKMRLILKQENQEARVSRQE KVIQVQAPEAGVWQCLLSEGEEVKMDSKI QVLSKGLNG SHHHHHH
食 蟹 獼猴 (序列 辨 識 編 號： 184)	<u>MRIFAVFIFTIYWHLLNAFTVTVPKDLYVVE</u> YGSNMTIECKFPVEKQLDLTSLIVYWEMED KNIIQFVHGEEDLKVQHSNYRQRAQLLKDQ LSLGNAALRITDVKLQDAGVYRCMISYGGA DYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPTSEHE LTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTT NSKREEKLLNVTSTLRINTTANEIFYCIFRR LDPEENHTAELVIPELPLALPPNERT <u>AAA</u> T SITAYKSEGESAEFSFPLNLGEESLQGE LR WKA EKAPSSQSWITFSLKNQKVS VQKSTS NPKFQLSETLPLTLQIPQVSLQFAGSGNL T LTLD RGILYQEVNLVVMKVTQPDSNTLTCE VMGPTSPKMRLILKQENQEARVSRQEKVI QVQAPEAGVWQCLLSEGEEVKMDSKIQVL SKGLNG SHHHHHH

PD-L1-Fc-His

信號胜肽(劃底線)

PD-L1之細胞外域(正常字體)

人類IgG1 Fc(斜體)

編碼NotI限制位之抗原及C端融合之間的接合處(粗體及劃底線)

C端六組胺酸標籤(斜體及劃底線)

人類 (序 列辨 識編 號： 80)	<u>MRIFAVFIFMTYWHL</u> <u>LNA</u> FTVTVPKDLYVVE YGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMED KNIIQFVHGEE DLKVQHSSYRQRARLLKDQ LSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGA DYKRITVKVNAPYNKINQRILVVD PVTSEHE LTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTT NSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRL DPEENHTAELVIPELPLAHPPNERT <u>AAA</u> <u>DKT</u> <i>HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS</i> <i>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE</i> <i>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW</i> <i>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR</i> <i>EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP</i> <i>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF</i> <i>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH</i> <i>NHYTQKSLSLSPGK</i> GSHHHHHH
小鼠 (序 列辨	<u>MRIFAGIIFTACCHLLRA</u> FTITAPKDLYVVEY GSNVTMECRFPVERELDLLALVVYWEKEDE QVIQFVAGEEDLKPQH SNFRGRASLPKDQL LKGNAALQITDVKLQDAGVYCCII SYGGADY

識編 號： 82)	KRITLKVNAPYRKINQRISVDPATSEHELICQ AEGYPEAEVIWTNSDHQPVSGKRSVTTSRT EGMLLNVTSRLRVNATANDVFYCTFWRSQP GQNHTAELIPELPATHPPQNRT AAA DKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK GSHHHHHH

PD-L1

細胞外域(斜體)

跨膜及細胞內域(粗體)

人類 (序 列辨 識編 號： 83)	<i>FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQL DLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHS SYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDA GVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQ RILVVDPTSEHELTCAEGYPKAEVIWTSS DHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINT TTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAH PPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKG RMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET</i>
小鼠 (序 列辨	<i>FTITAPKDLYVVEYGSNVTMECRFPVEREL DLLALVVYWEKEDEQVIQFVAGEEDLKPDH SNFRGRASLPKDQLLKGNAALQITDVKLQD AGVYCCIISYGGADYKRITLKVNAPYRKINQ</i>

識 編	<i>RISVDPATSEHELICQAEGYPEAEVIWTNSD</i>
號 :	<i>HQPVSGKRSVTTSRTEGMLLNVTSSLRVNA</i>
84)	<i>TANDVFYCTFWRSQPGQNHTAELIPELPAT</i>
	<i>HPPQNRTHWVLLGSILLFLIVVSTVLLFLRK</i>
	<i>QVRMLDVEKCGVEDTSSKNRNDTQFEET</i>

序列表

<110> 英商F-星治療有限公司 (F-STAR THERAPEUTICS LIMITED)

<120> 抗體分子

<140> TW 108124736

<141> 2019-07-12

<150> GB1811403.3

<151> 2018-07-12

<160> 184

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR1 (Kabat)

<400> 1

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR2式(Kabat)

<220>

<221> 其他特徵

<222> (6)..(6)

<223> Xaa爲Ser, Asn或Gly

<220>

<221> 其他特徵

<222> (7)..(7)

<223> Xaa爲爲Gly或Ser

<220>
<221> 其他特徵
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲或Gly, Asn或Ser

<220>
<221> 其他特徵
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Thr或Ala

<400> 2

Trp Ile Ser Ala Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR3 (Kabat)

<400> 3

Asp Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對HCDR2之殘基54-57 (X1至X4)(Kabat)及殘基62-65
(X2至X5) (IMGT)的式

<220>
<221> 其他特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa選自於Ser, Asn及Gly

<220>

<221> 其他特徵
<222> (2)..(2)
<223> Xaa選自於Gly及Ser

<220>
<221> 其他特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa選自於Gly, Asn及Ser

<220>
<221> 其他特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa選自於Thr及Ala

<400> 4

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 5
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A02, G1/929_01_A05,
G1/929_01_A08, G1/929_01_A11之HCDR2(Kabat)的殘基54-57.

<400> 5

Ser Gly Gly Thr
1

<210> 6
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/887_04_E12 (親代),
G1/894_08_A05 (親代), G1/894_08_E05 (親代)及G1/887_04_G12
(親代)之HCDR2(Kabat)的殘基54-57.

<400> 6

Asn Ser Asn Thr
1

<210> 7
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A01, G1/929_01_A04,
G1/929_01_A07及G1/929_01_A10之HCDR2(Kabat)的殘基54-57.

<400> 7

Gly Gly Ser Thr
1

<210> 8
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A03, G1/929_01_A06,
G1/929_01_A09及G1/929_01_A12之HCDR2(Kabat)的殘基54-57.

<400> 8

Ser Gly Asn Ala
1

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> κ VL LCDR1之式 (Kabat)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Gly或Ser

<220>
<221> 其他特徵
<222> (8)..(8)
<223> Xaa爲Asn或Gly

<400> 9

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Xaa Xaa Arg Leu Ala
1 5 10

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> κ VL LCDR2之式 (Kabat)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Thr或Asn

<220>
<221> 其他特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Ser或Leu

<220>
<221> 其他特徵
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Thr或Ser

<400> 10

Glu Ala Ser Xaa Xaa Glu Xaa
1 5

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> κ VL LCDR3之式 (Kabat)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Ser或Ala

<220>
<221> 其他特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Tyr或Asn

<220>
<221> 其他特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> 其他特徵
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Thr, Trp或Phe

<220>
<221> 其他特徵
<222> (8)..(8)
<223> Xaa不存在或Arg

<220>
<221> 其他特徵
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Tyr, Arg或Val

<220>
<221> 其他特徵
<222> (10)..(10)
<223> Xaa爲Thr或Ser

<400> 11

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 12
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> λ VL LCDR1的式 (Kabat)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (12)..(12)
<223> Xaa爲Tyr或Ser

<400> 12

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Xaa Val Ser
1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> λ VL LCDR2 (Kabat) G1/280_02_G02, G1/280_02_G02_NS,
G1AA/lambdav3.

<400> 13

Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/280_02_G02,
G1/280_02_G02_NS及G1AA/lambdav3之 λ VL LCDR3 (Kabat及IMGT)

<400> 14

Ser Ser Phe Lys Arg Gly Ser Thr Leu Val Val
1 5 10

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> κ VL LCDR1 (Kabat) G1/887_04_E12, G1AA/E12v2, G1/929_01_A01,
G1/929_01_A02, G1/929_01_A03.

<400> 15

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asn Arg Leu Ala
1 5 10

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/887_04_E12, G1AA/E12v2,
G1/929_01_A02, G1/929_01_A03之κ VL LCDR2 (Kabat),

<400> 16

Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/887_04_E12, G1AA/E12v2,
G1/929_01_A01, G1/929_01_A02及G1/929_01_A03之κ VL LCDR3 (Kabat及IMGT).

<400> 17

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E05v2, G1AA/E12v2, G1AA/G12v2,
G1AA/lambdav3, G1/929_01_A08, G1/929_01_A02, G1/929_01_A11及
G1/929_01_A05之VH HCDR2 (Kabat).

<400> 18

Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL LCDR1 (Kabat) G1/894_08_E05, G1/887_04_G12, G1/894_08_A05,
G1AA/E05v2, G1AA/G12v2, G1/929_01_A07, G1/929_01_A08,
G1/929_01_A09, G1/929_01_A10, G1/929_01_A11, G1/929_01_A12,
G1/929_01_A04, G1/929_01_A05, G1/929_01_A06.

<400> 19

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Arg Leu Ala
1 5 10

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL LCDR2 (Kabat) G1/894_08_E05, G1/887_04_G12, G1/894_08_A05,
G1AA/E05v2, G1AA/G12v2, G1/929_01_A07, G1/929_01_A08,
G1/929_01_A09, G1/929_01_A10, G1/929_01_A11, G1/929_01_A12,
G1/929_01_A04, G1/929_01_A05, G1/929_01_A06

<400> 20

Glu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL LCDR3 (Kabat及IMGT) G1/887_04_G12, G1AA/G12v2,
G1/929_01_A10, G1/929_01_A11, G1/929_01_A12.

<400> 21

Gln Gln Ser Tyr Ser Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 22
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL LCDR3 (Kabat及IMGT) G1/894_08_E05, G1AA/E05v2,
G1/929_01_A07, G1/929_01_A08, G1/929_01_A09.

<400> 22

Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Arg	Val	Thr
1				5					10

<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH HCDR2 (Kabat) G1/280_02_G02_NS, G1/894_08_E05, G1/887_04_E12,
G1/887_04_G12, G1/894_08_A05.

<400> 23

Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Asn	Ser	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/894_08_A05, G1/929_01_A04,
G1/929_01_A05, G1/929_01_A06之VL LCDR3 (Kabat及IMGT)

<400> 24

Gln	Gln	Ala	Asn	Thr	Phe	Pro	Arg	Val	Ser
1				5					10

<210> 25

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL LCDR1 (Kabat) G1AA/lambdav3

<400> 25

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 26
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/280_02_G02及G1/280_02_G02_NS之VL LCDR1 (Kabat)

<400> 26

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 27
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E12v2之VH域

<400> 27

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro 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 Ser Gly Gly 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	7580
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	9095
Ala Arg Asp Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr		
	100	105110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	115	120
<210>	28	
<211>	107	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	G1AA/E12v2之VL域	
<400>	28	
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Arg		
1	5	1015
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asn Arg		
	20	2530
Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
	35	4045
Tyr Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr 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	7580
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr		

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 29

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/G12v2之VH域

<400> 29

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala

151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

202530

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

354045

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

505560

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Arg Asp Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr

100105110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 30

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/G12v2之VL域

<400> 30

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Trp Pro Arg
85 90 95

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

<210> 31
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E05v2之VH域

<400> 31

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

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

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

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

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

<210> 32
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E05v2之VL域

<400> 32

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Arg
85 90 95

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

<210> 33
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/887_04_E12之VH域

<400> 33

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro 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 Ser 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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 34
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體G1/887_04_E12之VL

<400> 34

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

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

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

Tyr Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr 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 Tyr
85 90 95

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

<210> 35
<211> 123
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/887_04_G12之VH域

<400> 35

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

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

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

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

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

<210> 36

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/887_04_G12之VL域

<400> 36

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg	20	25	30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile	35	40	45	
Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Trp Pro Arg	85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100	105		
<210> 37				
<211> 123				
<212> PRT				
<213> 人工序列				
<220>				
<223> G1/894_08_E05之VH域				
<400> 37				
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala	1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	20	25	30	
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	35	40	45	
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ser 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	7580
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	9095
Ala Arg Asp Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr		
	100	105110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	115	120
<210>	38	
<211>	108	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	G1/894_08_E05之VL域	
<400>	38	
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	1015
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Arg		
	20	2530
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile		
	35	4045
Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	7580
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg		

85

90

95

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

100105

<210> 39

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/894_08_A05之VH域

<400> 39

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala

151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

202530

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

354045

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Ser Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

505560

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Arg Asp Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr

100105110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 40

<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/894_08_A05之VL域

<400> 40

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Arg
85 90 95

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

<210> 41
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/1ambdav3之VH域

<400> 41

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

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

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

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

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

<210> 42
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/lambdav3之VL域

<400> 42

Gln Ser Ala 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 Phe Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

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

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

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

<210> 43
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/280_02_G02_NS之VH域

<400> 43

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

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

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

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

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

<210> 44
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/280_02_G02_NS之VL域

<400> 44

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

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

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

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

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

<210> 45
<211> 123
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/280_02_G02之VH域

<400> 45

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

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

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

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

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

<210> 46

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/280_02_G02之VL域

<400> 46

Gln Ser Ala 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 Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu	35	40	45
Met Ile Phe Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe	50	55	60
Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu	65	70	75
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Ser Phe Lys Arg Gly	85	90	95
Ser Thr Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	100	105	110
<210> 47			
<211> 452			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> G1AA/E12v2 IgG1重鏈有LALA			
<400> 47			
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala	1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro 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 Ser Gly Gly 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	Phe	Pro	Thr	Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr
			100						105					110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
		115					120						125		
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
	130					135					140				
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165						170				175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180						185					190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200						205		
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210					215					220				
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala
225					230					235					240
Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
				245						250				255	

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 48
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E12v2 IgG1輕鏈

<400> 48

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

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

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

Tyr Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr 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 Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145	150	155	160
Glu Ser Val Thr	Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
	165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
	180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
	195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	210		
<210> 49			
<211> 452			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> G1AA/G12v2 IgG1重鏈有LALA			
<400> 49			
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
	20	25	30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
	35	40	45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Gly 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	Phe	Pro	Thr	Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr														
100										105										110									
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly														
115										120										125									
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly														
130										135										140									
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val														
145										150										155									
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe														
165										170										175									
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val														
180										185										190									
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val														
195										200										205									
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys														
210										215										220									
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala														
225										230										235									
Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr														
245										250										255									
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val														
260										265										270									
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val														
275										280										285									

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

- <210> 50
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/G12v2 IgG1輕鏈

<400> 50

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Trp Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

115

120

125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130135140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145150155160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165170175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180185190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195200205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210215220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225230235240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245250255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260265270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275280285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290295300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305310315320

Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	
			325					330						335		
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	
			340					345						350		
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	
			355					360						365		
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	
			370					375						380		
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	
			385					390					395			400
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	
				405					410						415	
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
			420						425						430	
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	
			435						440					445		
Leu	Ser	Pro	Gly													
			450													
<210>	52															
<211>	215															
<212>	PRT															
<213>	人工序列															
<220>																
<223>	G1AA/E05v2	IgG1輕鏈														
<400>	52															
Asp	Ile	Gln	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	Ile	Ser	Gly	Arg
20				25				30							
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile
35				40				45							
Tyr	Glu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50				55				60							
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	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	Arg
85				90				95							
Val	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala
100				105				110							
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser
115				120				125							
Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu
130				135				140							
Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser
145				150				155				160			
Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu
165				170				175							
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val
180				185				190							
Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys
195				200				205							
Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									

210

215

<210> 53

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/887_04_E12 IgG1重鏈

<400> 53

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro 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 Ser 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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

1133099348-0

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 54
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/887_04_E12輕鏈

<400> 54

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

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

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

Tyr Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr 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 Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

- <210> 55
- <211> 452
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> G1/887_04_G12 IgG1重鏈

<400> 55

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180										185										190									
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val														
195										200										205									
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys														
210										215										220									
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu														
225										230										235									
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr														
245										250										255									
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val														
260										265										270									
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val														
275										280										285									
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser														
290										295										300									
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu														
305										310										315									
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala														
325										330										335									
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro														
340										345										350									
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln														
355										360										365									
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala														
370										375										380									

Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	
385					390					395						400
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	
				405					410					415		
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
			420					425						430		
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	
		435					440					445				
Leu	Ser	Pro	Gly													
		450														
<210>	56															
<211>	215															
<212>	PRT															
<213>	人工序列															
<220>																
<223>	G1/887_04_G12	IgG1輕鏈														
<400>	56															
Asp	Ile	Gln	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	Ile	Ser	Gly	Arg	
			20					25					30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Glu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55				60						
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	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 Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 57
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/894_08_E05 IgG1重鏈

<400> 57

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
20				25				30							
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
35				40				45							
Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Asn	Ser	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	Phe	Pro	Thr	Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr
100				105				110							
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
115				120				125							
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
130				135				140							
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145				150				155				160			
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
165				170				175							
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
180				185				190							
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
195				200				205							
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys

210	215	220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
225	230	235240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
	245	250255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
	260	265270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
	275	280285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
290	295	300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
305	310	315320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
	325	330335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
	340	345350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
	355	360365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
370	375	380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
385	390	395400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
	405	410415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 58
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/894_08_E05 IgG1輕鏈

<400> 58

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Arg
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 59
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/894_08_A05 IgG1重鏈

<400> 59

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

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

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

Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Asn	Ser	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	Phe	Pro	Thr	Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr
			100					105						110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
		115					120						125		
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
	130					135					140				
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185					190		
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210					215					220				
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr

245															250															255																													
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val																																												
260															265															270																													
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val																																												
275															280															285																													
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser																																												
290															295															300																													
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu																																												
305															310															315															320														
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala																																												
325															330															335																													
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro																																												
340															345															350																													
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln																																												
355															360															365																													
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala																																												
370															375															380																													
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr																																												
385															390															395															400														
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu																																												
405															410															415																													
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser																																												
420															425															430																													
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser																																												
435															440															445																													

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 60
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/894_08_A05 IgG1輕鏈

<400> 60

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
 20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Arg
 85 90 95

Val Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 61
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/lambdav3 IgG1重鏈有LALA

<400> 61

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275

280

285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290295300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305310315320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325330335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340345350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355360365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370375380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385390395400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405410415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420425430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435440445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 62

<211> 217

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/lambdav3 IgG1輕鏈

<400> 62

Gln Ser Ala 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 Phe Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

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

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

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

Gln Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 63
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/280_02_G02_NS IgG1重鏈

<400> 63

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

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

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

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

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
115					120					125					
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
130					135					140					
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
165					170					175					
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
180					185					190					
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
195					200					205					
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
210					215					220					
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
245					250					255					
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
260					265					270					
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
275					280					285					
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
290					295					300					
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu

1	5	10	15												
Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr
	20						25					30			
Asn	Ser	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Phe	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu
	35					40						45			
Met	Ile	Phe	Glu	Val	Thr	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asp	Arg	Phe
50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Asp	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu
65				70						75				80	
Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Phe	Lys	Arg	Gly
			85						90					95	
Ser	Thr	Leu	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
		100						105					110		
Gln	Pro	Ala	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu
		115					120					125			
Glu	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe
130					135						140				
Tyr	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val
145					150					155				160	
Lys	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys
			165						170					175	
Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser
			180					185					190		
His	Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu
		195					200					205			

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 65
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/280_02_G02 IgG1重鏈

<400> 65

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

350

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35

40

45

Met Ile Phe Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe

505560

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65707580

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Ser Phe Lys Arg Gly

859095

Ser Thr Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100105110

Gln Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115120125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130135140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145150155160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165170175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180185190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195200205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210215

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR1的式 (IMGT)

<220>

<221> 其他特徵

<222> (3)..(3)

<223> Xaa爲Pro或Thr

<400> 67

Gly Tyr Xaa Phe Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR2的式 (IMGT)

<220>

<221> 其他特徵

<222> (5)..(5)

<223> Xaa爲Ser, Asn或Gly

<220>

<221> 其他特徵

<222> (6)..(6)

<223> Xaa爲Gly或Ser

<220>

<221> 其他特徵

<222> (7)..(7)

<223> Xaa爲Gly, Asn或Ser

<220>

<221> 其他特徵

<222> (8)..(8)

<223> Xaa爲Thr或Ala

<400> 68

Ile Ser Ala Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 69
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所有殖株共同的HCDR3 (IMGT)

<400> 69

Ala Arg Asp Leu Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 70
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> κ VL LCDR1 式 (IMGT) QSIX6X7R

<220>
<221> 其他特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Gly或Ser

<220>
<221> 其他特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Asn或Gly

<400> 70

Gln Ser Ile Xaa Xaa Arg
1 5

<210> 71
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> κ VL LCDR2 (IMGT)

<400> 71

Glu Ala Ser
1

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> κ VL LCDR3之式 (QQX8X9X10TPYT) (IMGT)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Ser或Ala

<220>
<221> 其他特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Tyr或Asn

<220>
<221> 其他特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<400> 72

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> κ VL LCDR3之式 (QQX8X9X10TPRVT) (IMGT)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Ser或Ala

<220>

<221> 其他特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Tyr或Asn

<220>
<221> 其他特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<400> 73

Gln	Gln	Xaa	Xaa	Xaa	Thr	Pro	Arg	Val	Thr
1				5					10

<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> κ VL LCDR3之式 (QQX8X9X10FPRVS) (IMGT)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Ser或Ala

<220>
<221> 其他特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Tyr或Asn

<220>
<221> 其他特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<400> 74

Gln	Gln	Xaa	Xaa	Xaa	Phe	Pro	Arg	Val	Ser
1				5					10

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> κ VL LCDR3之式 (QQX8X9X10WPRT) (IMGT)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Ser或Ala

<220>
<221> 其他特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Tyr或Asn

<220>
<221> 其他特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<400> 75

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> λ VL LCDR1之式 (SSDVGGYNX11) (IMGT)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Tyr或Ser

<400> 76

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Xaa
1 5

<210> 77
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> λ VL LCDR2

<400> 77

Glu Val Thr
1

<210> 78
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/280_02_G02 HCDR2 (Kabat)

<400> 78

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 79
<211> 433
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-L1-rCd4-His

<400> 79

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

50					55					60					
Ile	Gln	Phe	Val	His	Gly	Glu	Glu	Asp	Leu	Lys	Val	Gln	His	Ser	Ser
65					70					75					80
Tyr	Arg	Gln	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Lys	Asp	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Asn
				85					90					95	
Ala	Ala	Leu	Gln	Ile	Thr	Asp	Val	Lys	Leu	Gln	Asp	Ala	Gly	Val	Tyr
			100					105					110		
Arg	Cys	Met	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Ala	Asp	Tyr	Lys	Arg	Ile	Thr	Val
		115					120					125			
Lys	Val	Asn	Ala	Pro	Tyr	Asn	Lys	Ile	Asn	Gln	Arg	Ile	Leu	Val	Val
	130					135					140				
Asp	Pro	Val	Thr	Ser	Glu	His	Glu	Leu	Thr	Cys	Gln	Ala	Glu	Gly	Tyr
145					150					155					160
Pro	Lys	Ala	Glu	Val	Ile	Trp	Thr	Ser	Ser	Asp	His	Gln	Val	Leu	Ser
				165					170					175	
Gly	Lys	Thr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ser	Lys	Arg	Glu	Glu	Lys	Leu	Phe	Asn
			180					185					190		
Val	Thr	Ser	Thr	Leu	Arg	Ile	Asn	Thr	Thr	Thr	Asn	Glu	Ile	Phe	Tyr
		195					200					205			
Cys	Thr	Phe	Arg	Arg	Leu	Asp	Pro	Glu	Glu	Asn	His	Thr	Ala	Glu	Leu
	210					215					220				
Val	Ile	Pro	Glu	Leu	Pro	Leu	Ala	His	Pro	Pro	Asn	Glu	Arg	Thr	Ala
225					230					235					240
Ala	Ala	Thr	Ser	Ile	Thr	Ala	Tyr	Lys	Ser	Glu	Gly	Glu	Ser	Ala	Glu
				245					250					255	

Phe Ser Phe Pro Leu Asn Leu Gly Glu Glu Ser Leu Gln Gly Glu Leu
260 265 270

Arg Trp Lys Ala Glu Lys Ala Pro Ser Ser Gln Ser Trp Ile Thr Phe
275 280 285

Ser Leu Lys Asn Gln Lys Val Ser Val Gln Lys Ser Thr Ser Asn Pro
290 295 300

Lys Phe Gln Leu Ser Glu Thr Leu Pro Leu Thr Leu Gln Ile Pro Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Gln Phe Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Thr Leu Asp
325 330 335

Arg Gly Ile Leu Tyr Gln Glu Val Asn Leu Val Val Met Lys Val Thr
340 345 350

Gln Pro Asp Ser Asn Thr Leu Thr Cys Glu Val Met Gly Pro Thr Ser
355 360 365

Pro Lys Met Arg Leu Ile Leu Lys Gln Glu Asn Gln Glu Ala Arg Val
370 375 380

Ser Arg Gln Glu Lys Val Ile Gln Val Gln Ala Pro Glu Ala Gly Val
385 390 395 400

Trp Gln Cys Leu Leu Ser Glu Gly Glu Glu Val Lys Met Asp Ser Lys
405 410 415

Ile Gln Val Leu Ser Lys Gly Leu Asn Gly Ser His His His His His
420 425 430

His

<210> 80

<211> 477
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-L1-Fc-His

<400> 80

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

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

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser

165

170

175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn

180185190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr

195200205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu

210215220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Ala

225230235240

Ala Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

245250255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

260265270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

275280285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

290295300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

305310315320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

325330335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

340345350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

355360365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser His His His His His His
465 470 475

<210> 81
<211> 432
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠PD-L1-rCD4-His

<400> 81

Met Arg Ile Phe Ala Gly Ile Ile Phe Thr Ala Cys Cys His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Ala Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu
35 40 45

Asp	Leu	Leu	Ala	Leu	Val	Val	Tyr	Trp	Glu	Lys	Glu	Asp	Glu	Gln	Val
50					55					60					
Ile	Gln	Phe	Val	Ala	Gly	Glu	Glu	Asp	Leu	Lys	Pro	Gln	His	Ser	Asn
65				70				75						80	
Phe	Arg	Gly	Arg	Ala	Ser	Leu	Pro	Lys	Asp	Gln	Leu	Leu	Lys	Gly	Asn
			85					90					95		
Ala	Ala	Leu	Gln	Ile	Thr	Asp	Val	Lys	Leu	Gln	Asp	Ala	Gly	Val	Tyr
		100						105					110		
Cys	Cys	Ile	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Ala	Asp	Tyr	Lys	Arg	Ile	Thr	Leu
		115				120					125				
Lys	Val	Asn	Ala	Pro	Tyr	Arg	Lys	Ile	Asn	Gln	Arg	Ile	Ser	Val	Asp
	130					135					140				
Pro	Ala	Thr	Ser	Glu	His	Glu	Leu	Ile	Cys	Gln	Ala	Glu	Gly	Tyr	Pro
145				150					155					160	
Glu	Ala	Glu	Val	Ile	Trp	Thr	Asn	Ser	Asp	His	Gln	Pro	Val	Ser	Gly
			165						170					175	
Lys	Arg	Ser	Val	Thr	Thr	Ser	Arg	Thr	Glu	Gly	Met	Leu	Leu	Asn	Val
		180						185						190	
Thr	Ser	Ser	Leu	Arg	Val	Asn	Ala	Thr	Ala	Asn	Asp	Val	Phe	Tyr	Cys
		195					200						205		
Thr	Phe	Trp	Arg	Ser	Gln	Pro	Gly	Gln	Asn	His	Thr	Ala	Glu	Leu	Ile
	210					215					220				
Ile	Pro	Glu	Leu	Pro	Ala	Thr	His	Pro	Pro	Gln	Asn	Arg	Thr	Ala	Ala
225					230					235				240	
Ala	Thr	Ser	Ile	Thr	Ala	Tyr	Lys	Ser	Glu	Gly	Glu	Ser	Ala	Glu	Phe

255

$\langle 210 \rangle$	82
$\langle 211 \rangle$	476
$\langle 212 \rangle$	PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 小鼠PD-L1-Fc-His

<400> 82

Met Arg Ile Phe Ala Gly Ile Ile Phe Thr Ala Cys Cys His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Ala Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu
35 40 45

Asp Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val
50 55 60

Ile Gln Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn
65 70 75 80

Phe Arg Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn
85 90 95

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

Cys Cys Ile Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp
130 135 140

Pro Ala Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly
165 170 175

Lys Arg Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val
180 185 190

Thr Ser Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys
195 200 205

Thr Phe Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile
210 215 220

Ile Pro Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr Ala Ala
225 230 235 240

Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
245 250 255

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
260 265 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
275 280 285

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
290 295 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
305 310 315 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

Gln	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Lys	Asp	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Asn	Ala	Ala
65				70					75					80	
Leu	Gln	Ile	Thr	Asp	Val	Lys	Leu	Gln	Asp	Ala	Gly	Val	Tyr	Arg	Cys
			85					90					95		
Met	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Ala	Asp	Tyr	Lys	Arg	Ile	Thr	Val	Lys	Val
		100					105					110			
Asn	Ala	Pro	Tyr	Asn	Lys	Ile	Asn	Gln	Arg	Ile	Leu	Val	Val	Asp	Pro
	115					120					125				
Val	Thr	Ser	Glu	His	Glu	Leu	Thr	Cys	Gln	Ala	Glu	Gly	Tyr	Pro	Lys
130					135						140				
Ala	Glu	Val	Ile	Trp	Thr	Ser	Ser	Asp	His	Gln	Val	Leu	Ser	Gly	Lys
145				150				155						160	
Thr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ser	Lys	Arg	Glu	Glu	Lys	Leu	Phe	Asn	Val	Thr
			165				170						175		
Ser	Thr	Leu	Arg	Ile	Asn	Thr	Thr	Thr	Asn	Glu	Ile	Phe	Tyr	Cys	Thr
		180				185						190			
Phe	Arg	Arg	Leu	Asp	Pro	Glu	Glu	Asn	His	Thr	Ala	Glu	Leu	Val	Ile
	195				200					205					
Pro	Glu	Leu	Pro	Leu	Ala	His	Pro	Pro	Asn	Glu	Arg	Thr	His	Leu	Val
	210				215					220					
Ile	Leu	Gly	Ala	Ile	Leu	Leu	Cys	Leu	Gly	Val	Ala	Leu	Thr	Phe	Ile
225				230					235				240		
Phe	Arg	Leu	Arg	Lys	Gly	Arg	Met	Met	Asp	Val	Lys	Lys	Cys	Gly	Ile
		245				250						255			
Gln	Asp	Thr	Asn	Ser	Lys	Lys	Gln	Ser	Asp	Thr	His	Leu	Glu	Glu	Thr
		260					265					270			

<210> 84
<211> 272
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 84

Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu Asp Leu
 20 25 30

Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val Ile Gln
 35 40 45

Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn Phe Arg
 50 55 60

Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Cys Cys
 85 90 95

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

Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp Pro Ala
 115 120 125

Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Glu Ala
 130 135 140

Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly Lys Arg
145 150 155 160

Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val Thr Ser

165

170

175

Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys Thr Phe

180185190

Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile Ile Pro

195200205

Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His Trp Val Leu

210215220

Leu Gly Ser Ile Leu Leu Phe Leu Ile Val Val Ser Thr Val Leu Leu

225230235240

Phe Leu Arg Lys Gln Val Arg Met Leu Asp Val Glu Lys Cys Gly Val

245250255

Glu Asp Thr Ser Ser Lys Asn Arg Asn Asp Thr Gln Phe Glu Glu Thr

260265270

<210> 85

<211> 457

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> FS22-172-003AA/G12v2 mAb2重鏈有LALA

<400> 85

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala

151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr

202530

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

354045

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Gly 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	Phe	Pro	Thr	Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
		115					120					125			
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
	130					135					140				
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185					190		
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210					215					220				
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala
225					230					235					240
Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
				245					250					255	

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile
355 360 365

Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

450	455
<210>	86
<211>	214
<212>	PRT
<213>	人工序列
<220>	
<223>	FS22-172-003AA/G12v2 mAb2輕鏈
<400>	86
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Arg	
1 5 10 15	
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asn Arg	
20 25 30	
Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
35 40 45	
Tyr Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr 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 Tyr	
85 90 95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
100 105 110	
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
115 120 125	
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
130 135 140	
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	

145

150

155

160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165

170

175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180

185

190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 87

<211> 457

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> FS22-172-003AA/G12v2 mAb2重鏈有LALA

<400> 87

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Gly 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	Phe	Pro	Thr	Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr														
100										105										110									
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly														
115										120										125									
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly														
130										135										140									
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val														
145										150										155									
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe														
165										170										175									
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val														
180										185										190									
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val														
195										200										205									
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys														
210										215										220									
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala														
225										230										235									
Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr														
245										250										255									
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val														
260										265										270									
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val														
275										280										285									

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile
355 360 365

Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455

- <210> 88
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> FS22-172-003AA/G12v2 mAb2輕鏈

<400> 88

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Trp Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

190

115

120

125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130135140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145150155160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165170175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180185190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195200205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210215220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225230235240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245250255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260265270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275280285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290295300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305310315320

Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	
			325					330						335		
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	
			340					345						350		
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Pro	Tyr	Ile	Ile	
			355					360						365		
Pro	Pro	Tyr	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
			370					375						380		
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
			385					390						395		400
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
				405					410						415	
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Gly	Ala	Asp	Arg	Trp	Leu	Glu	Gly	Asn	
				420					425						430	
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
				435					440					445		
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly								
				450				455								
<210> 90																
<211> 215																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> FS22-172-003AA/E05v2 mAb2輕鏈																
<400> 90																
Asp	Ile	Gln	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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Arg
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210	215
<210> 91	
<211> 457	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> FS22-172-003AA/1ambdav3 mAb2重鏈有LALA	
<400> 91	
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala	
1	5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
	20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Gly 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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr	
	100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly	
	115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly	
	130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val	

1133099348-0

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile
355 360 365

Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455

<210> 92
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS22-172-003AA/lambdav3 mAb2輕鏈

<400> 92

Gln Ser Ala 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 Phe Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

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

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

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

Gln Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

- <210> 93
- <211> 452
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> G1/280_02_G02重鏈有LALA

<400> 93

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180										185										190									
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val														
195										200										205									
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys														
210										215										220									
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala														
225										230										235									
Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr														
245										250										255									
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val														
260										265										270									
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val														
275										280										285									
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser														
290										295										300									
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu														
305										310										315									
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala														
325										330										335									
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro														
340										345										350									
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln														
355										360										365									
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala														
370										375										380									

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1 (IMGT)

<400> 94

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 95
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/280_02_G02之HCDR2 (IMGT)

<400> 95

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 96

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/280_02_G02及G1/280_02_G02_NS之LCDR1 (IMGT)

<400> 96

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser
1 5

<210> 97
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/280_02_G02_NS重鏈有LALA

<400> 97

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

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

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

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

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
115					120					125					
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
130					135					140					
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
165					170					175					
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
180					185					190					
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
195					200					205					
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
210					215					220					
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala
225					230					235					240
Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
245					250					255					
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
260					265					270					
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
275					280					285					
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
290					295					300					
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu

305

310

315

320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325330335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340345350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355360365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370375380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385390395400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405410415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420425430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435440445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/280_02_G02_NS, G1/894_08_E05, G1/887_04_E12, G1/887_04_G12及G1/894_08_A05之HCDR2 (IMGT)

<400> 98

Ile Ser Ala Tyr Asn Ser Asn Thr
1 5

<210> 99
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/894_08_E05重鏈有LALA

<400> 99

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 100
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR1 (IMGT)

<400> 100

Gln Ser Ile Ser Gly Arg
1 5

<210> 101
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> G1/887_04_E12重鏈有LALA

<400> 101

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro 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 Ser 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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/887_04_E12, G1AA/E12v2, G1/929_01_A01,
G1/929_01_A02及G1/929_01_A03之HCDR1 (IMGT).

<400> 102

Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 103
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR1 (IMGT) G1/887_04_E12, G1AA/E12v2, G1/929_01_A01,
G1/929_01_A02及G1/929_01_A03.

<400> 103

Gln Ser Ile Gly Asn Arg
1 5

<210> 104
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/887_04_G12重鏈有LALA

<400> 104

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 105
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/894_08_A05重鏈有LALA

<400> 105

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
260			265			270									
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
275			280			285									
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
290			295			300									
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
305			310			315			320						
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
325			330			335									
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
340			345			350									
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln
355			360			365									
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
370			375			380									
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
385			390			395			400						
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
405			410			415									
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
420			425			430									
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
435			440			445									
Leu	Ser	Pro	Gly												
450															

<210> 106
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/894_08_A05, G1/929_01_A10, G1/929_01_A11,
G1/929_01_A12, G1/929_01_A04, G1/929_01_A05,及G1/929_01_A06之LCDR2(IMG).

<400> 106

Glu Ala Ser Asn
1

<210> 107
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E05v2 重鏈

<400> 107

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Gly 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	Phe	Pro	Thr	Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr
100					105					110					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
115					120					125					
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
130					135					140					
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
165					170					175					
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
180					185					190					
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
195					200					205					
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
210					215					220					
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
245					250					255					
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
260					265					270					
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
275					280					285					
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser

290	295	300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
305	310	315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
	325	330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
	340	345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
	355	360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
	370	375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
385	390	395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
	405	410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
	420	425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
	435	440 445
Leu Ser Pro Gly		
450		

<210> 108
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E05v2重鏈 DNA

<400> 108	
gaagtgcagc tggatgcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaagggtg	60
tcctgcaaag cctcaggata caccttcaact tcgtacggga ttctctgggt ccgccaagca	120
ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac	180
gctcaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac	240
atggaactga gatctctgcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg	300
ttccccacta tcttcggagt gtctgtactac tactactggg gccaggggac tctcgtgacc	360
gtgtcgagcg ctagcactaa gggcccgtcg gtgttcccgc tggccccatc gtccaagagc	420
acatcagggg gtaccgccgc cctgggctgc ctgttgaagg attactttcc cgagcccgtc	480
acagtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggagtgc atactttccc ggctgtgctt	540
cagtcccttg gcctgtactc attgtcctcc gtggtcaccg tcccttcgtc ctccttgggc	600
accagacct atatctgtaa tgtcaaccat aagccctcga acaccaaggt cgacaagaag	660
gtcgagccga agtcgtgcga caagactcac acttggccgc cttgcccagc cccggaactg	720
ctgggtggtc cttcgggtgtt cctcttcccg cccaagccga aggataccct gatgatctca	780
cggacccccg aagtgacctg tgtgggtggtg gacgtgtccc acgaggacct ggaagtgaaa	840
ttcaattggt acgtggatgg agtggaagtg cacaacgcc aagaccaagcc acgggaagaa	900
cagtacaact ctacctaccg cgtgggtgtcc gtgtcactg tgctgcacca agactggctg	960
aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggcgc tgctgcccc aattgagaaa	1020
actatctcga aagccaaggg acagcctcga gagcctcaag tgtacacct gcctccctct	1080
cgggacgagc tgaccaagaa ccaagtctcc ctgacctgtc tggtaaggg attctacca	1140
tcggatatcg ccgtggaatg ggaaagcaac ggacagcccc agaacaacta caagacgact	1200
ccgcccgtgc tggattccga cgggagcttc ttcttgtact ccaagctgac cgtcgacaag	1260
agcagatggc agcagggaaa cgtgtttctc tgctccgtga tgcatgaggc gctgcacaac	1320
cactacactc agaagagctt gtcctgtcg cccgga	1356

<210> 109

<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E05v2重鏈DNA(有LALA)

<400> 109	
gaagtgcagc tggcgcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaaggtg	60
tcctgcaaag cctcaggata caccttcaact tcgtacggga ttccctgggt ccgccaagca	120
ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac	180
gctcaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac	240
atggaactga gatctctcgc gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg	300
ttccccacta tcttcggagt gtcgtactac tactactggg gccaggggac tctcgtgacc	360
gtgtcgcagc ctagcactaa gggcccgtcg gtgttcccgc tggccccatc gtccaagagc	420
acatcagggg gtaccgccgc cctgggctgc cttgtgaagg attactttcc cgagcccgtc	480
acagtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggagtgc atactttccc ggctgtgctt	540
cagtcctctg gcctgtactc attgtcctcc gtggtcaccg tcccttcgtc ctccttgggc	600
accagacct atatctgtaa tgtcaaccat aagccctcga acaccaaggt cgacaagaag	660
gtcgcagccga agtcgtgcga caagactcac acttggccgc cttgcccagc cccggaagct	720
gccggtggtc cttcgggtgtt cctcttcccc cccaagccga aggataccct gatgatctca	780
cggacccccg aagtgcacctg tgttggtggtg gacgtgtccc acgaggacct ggaagtgaaa	840
ttcaattggt acgtggatgg agtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc acgggaagaa	900
cagtacaact ctacctaccg cgtgggtgtc gtgctcactg tgctgcacca agactggctg	960
aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggcgc tgcctgcccc aattgagaaa	1020
actatctcga aagccaaggg acagcctcga gagcctcaag tgtacaccct gcctccctct	1080
cgggacgagc tgaccaagaa ccaagtctcc ctgacctgtc tggcgaaggg attctacca	1140
tcggatatcg ccgtggaatg ggaaagcaac ggacagcccc agaacaacta caagacgact	1200
ccgcccgtgc tggattccga cgggagcttc ttcttgtact ccaagctgac cgtcgacaag	1260

agcagatggc agcagggaaa cgtgttctcc tgcctcgtga tgcattgaggc gctgcacaac1320

cactacactc agaagagctt gtccctgtcg cccgga1356

<210> 110

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/E05v2 VH域DNA

<400> 110

gaagtgcagc tggatgcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaagggtg60

tcttgcaaag cctcaggata caccttcaact tcgtacggga ttctctgggt ccgccaagca120

ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac180

gctcaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac240

atggaactga gatctctgcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg300

ttccccacta tcttcggagt gtcgtactac tactactggg gccaggggac tctcgtgacc360

gtgtcgagc369

<210> 111

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR2 (IMGT) G1AA/E05v2, G1AA/E12v2, G1AA/G12v2, G1AA/lambdav3, G1/929_01_A08, G1/929_01_A02, G1/929_01_A11及G1/929_01_A05.

<400> 111

Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Gly Thr

15

<210> 112

<211> 645

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/E05v2輕鏈 DNA

<400> 112	
gacattcaga tgaccaatc cccgtccacg ctgagcgctt ccgtcgggtga tcgcgtgaca	60
atcaattgtc gggcgctgca gtccatctct ggaaggctcg cctggtacca gcagaagcct	120
ggaaaggctc ccaacctcct tatctacgaa gccagcaacc tggagtccgg agtgcctagc	180
cggttcagcg gatcagggtc cggtagcgag ttacacctga ccatttcctc gctccaacct	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccaacag tcctattcaa ctccgcgcgt gaccttcggc	300
cagggcacta aggtcgaaat caaaagaacc gtggcagccc catcgggtgtt tatcttcccg	360
ccctcggacg aacagctgaa gtcaggcact gctagcgtgg tctgtctcct gaacaatttc	420
taccgcgcg aagctaagggt ccagtgggaag gtcgacaacg cgtgcagtc cggaacacgc	480
caggagtcag tgaccgagca ggactccaag gattccactt attccctgtc ctccacctg	540
actttgagca aggccgacta cgagaagcac aaagtgtacg cctgcgaagt gacctatcaa	600
gggctttcgt cggccgtgac caagagcttc aaccggggcg aatgc	645

- <210> 113
- <211> 324
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E05v2 VL域DNA

<400> 113	
gacattcaga tgaccaatc cccgtccacg ctgagcgctt ccgtcgggtga tcgcgtgaca	60
atcaattgtc gggcgctgca gtccatctct ggaaggctcg cctggtacca gcagaagcct	120
ggaaaggctc ccaacctcct tatctacgaa gccagcaacc tggagtccgg agtgcctagc	180
cggttcagcg gatcagggtc cggtagcgag ttacacctga ccatttcctc gctccaacct	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccaacag tcctattcaa ctccgcgcgt gaccttcggc	300
cagggcacta aggtcgaaat caaa	324

- <210> 114
- <211> 452

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E12v2重鏈

<400> 114

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro 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 Ser Gly Gly 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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

- <210> 115
- <211> 1356
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E12v2重鏈 DNA

<400> 115	
gaagtgcagc tgggtcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaaggtg	60
tcttgcaaag cctcaggata ccccttact tcgtacggga ttctctgggt ccgccaagca	120
ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac	180
gtcaaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac	240
atggaactga gatctctcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg	300
ttcccacta tcttcggagt gtctactac tactactggg gccaggggac tctctgacc	360
gtgtcgagcg ctagactaa gggcccgtcg gtgttcccgc tggccccatc gtccaagagc	420
acatcagggg gtaccgccgc cctgggctgc cttgtgaagg attactttcc cgagcccgtc	480
acagtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggagtgc atactttccc ggctgtgctt	540

cagtcctctg gcctgtactc attgtcctcc gtggtcaccg tcccttcgtc ctccctgggc	600
accagacct atatctgtaa tgtcaacat aagccctcga acaccaaggt cgacaagaag	660
gtcgagccga agtcgtgcga caagactcac acttggccgc ctggccagc cccggaactg	720
ctgggtggtc cttcggtgtt cctcttcccg cccaagccga aggataccct gatgatctca	780
cggacccccg aagtgacctg tgtgggtgtg gacgtgtccc acgaggaccg ggaagtgaag	840
ttcaattggt acgtggatgg agtgggaagt cacaacgcca agaccaagcc acgggaagaa	900
cagtaaacct ctacctaccg cgtgggtgtc gtgtcactg tgctgcacca agactggctg	960
aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggcgc tgcctgcccc aattgagaaa	1020
actatctcga aagccaaggg acagcctcga gacgctcaag tgtacaccct gcctccctct	1080
cgggacgagc tgaccaagaa ccaagtctcc ctgacctgtc tggtaagggt attctaccca	1140
tgggatatcg ccgtggaatg ggaaagcaac ggacagcccg agaacaacta caagacgact	1200
ccgcccgtgc tggattccga cgggagcttc ttcttgtact ccaagctgac cgtcgacaag	1260
agcagatggc agcagggaaa cgtgttctcc tgcctcgtga tgcattgaggc gctgcacaac	1320
cactacactc agaagagctt gtccctgtcg cccgga	1356

- <210> 116
- <211> 1356
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> G1AA/E12v2 (有LALA)重鏈 DNA

<400> 116	
gaagtgcagc tgggtgcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaagggtg	60
tcctgcaaag cctcaggata ccccttcaact tcgtacggga ttccctgggt ccgccaagca	120
ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac	180
gtcaaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac	240
atggaactga gatctctgcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc cggggacctg	300
ttccccacta tcttcggagt gtctgtactac tactactggg gccaggggac tctctgacc	360

gtgtcgagcg ctagcactaa gggcccgtcg gtgttcccgc tggcccacgc gtccaagagc	420
acatcagggg gtaccgccgc cctgggctgc cttgtgaagg attactttcc cgagcccgtc	480
acagtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggagtgc atactttccc ggctgtgctt	540
cagtccctcg gcctgtactc attgtcctcc gtggtcaccg tcccttcgtc ctccctgggc	600
accagacct atatctgtaa tgtcaacat aagccctcga acaccaaggt cgacaagaag	660
gtcgagccga agtcgtgcga caagactcac acttggccgc cttgccagc cccggaagct	720
gccgttggtc cttcggtgtt cctcttcccg cccaagccga aggataccct gatgatctca	780
cggacccccg aagtgacctg tgtgggtgtg gacgtgtccc acgaggaccg ggaagtgaaa	840
ttcaattggt acgtggatgg agtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc acgggaagaa	900
cagtacaact ctacctaccg cgtgggtgtc gtgtcactg tgctgcacca agactggctg	960
aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggcgc tgctgcccc aattgagaaa	1020
actatctcga aagccaaggg acagcctcga gagcctcaag tgtacacct gcctccctct	1080
cgggacgagc tgaccaagaa ccaagtctcc ctgacctgtc tggtaagggt attctaccca	1140
tcggatatcg ccgtggaatg ggaaagcaac ggacagcccg agaacaacta caagacgact	1200
ccgcccgtgc tggattccga cgggagcttc ttcttgtact ccaagctgac cgtcgacaag	1260
agcagatggc agcagggaaa cgtgtttctc tgctccgtga tgcatgaggc gctgcacaac	1320
cactacactc agaagagctt gtccctgtcg cccgga	1356

<210> 117
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/E12v2 VH域DNA

<400> 117	
gaagtgcagc tgggtcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaagggtg	60
tcctgcaaag cctcaggata ccccttcact tcgtacggga ttctctgggt ccgccaagca	120
ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac	180

gctcaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac

atggaactga gatctctgcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg

ttccccacta tcttcggagt gtcgtactac tactactggg gccaggggac tctcgtgacc

gtgtcgcgagc

240

300

360

369

<210> 118

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/E12v2輕鏈 DNA

<400> 118

gacatccaga tgacgcagag cccgtctacc ctgtccgcct ccgtgagaga tcgcgtgac

atcacctgtc gggccagcca gtccatcgga aaccgcttgg cgtggtacca gcacaagcct

gggaaggctc cgaagctgct catctacgaa gcctcgactt cggagactgg tgtccctagc

cggttcagcg gatcgggac agggaccgat ttcactctga ccatttctc cctgcaaccc

gaggacttcg ccacctacta ctgccaacag tcatattcca ccccgtaac cttcggacaa

ggcaccaagc tcgaaatcaa gcggactgtc gccgcacctt ccgtgttcat tttcccacc

tccgacgaac agctgaaatc gggtacagct agcgtggtct gtctcctgaa caatttctac

ccgcgcgaag ctaaggtcca gtggaaggtc gacaacgcgc tgcagtccgg aaacagccag

gagtcagtga ccgagcagga ctccaaggat tccacttatt cctgtctc caccctgact

ttgagcaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgc ccatcaagg

ctttcgtcgc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgaat gc

60

120

180

240

300

360

420

480

540

600

642

<210> 119

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/E12v2 VL域DNA

<400> 119

gacatccaga tgacgcagag cccgtctacc ctgtccgcct ccgtgagaga tcgcgtgac

60

atcacctgtc gggccagcca gtccatcgga aaccgcttgg cgtggtacca gcacaagcct

120

gggaaggctc cgaagctgct catctacgaa gcctcgactt cggagactgg tgtccctagc

180

cggttcagcg gatcgggac agggaccgat ttcactctga ccatttcctc cctgcaaccc

240

gaggacttcg ccacctacta ctgccaacag tcatatcca ccccgtaac cttcggacaa

300

ggcaccaagc tcgaaatcaa g

321

<210> 120

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/G12v2重鏈

<400> 120

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Gly 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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 121
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/G12v2重鏈 DNA

<400> 121
gaagtgcagc tgggtgcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaaggtg 60

tccctgcaaag cctcaggata caccttcact tcgtacggga ttccctgggt ccgccaagca	120
ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgctg attccggggg aaccaactac	180
gctcaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac	240
atggaactga gatctctgcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg	300
ttccccacta tcttcggagt gtctgtactac tactactggg gccaggggac tctcgtgacc	360
gtgtcgagcg ctagcactaa gggcccgtcg gtgttcccgc tggccccatc gtccaagagc	420
acatcagggg gtaccgccgc cctgggctgc ctgtgaagg attactttcc cgagcccgtc	480
acagtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggagtgc atactttccc ggctgtgctt	540
cagtcctctg gcctgtactc attgtcctcc gtggtcaccg tcccttcgtc ctccctgggc	600
accagacct atactgttaa tgtcaaccat aagccctcga acaccaaggt cgacaagaag	660
gtcgagccga agtcgtgcga caagactcac acttgcccgc ctgcccagc cccggaactg	720
ctgggtggtc cttcggtgtt cctcttcccg cccaagccga aggataccct gatgatctca	780
cggacccccg aagtgacctg tgtgggtgtg gacgtgtccc acgaggaccg ggaagtgaag	840
ttcaattggt acgtggatgg agtgggaagtg cacaacgcca agaccaagcc acgggaagaa	900
cagtaacaact ctacctaccg cgtgggtgtc gtgtcactg tgctgcacca agactggctg	960
aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggcgc tgcctgcccc aattgagaaa	1020
actatctcga aagccaaggg acagcctcga gagcctcaag tgtacacctt gcctccctct	1080
cgggacgagc tgaccaagaa ccaagtctcc ctgacctgtc tggtaagggt attctaccca	1140
tccgatatcg ccgtggaatg ggaaagcaac ggacagcccg agaacaacta caagacgact	1200
ccgcccgtgc tggattccga cgggagcttc ttcttgtact ccaagctgac cgtcgacaag	1260
agcagatggc agcagggaaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcattgaggc gctgcacaac	1320
cactacactc agaagagctt gtccctgtcg cccgga	1356

- <210> 122
- <211> 1356
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/G12v2 LALA重鏈 DNA

<400> 122

gaagtgacgc tggtagcagc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaagggtg	60
tcctgcaaag cctcaggata caccttcaact tcgtacggga ttccctgggt ccgccaagca	120
ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac	180
gctcaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac	240
atggaactga gatctctgcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg	300
ttccccacta tcttcggagt gtcgtactac tactactggg gccaggggac tctcgtgacc	360
gtgtcgagcg ctagactaa gggcccgtcg gtgttcccgc tggcccacgc gtccaagagc	420
acatcagggg gtaccgccgc cctgggctgc ctgtgaagg attactttcc cgagcccgtc	480
acagtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggagtgc atactttccc ggctgtgctt	540
cagtcctctg gcctgtactc attgtcctcc gtggtcaccg tcccttcgtc ctccctgggc	600
accagacct atatctgtaa tgtcaacat aagccctcga acaccaaggt cgacaagaag	660
gtcgagccga agtcgtgcga caagactcac acttggccgc ctggcccagc cccggaagct	720
gccggtggtc cttcggtgtt cctcttcccg cccaagccga aggataccct gatgatctca	780
cggacccccg aagtgacctg tgttggtgtg gacgtgtccc acgaggacct ggaagtgaaa	840
ttcaattggt acgtggatgg agtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc acgggaagaa	900
cagtacaact ctacctaccg cgtggtgtcc gtgtcactg tgctgcacca agactggctg	960
aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggcgc tgctgcccc aattgagaaa	1020
actatctcga aagccaaggg acagcctcga gacctcaag tgtacacct gcctccctct	1080
ccggacgagc tgaccaagaa ccaagtctcc ctgacctgic tggtaagggt attctacce	1140
tcggatatcg ccgtggaatg ggaaagcaac ggacagcccc agaacaacta caagacgact	1200
ccgcccgtgc tggattccga cgggagcttc ttcttgtact ccaagctgac cgtcgacaag	1260
agcagatggc agcagggaaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcattgaggc gctgcacaac	1320
cactacactc agaagagctt gtccctgtcg cccgga	1356

<210> 123
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/G12v2 VH域DNA

<400> 123
gaagtgcagc tgggtgcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaagggtg 60

tcctgcaaag cctcaggata caccttcaact tcgtacggga tticctgggt ccgccaagca 120

ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac 180

gctcaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac 240

atggaactga gatctctgcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg 300

ttccccacta ttttcggagt gtcgtactac tactactggg gccaggggac tctcgtgacc 360

gtgtcgagc 369

<210> 124
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/G12v2輕鏈 DNA

<400> 124
gacattcaga tgaccacgtc cccgagcacg ctgtccgcaa gcgtggggga cagagtgacc 60

atcaattgcc gcgcctcaca atccatcagc ggacgcttgg cctggtacca gcagaagccc 120

ggaaaagccc caaaccttct gatctacgaa gcctcgaacc tggagtcagg cgtcccttcg 180

cggttctctg gctccggttc cggaactgag ttcacccica ccatctcgtc cctgcaaccg 240

gaagatttcg ccacctacta ctgccaacag tcgtactcct ggccccggac attcggacag 300

ggaaccaaag tcgagattaa gcggactgtg gcggctccta gcgtgttcac ctttcccccg 360

tccgacgaac agctgaagtc cgggtaccgt agcgtggctc gtctcctgaa caatttctac 420

ccgcgcgaag ctaagggtcca gtggaaggtc gacaacgcgc tgcagtcagg aaacagccag 480

gagtcagtga ccgagcagga ctccaaggat tccacttatt ccctgtcctc caccctgact

540

ttgagcaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcaaggg

600

ctttcgtcgc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgaaat gc

642

<210> 125

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/G12v2 VL域DNA

<400> 125

gacattcaga tgaccagtc cccgagcacg ctgtccgcaa gcgtggggga cagagtgacc

60

atcacttgcc gcgcctcaca atccatcagc ggacgcttgg cctggtacca gcagaagccc

120

ggaaaggccc caaaccttct gatctacgaa gcctcgaacc tggagtcagg cgtcccttcg

180

cggttctctg gctccggttc cggaactgag ttcacctca ccatctcgtc cctgcaaccg

240

gaagatttcg ccacctacta ctgccaacag tcgtactcct ggccccggac attcggacag

300

ggaaccaaag tcgagattaa g

321

<210> 126

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/lambdav3重鏈

<400> 126

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

30

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

45

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

- <210> 127
- <211> 1356
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/lambdav3重鏈 DNA

<400> 127	
gaagtgcagc tgggtgcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaaggtg	60
tcctgcaaag cctcaggata caccttcaact tcgtacggga tticctgggt ccgccaagca	120
ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac	180
gctcaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac	240
atggaactga gatctctgcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg	300
ttccccacta tcttcggagt gtctgtactac tactactggg gccaggggac tctcgtgacc	360
gtgtcgagcg ctagcactaa gggcccgtcg gtgttcccgc tggccccatc gtccaagagc	420
acatcagggg gtaccgccgc cctgggctgc cttgtgaagg attactttcc cgagcccgtc	480
acagtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggagtgc atactttccc ggctgtgctt	540
cagtcctctg gcctgtactc attgtcctcc gtggtcaccg tcccttcgtc ctccctgggc	600
accagacct atatctgtaa tgtcaaccat aagccctcga acaccaaggt cgacaagaag	660
gtcgagccga agtcgtgcga caagactcac acttggccgc cttgcccgag cccggaactg	720
ctgggtggtc cttcggtggt cctcttcccg cccaagccga aggataccct gatgatctca	780
cggacccccg aagtgacctg tgttggtggg gacgtgtccc acgaggacct ggaagtgaag	840
ttcaattggt acgtggatgg agtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc acgggaagaa	900
cagtacaact ctacctaccg cgtgggtgtcc gtgtcactg tgctgcacca agactggctg	960
aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggcgc tgcttgcctc aattgagaaa	1020
actatctcga aagccaaggg acagcctcga gagcctcaag tgtacacctt gcctccctct	1080

cgggacgagc tgaccaagaa ccaagtctcc ctgacctgtc tggtaaggg attctaccca

1140

tcggatatcg ccgtgggaatg ggaaagcaac ggacagcccc agaacaacta caagacgact

1200

ccgcccgtgc tggattccga cgggagcttc ttcttgtact ccaagctgac cgtcgacaag

1260

agcagatggc agcagggaaa cgtgttctcc tgcctccgtga tgcattgaggc gctgcacaac

1320

cactacactc agaagagctt gtccctgtcg cccgga

1356

<210> 128

<211> 1356

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/lambdav3有LALA重鏈 DNA

<400> 128

gaagtgcagc tggatgcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaagggtg

60

ttctgcaaag cctcaggata caccttcaact tcgtacggga ttctctgggt ccgccaagca

120

ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac

180

gctcaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac

240

atggaactga gatctctgcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg

300

ttccccacta tcttcggagt gtcgtactac tactactggg gccaggggac tctcgtgacc

360

gtgtcgagcg ctagcactaa gggcccgtcg gtgttcccgc tggccccatc gtccaagagc

420

acatcagggg gtaccgccgc cctgggtctgc ctgtgtgaagg attactttcc cgagcccgtc

480

acagtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggagtgc atactttccc ggctgtgctt

540

cagtcctctg gcctgtactc attgtctctc gtggtaaccg tcccttcgtc ctccttgggc

600

accagacct atattctgtaa tgtcaacat aagccctcga acaccaaggt cgacaagaag

660

gtcgagccga agtcgtgcga caagactcac acttggccgc ctggcccagc cccggaagct

720

gccggtggtc cttcggtgtt cctcttcccc cccaagccga aggataccct gatgatctca

780

cggacccccg aagtgacctg tgtgggtgtg gacgtgtccc acgaggacct ggaagtgaag

840

ttcaattggt acgtggatgg agtgggaagt cacaacgccg agaccaagcc acgggaagaa

900

cagtacaaact ctacctaccg cgtgggtgtcc gtgtctcactg tgcctgcacca agactggctg

960

aacggggaagg agtacaagtg caaagtggtcc aacaaggcgc tgcctgcccc aattgagaaa

1020

actatctcga aagccaaggg acagcctcga gagcctcaag tgtacaccct gcctccctct

1080

cgggacgagc tgaccaagaa ccaagttctcc ctgacctgtc tggtaagggt attctaccca

1140

tcggatatcg ccgtggaatg ggaaagcaac ggacagcccg agaacaacta caagacgact

1200

ccgcccgtgc tggattccga cgggagcttc ttcttgtact ccaagctgac cgtcgacaag

1260

agcagatggc agcagggaaa cgtgtttctcc tgcctcgtga tgcattgaggc gctgcacaac

1320

cactacactc agaagagctt gtccctgtcg cccgga

1356

<210> 129

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/lambdav3 VH域DNA

gaagtgcagc tgggtgcagtc cggagccgaa gtcaagaggc ctggagcgtc cgtgaagggtg

60

ttctgcaaag cctcaggata caccttcaact tcgtacggga ttctctgggt ccgccaagca

120

ccgggtcaag gcttggagtg gatgggatgg atcagcgcgt attccggggg aaccaactac

180

gctcaaaagc tgcagggtcg cgtgaccatg accaccgata cctccacctc aacggcctac

240

atggaactga gatctctgcg gagcgacgac actgccgtgt actactgtgc ccgggacctg

300

ttccccacta tcttcggagt gtctgtactac tactactggg gccaggggac tctctgacc

360

gtgtcgagc

369

<210> 130

<211> 651

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/lambdav3輕鏈 DNA

<400> 130

cagtcggccc ttactcaacc cgcgtcagtc tccggtagcc ccggacagtc catcacgatt

60

tcgtgcaccg gaaccagcag cgatgtcggg ggatacaact acgtgtcctg gtaccagcag

120

ttcccgggaa agggccctaa gctgatgac ttcgaagtc ctaacagacc ttccggagt

180

tcggaccggt tctccggctc caagtccgac aacactgcga gcctgacat ctcgggcctg

240

caagccgagg acgaagccga gtactactgt agctcattca agcgcggttc caccctcgtg

300

gtgttcggcg gtggcactaa gtcaccgtg ctgggacagc cagccgcagc tcctagcgtg

360

acctgtttcc ccccgtcgag cgaagaactg caggccaaca agggcaccct cgtctgcctg

420

atctccgact tctaccctgg ggccgtgact gtggcttggg aggccgattc aagcccagt

480

aaagccggag tggaaccac cactccgtcc aagcagtcga acaataagta tgccgcgtcc

540

tcctacctgt cgctgacccc ggagcagtgg aagtccatc ggtcctactc ctgccaagtc

600

acccacgaag ggtccactgt ggagaaaaca gtggctccca ccgagtgtc t

651

<210> 131

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> G1AA/lambdav3 VL DNA

<400> 131

cagtcggccc ttactcaacc cgcgtcagtc tccggtagcc ccggacagtc cateacgatt

60

tcgtgcaccg gaaccagcag cgatgtcggg ggatacaact acgtgtcctg gtaccagcag

120

ttcccgggaa agggccctaa gctgatgac ttcgaagtc ctaacagacc ttccggagt

180

tcggaccggt tctccggctc caagtccgac aacactgcga gcctgacat ctcgggcctg

240

caagccgagg acgaagccga gtactactgt agctcattca agcgcggttc caccctcgtg

300

gtgttcggcg gtggcactaa gtcaccgtg ctggga

336

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> G1AA/lambdav3 LCDR1 (IMGT)

<400> 132

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 133
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A07重鏈

<400> 133

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

- <210> 134
- <211> 123
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A07 VH域

<400> 134

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

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

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

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

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

<210> 135
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A07 , G1/929_01_A01, G1/929_01_A10及
G1/929_01_A04之HCDR2 (IMGT)

<400> 135

Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A07, G1/929_01_A01, G1/929_01_A10及

G1/929_01_A04之HCDR2 (Kabat).

<400> 136

Trp Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 137

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/929_01_A07輕鏈

<400> 137

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Arg
 85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 138
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A07 VL域

<400> 138

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

Tyr	Glu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	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	Arg
			85						90					95	
Val	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
		100					105								
<210> 139															
<211> 452															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> G1/929_01_A08重鏈															
<400> 139															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Arg	Pro	Gly	Ala
1			5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
		20					25					30			
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
	35					40					45				
Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Ser	Gly	Gly	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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

- <210> 140
- <211> 123
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> G1/929_01_A08 VH域

<400> 140

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

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

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

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

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

<210> 141

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/929_01_A08輕鏈

<400> 141

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Arg
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 142
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A08 VL域

<400> 142

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Arg
85 90 95

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

<210> 143
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A09重鏈

<400> 143

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 144
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A09 VH域

<400> 144

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

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

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

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

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

<210> 145
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A09, G1/929_01_A03, G1/929_01_A12及
G1/929_01_A06之HCDR2 (IMGT).

<400> 145

Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Ala
1 5

<210> 146
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A09, G1/929_01_A03, G1/929_01_A12及
G1/929_01_A12之HCDR2 (Kabat)

<400> 146

Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 147
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A09輕鏈

<400> 147

Asp	Ile	Gln	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	Ile	Ser	Gly	Arg
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Glu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	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	Arg
				85						90				95	
Val	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Ala	Ala
			100					105						110	
Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys
		115					120				125				
Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg
	130					135					140				
Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn
145				150						155				160	
Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser
			165					170						175	
Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys
			180					185					190		
Leu	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr
		195					200					205			

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 148
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A09 VL域

<400> 148

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Arg
85 90 95

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

<210> 149
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> G1/929_01_A01重鏈

<400> 149

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

- <210> 150
- <211> 123
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A01 VH域

<400> 150

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro 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 Gly Gly Ser 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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 151
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A01輕鏈

<400> 151

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

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

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

Tyr Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr 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 Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A01 VL域

<400> 152

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

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

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

Tyr	Glu	Ala	Ser	Thr	Ser	Glu	Thr	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	Tyr
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							
<210> 153															
<211> 452															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> G1/929_01_A02重鏈															
<400> 153															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Arg	Pro	Gly	Ala
1			5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Ser	Gly	Gly	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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

- <210> 154
- <211> 123
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> G1/929_01_A02 VH域

<400> 154

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro 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 Ser Gly Gly 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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

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

<210> 155

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/929_01_A02輕鏈

<400> 155

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

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

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

Tyr Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr 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 Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 156
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A02 VL域

<400> 156

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

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

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

Tyr Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr 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 Tyr
85 90 95

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

<210> 157
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A03重鏈

<400> 157

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 158
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A03 VH域

<400> 158

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro 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 Ser Gly Asn Ala 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 Phe Pro Thr Ile Phe Gly Val Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 159
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A03輕鏈

<400> 159

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

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

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

Tyr Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr 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 Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A03 VL域

<400> 160

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

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

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

Tyr Glu Ala Ser Thr Ser Glu Thr 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 Tyr
85 90 95

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

<210> 161
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A10重鏈

<400> 161

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

- <210> 162
- <211> 123
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A10 VH域.

<400> 162

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

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

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

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

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

<210> 163
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A10輕鏈.

<400> 163

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

- <210> 164
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> G1/929_01_A10 VL域.

<400> 164

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Trp Pro Arg
85 90 95

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

<210> 165

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> G1/929_01_A11重鏈

<400> 165

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 166
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A11輕鏈.

<400> 166

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 167
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A11 VL域.

<400> 167

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Trp Pro Arg
85 90 95

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

<210> 168
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A12重鏈.

<400> 168

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

- <210> 169
- <211> 123
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> G1/929_01_A12 VH域

<400> 169

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

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

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

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

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

<210> 170
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A12輕鏈

<400> 170

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 171
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A12 VL域.

<400> 171

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu 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 Trp Pro Arg
 85 90 95

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

<210> 172
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A04重鏈.

<400> 172

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
			245						250					255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			260						265					270	
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
		275						280					285		
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	290					295					300				
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
305					310					315					320
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
			325						330					335	
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
		340						345					350		
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln
		355					360					365			
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
	370					375					380				
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
385					390					395					400
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
			405						410					415	
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
		420						425					430		

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 173
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A04 VH域.

<400> 173

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

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

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

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

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

<210> 174
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A04輕鏈.

<400> 174

Asp	Ile	Gln	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	Ile	Ser	Gly	Arg
		20					25					30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile
	35					40					45				
Tyr	Glu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50				55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70					75					80	
Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Thr	Phe	Pro	Arg
		85						90					95		
Val	Ser	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Ala	Ala
		100					105					110			
Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys
		115				120					125				
Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg
	130				135					140					
Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn
145			150				155					160			

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 175
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A04 VL域.

<400> 175

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Arg
85 90 95

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

<210> 176
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A05重鏈.

<400> 176

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 177
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A05 VH域.

<400> 177

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

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

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

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

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

- <210> 178
- <211> 216
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A05輕鏈.

<400> 178

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Arg
85 90 95

Val Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 179
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A05 VL域.

<400> 179

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
 20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Arg
 85 90 95

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

<210> 180
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A06重鏈.

<400> 180

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

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

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

Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Ser	Gly	Asn	Ala	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	Phe	Pro	Thr	Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr
			100					105						110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
		115					120						125		
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
		130					135					140			
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185						190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200						205		
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
		210				215					220				
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
				245					250					255	

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 181
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A06 VH域.

<400> 181

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

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

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

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

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

<210> 182
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>															
<223> G1/929_01_A06輕鏈.															
<400> 182															
Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg															
			20					25					30		
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile															
			35					40					45		
Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly															
			50					55					60		
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro															
65						70					75			80	
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Arg															
						85				90				95	
Val Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Ala Ala															
						100				105				110	
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys															
						115				120				125	
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg															
						130				135				140	
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn															
						145				150				155	
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser															
						165				170				175	

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 183
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G1/929_01_A06 VL域.

<400> 183

Asp Ile Gln 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 Ile Ser Gly Arg
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Arg
85 90 95

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

<210> 184
<211> 433
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 食蟹獼猴 PD-L1-rCd4-His

<400> 184

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Thr Ile Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
 20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
 35 40 45

Asp Leu Thr Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
 50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Asn
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
 85 90 95

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

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
 115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
 130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Leu Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Ile Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg Thr Ala
225 230 235 240

Ala Ala Thr Ser Ile Thr Ala Tyr Lys Ser Glu Gly Glu Ser Ala Glu
245 250 255

Phe Ser Phe Pro Leu Asn Leu Gly Glu Glu Ser Leu Gln Gly Glu Leu
260 265 270

Arg Trp Lys Ala Glu Lys Ala Pro Ser Ser Gln Ser Trp Ile Thr Phe
275 280 285

Ser Leu Lys Asn Gln Lys Val Ser Val Gln Lys Ser Thr Ser Asn Pro
290 295 300

Lys Phe Gln Leu Ser Glu Thr Leu Pro Leu Thr Leu Gln Ile Pro Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Gln Phe Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Thr Leu Asp
325 330 335

Arg Gly Ile Leu Tyr Gln Glu Val Asn Leu Val Val Met Lys Val Thr
340 345 350

Gln Pro Asp Ser Asn Thr Leu Thr Cys Glu Val Met Gly Pro Thr Ser
355 360 365

Pro Lys Met Arg Leu Ile Leu Lys Gln Glu Asn Gln Glu Ala Arg Val
370 375 380

Ser Arg Gln Glu Lys Val Ile Gln Val Gln Ala Pro Glu Ala Gly Val
385 390 395 400

Trp Gln Cys Leu Leu Ser Glu Gly Glu Glu Val Lys Met Asp Ser Lys
405 410 415

Ile Gln Val Leu Ser Lys Gly Leu Asn Gly Ser His His His His His
420 425 430

His

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種能專一地結合PD-L1的抗體分子或其抗原結合片段，其包含：

一抗原結合位址，該抗原結合位址包含分別為序列辨識編號：27及28的抗體G1AA/E12v2之VH域及VL域。

【第2項】 如請求項1之抗體分子或其抗原結合片段，其中該抗體分子或其抗原結合片段包含分別為序列辨識編號：47及48的抗體G1AA/E12v2之重鏈及/或輕鏈。

【第3項】 如請求項2之抗體分子或其抗原結合片段，其中該抗體分子或其抗原結合片段之重鏈於該重鏈CH3域序列之C端處包含一額外的離胺酸殘基(K)。

【第4項】 如請求項1至3中任一項之抗體分子或其抗原結合片段，其中：

(i) 該抗體分子或抗原結合片段為包含至少一第二抗原結合位址的一多專一性分子；
及/或

(ii) 該抗體分子或其抗原結合片段包含一第二抗原結合位址座落於該抗體分子或抗原結合片段的一恆定域內。

【第5項】 如請求項4之抗體分子或其抗原結合片段，其中該第二抗原結合位址包含：

(a) 一第一序列於一恆定重域的AB結構環及/或一第二序列於一恆定重域的EF結構環；

(b) 一第一序列於一恆定重域的AB結構環及一第二序

列於一恆定重域的EF結構環；

(c) 一第一序列於一恆定重域的AB結構環及/或一第二序列於一恆定重域的EF結構環及/或一第三序列於一恆定重域的CD結構環；

或

(d) 一第一序列於一恆定重域的AB結構環、一第二序列於一恆定重域的EF結構環及一第三序列於一恆定重域的CD結構環。

【第6項】 如請求項4之抗體分子或其抗原結合片段，其中該恆定域為一CH3域。

【第7項】 如請求項1至3中任一項之抗體分子或其抗原結合片段，其中：

- (i) 該抗體分子為一免疫球蛋白G(IgG)或其抗原結合片段；
- (ii) 該抗體分子為一IgG1或其片段，或一IgG4或其片段；或 (iii) 該抗體分子為有一經修飾的Fc區域之一IgG1或其片段。

【第8項】 如請求項7之抗體分子或其抗原結合片段，其中：

- (i) 該抗體分子為有一經修飾、帶有降低的免疫效應子功能之Fc區域之一IgG1或其片段；
- (ii) 該經修飾的Fc區域相對於IgG1具有經降低的ADCC及/或CDC；及/或
- (iii) 該經修飾的Fc區域包含一LALA、LALA-PA或

LALA-PG修飾。

【第9項】 如請求項8之抗體分子或其抗原結合片段，其中該抗體分子為一IgG1或其抗原結合片段，其包含一LALA修飾於該Fc區域。

【第10項】 如請求項1至3中任一項之抗體分子或其抗原結合片段，其中：

(i) 該第二抗原結合位址係與一抑制查核點分子、共刺激分子或腫瘤關聯性抗原結合；

及/或

(ii) (a) 該第二抗原結合位址不與OX40、可誘發的T-細胞共刺激劑(Inducible T-cell COStimulator) (ICOS) 或CD137結合；

(b) 該第二抗原結合位址不與CD27或糖皮質素-誘發的TNFR-相關蛋白(GITR)結合；或

(c) 該第二抗原結合位址不與淋巴細胞活化基因3(LAG-3)結合。

【第11項】 一種複合物(conjugate)，其包含如請求項1至10中任一項之抗體分子或其抗原結合片段及一免疫系統調控劑、一胞毒型分子或一放射性同位素。

【第12項】 如請求項11之複合物，其中該複合物為融合蛋白。

【第13項】 一種核酸分子或核酸分子組，其編碼如請求項1至10中任一項之抗體分子或其抗原結合片段，或者如請求項11或12之複合物。

【第14項】如請求項13之核酸分子或核酸分子組，其中該核酸分子或核酸分子組包含cDNA序列，該cDNA序列編碼抗體G1AA/E12v2之該VH域及VL域。

【第15項】如請求項14之核酸分子或核酸分子組，其中該cDNA序列編碼抗體G1AA/E12v2之該重鏈及/或該輕鏈。

【第16項】如請求項14或15之核酸分子或核酸分子組，其包含一第一核酸序列及一第二核酸序列，其中該第一核酸序列包含一VH cDNA序列，其編碼序列辨識編號：27之抗體G1AA/E12v2的該VH域，及該第二核酸序列包含一VL cDNA序列，其編碼序列辨識編號：28之抗體G1AA/E12v2的該VL域。

【第17項】一種載體或載體組，其包含如請求項13至16中任一項之核酸分子或核酸分子組。

【第18項】一種重組宿主細胞，其包含如請求項13至16中任一項之核酸分子或核酸分子組或如請求項17之載體或載體組。

【第19項】一種生產如請求項1至10中任一項之抗體分子或其抗原結合片段、或如請求項11或12之複合物之方法，其包含於適合用於生產該抗體分子、抗原結合片段或複合物的條件下培養如請求項18之重組宿主細胞。

【第20項】如請求項19之方法，其進一步包含單離及/或純化該抗體分子、抗原結合片段或複合物。

【第21項】一種組成物，其包含如請求項1至10中任

一項之抗體分子或其抗原結合片段或者如請求項11或12之複合物，及一賦形劑。

【第22項】一種如請求項1至10中任一項之抗體分子或其抗原結合片段、如請求項11或12之複合物或如請求項21之組成物於製造一用於治療該人類或動物體的藥劑之用途。

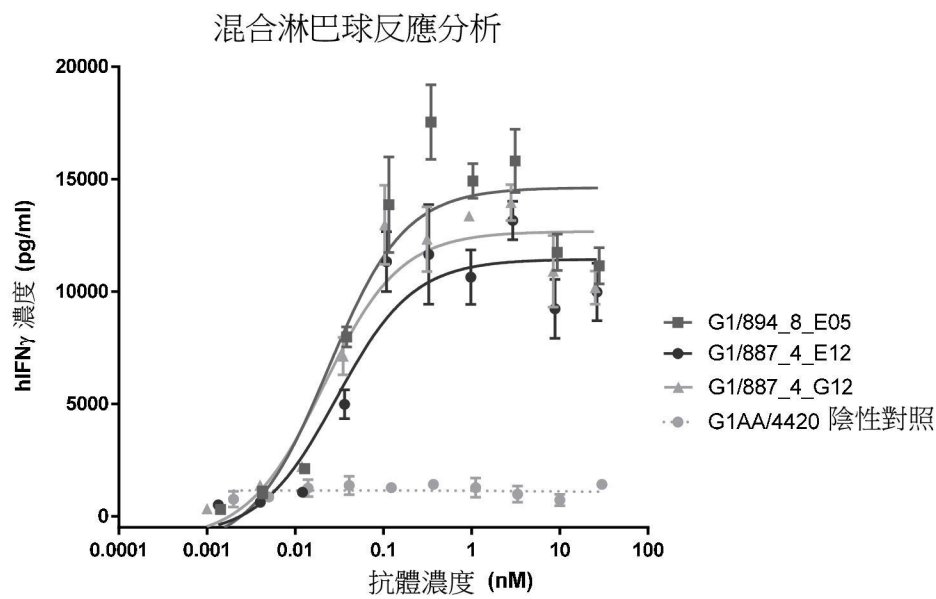
【第23項】一種如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段、如請求項11或12之複合物或者如請求項21之組成物在製備一藥劑之用途，該藥劑供用於與一第二治療法組合來治療人類或動物體。

【第24項】如請求項23之用途，其中該第二治療法為一放射療法。

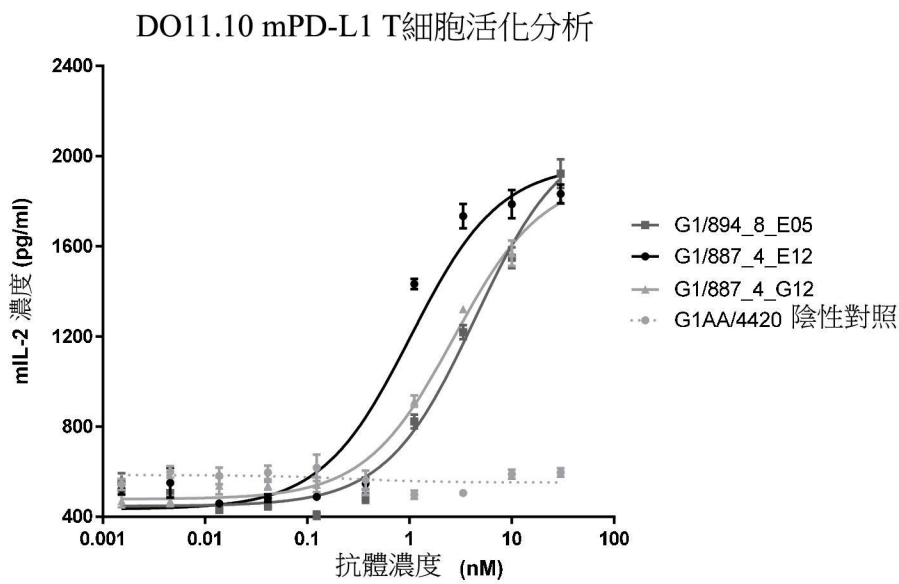
【第25項】一種如請求項1至10中任一項之抗體分子或其抗原結合片段、如請求項11或12之複合物或者如請求項21之組成物於製造一診斷產品之用途。

【第26項】如請求項25之用途，其中該診斷產品係供用於一診斷方法，該診斷方法係在該人類或動物身體上實施或於來自該人類或動物的一樣本於活體外實施。

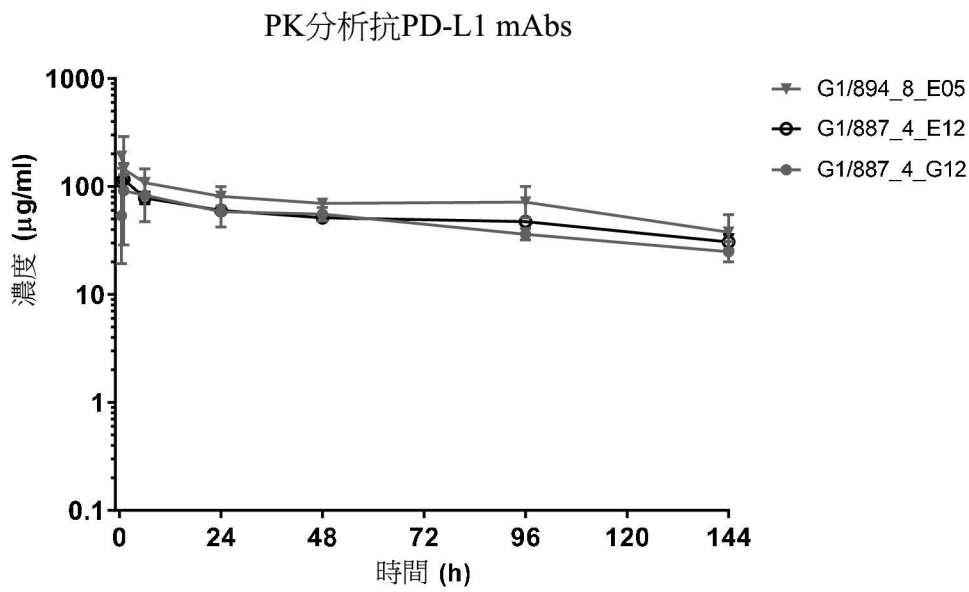
【發明圖式】



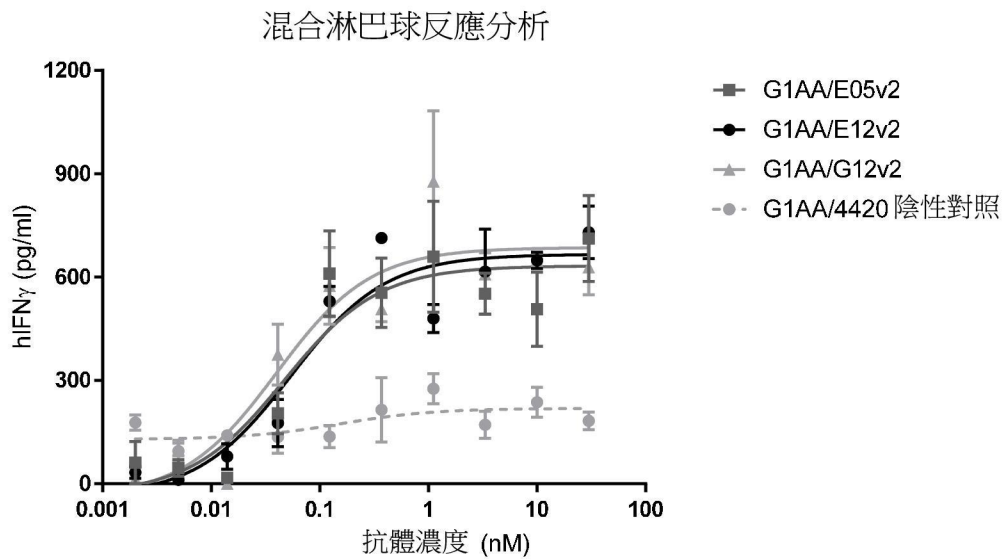
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】