202132337

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202132337 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：109136463 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 05 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P31/12 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2014/05/28 美國 62/004,071
2015/05/13 美國 62/161,250

(71)申請人：美商艾吉納斯公司 (美國) AGENUS INC. (US)
美國
紀念斯隆凱特琳癌症中心 (美國) MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER (US)
美國
盧德威格癌症研究協會 (瑞士) LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH LTD. (CH)
瑞士

(72)發明人：列格 奧利維爾 LEGER, OLIVIER (FR)；德克 馬克 VAN DIJK, MARC (NL)；辻武正 TSUJI, TAKEMASA (JP)；岡薩列斯 安娜 GONZALEZ, ANA M. (CO)；札帕索帝 羅柏塔 ZAPPASODI, ROBERTA (IT)；默格豪伯 塔哈 MERGHOUB, TAHA (US)；賽伯特 沃克 SEIBERT, VOLKER (DE)；薛爾 大衛 SCHAER, DAVID (US)；瑞特 蓋德 RITTER, GERD (DE)；威爾森 尼可拉斯 WILSON, NICHOLAS S. (NZ)；沃奇克 傑德 WOLCHOK, JEDD DAVID (US)；安德伍 丹尼斯 UNDERWOOD, DENNIS J. (AU)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：35 共 1074 頁

(54)名稱

抗糖皮質素誘導性ＴＮＦＲ家族相關性受體（ＧＩＴＲ）抗體類及使用彼等之方法

(57)摘要

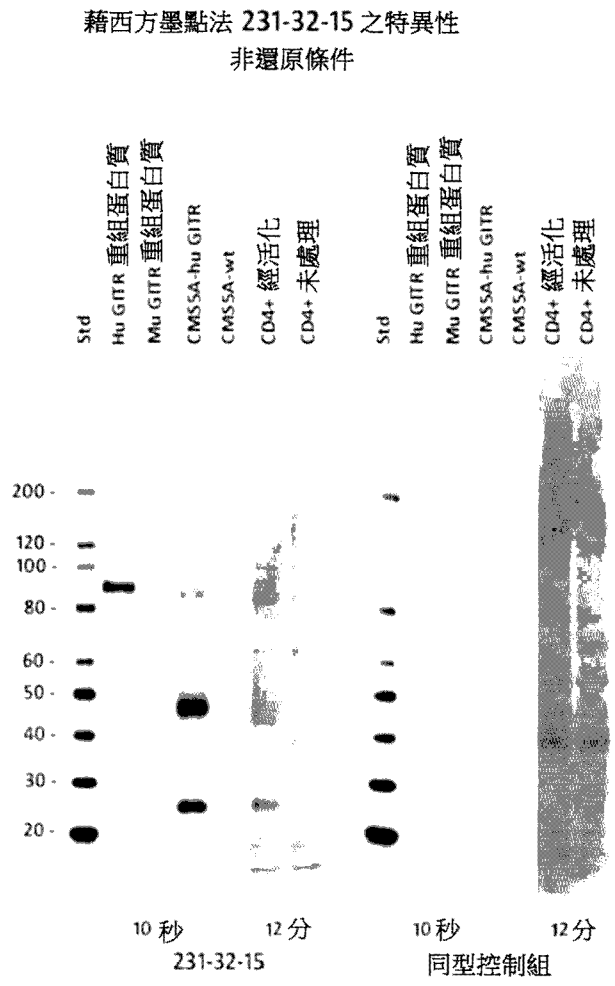
本發明提供特異性結合人類糖皮質素誘導性 TNFR 家族相關性受體(GITR)之抗體及包括此抗體之組成物。於一特定態樣中，該抗體特異性結合人類 GITR 並調節 GITR 活性，例如利用此抗體增強、活化或誘導 GITR 活性。本發明亦提供治療疾病(諸如癌症及感染性疾病)之方法，其藉由投予特異性結合人類 GITR 並調節 GITR 活性(例如增強、活化或誘導 GITR 活性)之抗體。

The present disclosure provides antibodies that specifically bind to human glucocorticoid-induced TNFR family related receptor (GITR) and compositions comprising such antibodies. In a specific aspect, the antibodies specifically bind to human GITR and modulate GITR activity,e.g., enhance, activate or induce GITR activity, utilizing such antibodies. The present disclosure also provides methods for treating disorders, such as cancer and infectious diseases, by administering an antibody that specifically binds to human GITR and modulates GITR activitye.g., enhances, activates or induces GITR activity.

TW 202132337 A

指定代表圖：

圖 1



202132337

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

抗糖皮質素誘導性 TNFR 家族相關性受體(GITR)抗體類及使用彼等之方法

ANTI-GITR ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明提供特異性結合人類糖皮質素誘導性 TNFR 家族相關性受體（GITR）之抗體及包括此抗體之組成物。於一特定態樣中，該抗體特異性結合人類 GITR 並調節 GITR 活性，例如利用此抗體增強、活化或誘導 GITR 活性。本發明亦提供治療疾病（諸如癌症及感染性疾病）之方法，其藉由投予特異性結合人類 GITR 並調節 GITR 活性（例如增強、活化或誘導 GITR 活性）之抗體。

【英文】

The present disclosure provides antibodies that specifically bind to human glucocorticoid-induced TNFR family related receptor (GITR) and compositions comprising such antibodies. In a specific aspect, the antibodies specifically bind to human GITR and modulate GITR activity, *e.g.*, enhance, activate or induce GITR activity, utilizing such antibodies. The present disclosure also provides methods for treating disorders, such as cancer and infectious diseases, by administering an antibody that specifically binds to human GITR and modulates GITR activity *e.g.*, enhances, activates or induces GITR activity.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】(中文/英文)

抗糖皮質素誘導性 TNFR 家族相關性受體(GITR)抗體類及使用彼等之方法

ANTI-GITR ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

〔序列表〕

[0001] 本申請案包括序列表，其已以 ASCII 格式電子提交且其整體以引用方式併入本文。2015 年 5 月 27 日所產生之該 ASCII 副本命為 3617.009PC02_SL_PatentIn_ST25.txt 且為 747,129 位元組大小。

【技術領域】

[0002] 本發明提供特異性結合人類糖皮質素誘導性 TNFR 家族相關性受體（GITR）之抗體及包括此抗體之組成物。於一特定態樣中，抗體特異性結合人類 GITR 並利用此抗體調節 GITR 活性，例如增強、活化或誘導 GITR 活性。本發明亦提供治療疾病（諸如癌症及感染性疾病）之方法，其係藉由投予特異性結合人類 GITR 並調節 GITR 活性（例如增強、活化或誘導 GITR 活性）之抗體。

【先前技術】

[0003] 糖皮質素誘導性 TNFR 相關性蛋白質（GITR）為 TNFR 超級家族之一員且表現在先天性及適應性免疫系統之許多組分並刺激後天性及先天性免疫兩者（Nocentini G et al., (1994) PNAS 94：6216-6221；Hanabuchi S et al., (2006) Blood 107：3617-3623；Nocentini G & Riccardi C (2005) Eur J Immunol 35：1016-1022；Nocentini G et al., (2007) Eur J Immunol 37：1165-1169）。GITR 表現在數種細胞及組織中，包括 T、B、樹狀（DC）細胞及自然殺手（NK）細胞且由其配體（GITRL）活化，該配體主要表現在抗原呈現細胞（APCs）、內皮細胞及腫瘤細胞。GITR/GITRL 系統參與自體免疫/發炎反應之發展且賦與對感染及腫瘤的反應。例如，GITR-Fc 融合蛋白治療動物以改善自體免疫/發炎疾病，同時 GITR 觸發用於治療病毒、細菌及寄生蟲感染且提高免疫反應對抗腫瘤（Nocentini G et al., (2012) Br J Pharmacol 165：2089-99）。這些效果是因為數種同時發生的機制，其包括：效應子 T 細胞之共活化、調控性 T（Treg）細胞之抑制、NK 細胞共活化、巨噬細胞之活化、樹狀細胞功能之調節及外滲過程之調控。GITR 之膜表現隨著 T 細胞活化而增加（上述 Hanabuchi S et al., (2006)；上述 Nocentini G & Riccardi C）。該膜表現觸發共活化作用 T 淋巴球（McHugh RS et al., (2002) Immunity 16：311-323；Shimizu J et al.,（2002）Nat Immunol 3：

135-142；Roncheti S et al., (2004) Eur J Immunol 34：613-622；Tone M et al., (2003) PNAS 100：15059-15064）。GITR 活化增加對腫瘤及病毒感染的抗性，與自體免疫/發炎過程相關且調控白血球外滲（Nocentini G & Riccardi C (2005) supra；Cuzzocrea S et al., (2004) J Leukoc Biol 76：933-940；Shevach EM & Stephens GL (2006) Nat Rev Immunol 6：613-618；Cuzzocrea S et al., (2006) J Immunol 177：631-641；Cuzzocrea S et al., (2007) FASEB J 21：117-129）。

[0004] 人類 GITR 以非常低量表現在周邊（非活化之）T 細胞。在 T 細胞活化之後，GITR 在 $CD4^+$及 $CD8^+$細胞兩者中經強烈地上調控數天（Kwon B et al., (1999) J Biol Chem 274：6056-6061；Gurney AL et al., (1999) Curr Biol 9：215-218；上述 Ronchetti S et al., (2004)；上述 Shimizu J et al., (2002)；上述 Ji HB et al., (2004)；Ronchetti S et al., (2002) Blood 100：350-352；Li Z et al., (2003) J Autoimmun 21：83-92），而 $CD4^+$細胞比 $CD8^+$ 細胞具有較高之 GITR 表現（Kober J et al., (2008) Eur J Immunol 38（10）：2678-88；Bianchini R et al., (2011) Eur J Immunol 41 (8)：2269-78）。

[0005] 考量到人類 GITR 在調節免疫反應的角色，本發明提供特異性結合 GITR 之抗體及該等抗體調節 GITR 活性的用途。

【發明內容】

[0006] 於一態樣中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體及其片段。於一具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其抗原-結合片段部分地抑制 GITR 配體（例如，人類 GITRL）結合 GITR，其由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法或本文所述之方法（見以下例如章節 6.2.5.2 及 6.2.5.4）所評估。於一特定具體實施例中，在懸浮陣列分析中，相對於無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下 0.5nM GITRL 與濃度為 5pg/ml/珠粒之該 GITR 偶合珠粒結合濃度為 1000ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段抑制少於 80%之 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）與濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）結合抗 GITR。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段抑制 40%至 70%、50%至 70%、50%至 80%或 40%至 80%之 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）。在另一特定具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）的 GITRL（例如，人類 GITRL）之量的至少 20%在分析中、抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）：（a）濃度為 5pg/ml/珠粒偶合 GITR（例如，人類 GITR）至珠粒；（b）每孔中，將濃度為 40 珠粒/μl 之 GITR（例如，人類 GITR）偶合珠粒與或不與抗體培養；（c）添加經標幟之

GITRL（例如經標幟之人類 GITRL）至孔中以獲得最終濃度為 0.5nM 之 GITRL（例如，人類 GITRL）及 20 珠粒/μl 之 GITR 偶合珠粒；且（d）藉由例如懸浮陣列分析，偵測結合 GITR（例如，人類 GITR）偶合珠粒的經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL）。在一些具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）的 GITRL（例如，人類 GITRL）的 20%至 60%、20%至 50%、30%至 60%或 30%至 50%之量在抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）。

[0007] 在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括：

（a）重鏈可變區（VH）互補性決定區（CDR）1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：1）之胺基酸序列，其中

X_1 為 D、E、G 或 A；

X_2 為 A、V、L、I、P、F、M 或 Y；且

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F 或 H；

（b）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$（SEQ ID NO：2）之胺基酸序列，其中

X_1 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T；

X_2 為 R、K、H、Q 或 A；

X_3 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 P；

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 A；

X_5為D、E、G或A；

X_6為V、A、L、I、P、F、M或T；

X_7為T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I、P或A；

X_8為N、G、Q、S、T、C、W、Y或A；

X_9為K、R、H、Q或A；且

X_{10}為D、E、G或A；

（c）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$SGTVRGX_1X_2X_3$（SEQ ID NO：3）之胺基酸序列，其中

X_1為F、A、V、L、I、P、M、Y、W、H或S；

X_2為A或D；且

X_3為Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H或V；

（d）輕鏈可變區（VL）CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8YLX_9$（SEQ ID NO：4）之胺基酸序列，其中

X_1為L、A、V、I、P、F或M；

X_2為L、A、V、I、P、F、M或S；

X_3為N、G、Q、S、T、C、W、Y或A；

X_4為S、G、N、Q、T、C、W、Y或A；

X_5為G、N、Q、S、T、C、W、Y或A；

X_6為N、G、Q、S、T、C、W、Y或A；

X_7為Q、G、N、S、T、C、W、Y或A；

X_8為N、G、Q、S、T、C、W、Y或A；且

X_9為T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I或A；

（e）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：X_1ASTRX_2X_3（SEQ ID NO：5）之胺基酸序列，其中

X_1為 W、G、N、Q、S、T、C、Y、F、H或 A；

X_2為 E、D或 A；且

X_3為 S、G、N、Q、T、C、W、Y或 A；且

（f）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：QX_1X_2YX_3X_4PYT（SEQ ID NO：6）之胺基酸序列，其中

X_1為 N、G、Q、S、T、C、W或 Y；

X_2為 D、E或 Y；且

X_3為 S、G、N、Q、T、C、W、Y或 A，以及

X4為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H、L或 A。

在其他具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括：

（a）重鏈可變區（VH）CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：X_1YX_2MX_3（SEQ ID NO：7）之胺基酸序列，其中

X_1為 D、E或 G；

X_2為 A或 V；且

X_3為 Y或 H；

（b）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：X_1IX_2TX_3SG$X_4X_5X_6$YNQKFX_7X_8（SEQ ID NO：8）之胺基酸序列，其中

X_1為 V 或 L；

X_2為 R、K 或 Q；

X_3為 Y 或 F；

X_4為 D、E 或 G；

X_5為 V 或 L；

X_6為 T 或 S；

X_7為 K、R 或 Q；且

X_8為 D、E 或 G；

（c）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：SGTVRGFAY（SEQ ID NO：9）之胺基酸序列；

（d）輕鏈可變區（VL）CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：KSSQSLLNSX$_1$NQKNYLX$_2$（SEQ ID NO：10）之胺基酸序列，其中

X_1為 G 或 S；且

X_2為 T 或 S；

（e）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：WASTRES（SEQ ID NO：11）之胺基酸序列；且

（f）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：QNX$_1$YSX$_2$PYT（SEQ ID NO：12）之胺基酸序列，其中

X_1為 D 或 E；且

X_2為 Y、F 或 S。

[0008] 在一些具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其抗原-結合片段，包

括：

（a）重鏈可變區（VH）互補性決定區（CDR）1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：1）之胺基酸序列，其中

X_1為D、E、G或A；

X_2為A、V、L、I、P、F、M或Y；且

X_3為Y、G、N、Q、S、T、C、W、F或H；

（b）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$（SEQ ID NO：2）之胺基酸序列，其中

X_1為V、A、L、I、P、F、M或T；

X_2為R、K、H、Q或A；

X_3為T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I或P；

X_4為Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H或A；

X_5為D、E、G或A；

X_6為V、A、L、I、P、F、M或T；

X_7為T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I、P或A；

X_8為N、G、Q、S、T、C、W、Y或A；

X_9為K、R、H、Q或A；且

X_{10}為D、E、G或A；

（c）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$SGTVRGX_1X_2X_3$（SEQ ID NO：3）之胺基酸序列，其中

X_1為F、A、V、L、I、P、M、Y、W、H或S；

X_2 為 A 或 D；且

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 V；

（d）輕鏈可變區（VL）CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8YLX_9$（SEQ ID NO：4）之胺基酸序列，其中

X_1 為 L、A、V、I、P、F 或 M；

X_2 為 L、A、V、I、P、F、M 或 S；

X_3 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A；

X_4 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A；

X_5 為 G、N、Q、S、T、C、W、Y 或 A；

X_6 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A；

X_7 為 Q、G、N、S、T、C、W、Y 或 A；

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A；且

X_9 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 A；

（e）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$X_1ASTRX_2X_3$（SEQ ID NO：5）之胺基酸序列，其中：

X_1 為 W、G、N、Q、S、T、C、Y、F、H 或 A；

X_2 為 E、D 或 A；且

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A；且

（f）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$QX_1X_2YX_3X_4PYT$（SEQ ID NO：6）之胺基酸序列，其中：

X_1 為 N、G、Q、S、T、C、W 或 Y；

X_2 為 D、E 或 Y；且

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A，以及

X4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H、L 或 A。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括 VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：13、19 至 23 及 117 至 119。在某些具體實施例中，抗體或其抗原至結合片段包括 VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：35 及 SEQ ID NO：116。在一些具體實施例中，抗體或其抗原至結合片段包括 VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：14、24 至 33 及 120 至 188。在一些具體實施例中，抗體或其抗原至結合片段包括 VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：114、115 及 194。在某些具體實施例中，抗體或其抗原至結合片段包括 VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：15、34 及 189。在一些具體實施例中，抗體或其抗原至結合片段包括 VL CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：16 及 101 至 104。在某些具體實施例中，抗體或其抗原至結合片段包括 VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述

組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：17 及 105。在一些具體實施例中，抗體或其抗原至結合片段包括 VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：18、106 至 109、192 及 193。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 的胺基酸序列。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 6 中抗體之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 的胺基酸序列。在另一特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 的胺基酸序列。於另一具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 5 中抗體之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 的胺基酸序列。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段部分抑制 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR），其藉由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法或本文所述之方法（見以下例如章節 6.2.5.2 及 6.2.5.4）評估。在某些具體實施例中，在懸浮陣列分析中，相對於無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下 0.5nM GITRL 與濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒結合濃度為 1000ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段抑制少於 80%的 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）與濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）結合。在某些具體實施例

中，抗體或其抗原-結合片段抑制 40%至 70%、50%至 70%、50%至 80%或 40%至 80%之 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）。在特定具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）的 GITRL（例如，人類 GITRL）之量的至少 20%在分析中、在抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR），分析包括下述步驟：（a）濃度為 5pg/ml/珠粒偶合 GITR（例如，人類 GITR）至珠粒；（b）每孔中，將濃度為 40 珠粒/μl 之 GITR（例如，人類 GITR）偶合珠粒與或不與抗體培養；（c）添加經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL）至孔中以獲得最終濃度為 0.5nM 之 GITRL（例如，人類 GITRL）20 珠粒/μl 之 GITR 偶合珠粒；且（d）藉由例如懸浮陣列分析偵測結合 GITR（例如，人類 GITR）偶合珠粒的經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL）。在一些具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）的 GITRL（例如，人類 GITRL）的 20%至 60%、20%至 50%、30%至 60%或量之 30%至 50%在抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）。

[0009] 於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其抗原-結合片段，包括：

（a）重鏈可變區（VH）CDR1，其包括、由下述組

成或主要由下述組成：$X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：7）之胺基酸序列，其中

X_1為D、E或G；

X_2為A或V；且

X_3為Y或H；

（b）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$（SEQ ID NO：8）之胺基酸序列，其中

X_1為V或L；

X_2為R、K或Q；

X_3為Y或F；

X_4為D、E或G；

X_5為V或L；

X_6為T或S；

X_7為K、R或Q；且

X_8為D、E或G；

（c）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：SGTVRGFAY（SEQ ID NO：9）之胺基酸序列；

（d）輕鏈可變區（VL）CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$KSSQSLLNSX_1NQKNYLX_2$（SEQ ID NO：10）之胺基酸序列，其中

X_1為G或S；且

X_2為T或S；

（e）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述

組成：WASTRES（SEQ ID NO：11）之胺基酸序列；且

（f）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：QNX_1YSX_2PYT（SEQ ID NO：12）之胺基酸序列，其中

X_1為D或E；且

X_2為Y、F或S。

在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：13、19至23及117至119。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：35及116。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：14、24至33及120-188。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：114、115及194。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：15、34及189。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括VL CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ

ID NO：16 及 101 至 104。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括 VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：17 及 105。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括 VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：18、106 至 109、192 及 193。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 之胺基酸序列。在另一特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 的胺基酸序列。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段並未避免 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR），其藉由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法或本文所述之方法（見以下例如章節 6.2.5.2 及 6.2.5.4）評估。在某些具體實施例中，在懸浮陣列分析中，相對於無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下 0.5nM GITRL 與濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒結合濃度為 1000ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段抑制少於 80%的 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）與濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）結合。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段抑制 40%至 70%、50%至 70%、50%至 80%或 40%至 80%之 GITRL（例如，人類

GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）。在特定具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）的 GITRL（例如，人類 GITRL）之量的至少 20%在分析中、抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR），分析包括下述步驟：（a）濃度為 5pg/ml/珠粒偶合 GITR（例如，人類 GITR）至珠粒；（b）每孔中，將濃度為 40 珠粒/μl 之 GITR（例如，人類 GITR）偶合珠粒與或不與抗體培養；（c）添加經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL）至孔中以獲得最終濃度為 0.5nM 之 GITRL（例如，人類 GITRL）及 20 珠粒/μl 之 GITR 偶合珠粒；且（d）藉由例如懸浮陣列分析偵測結合 GITR（例如，人類 GITR）偶合珠粒的經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL）。在一些具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）的 GITRL（例如，人類 GITRL）的 20%至 60%、20%至 50%、30%至 60%或量之 30%至 50%在抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）。

[0010] 於一特定具體實施例中，本文提供特異性結合人類 GITR 之抗體或其片段，包括：（a）重鏈可變區（VH）CDR1，其包括 DYAMY（SEQ ID NO：13）之胺基酸序列；（b）VH CDR2，其包括 VIRTYSGDVTYNQKFKD（SEQ ID NO：14）之胺基酸序列；（c）VH CDR3，其包括 SGTVRGFAY（SEQ ID

NO：15）之胺基酸序列；（d）輕鏈可變區（VL）CDR1，其包括 KSSQSLLNSGNQKNYLT（SEQ ID NO：16）之胺基酸序列；（e）VL CDR2，其包括 WASTRES（SEQ ID NO：17）之胺基酸序列；且（f）VL CDR3，其包括 QNDYSYPYT（SEQ ID NO：18）之胺基酸序列。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合人類 GITR 之抗體或其片段，其包括表 1 及表 2 中抗體 22 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段部分抑制 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR），此藉由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法或本文所述之方法（見以下例如章節 6.2.5.2 及 6.2.5.4）評估。在某些具體實施例中，在懸浮陣列分析中，相對於無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）與濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）結合濃度為 1000ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段抑制少於 80%的濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段抑制 50%至 70%之人類 GITRL 結合人類 GITR。在特定具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）的 GITRL（例如，人類 GITRL）之量的至少 20%在分析中、抗體或其抗原-結合片段存在下結合

GITR（例如，人類 GITR），分析包括下述步驟：（a）濃度為 5pg/ml/珠粒偶合 GITR（例如，人類 GITR）至珠粒；（b）每孔中，將濃度為 40 珠粒/μl 之 GITR（例如，人類 GITR）偶合珠粒與或不與抗體培養；（c）添加經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL）至孔中以獲得最終濃度為 0.5nM 之 GITRL（例如，人類 GITRL）及 20 珠粒/μl 之 GITR 偶合珠粒；且（d）藉由例如懸浮陣列分析偵測結合 GITR（例如，人類 GITR）偶合珠粒的經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL）。在一些具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）的 GITRL（例如，人類 GITRL）的 20%至 60%、20%至 50%、30%至 60%或 30%至 50%之量在抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）。在一些具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合人類 GITR 的人類 GITRL 的 30%至 50%之量在抗體或其抗原-結合片段存在下結合人類 GITR。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段為促效性。

[0011] 在某些具體實施例中，本文提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括重鏈可變區序列，其包括 SEQ ID NO：203 之重鏈可變區序列的框架區之一、二、三或四。在一些具體實施例中，本文提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括重鏈可變區序列的框架區之一、二、三或四，其為與選自下列所組成群組之重鏈可變區序列的框架區之一、

二、三或四至少 75%、80%、85%、90%、95%或 100%相同：SEQ ID NO：201、SEQ ID NO：206 及 SEQ ID NO：215 至 389。於另一具體實施例中，本文提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括具有人類衍生之框架區的重鏈可變區。於另一具體實施例中，本文提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其抗原-結合片段包括重鏈可變框架區，其為或衍生自由人類基因編碼之胺基酸序列，其中胺基酸序列選自下列所組成群組：IGHV1-2*02（SEQ ID NO：601）、IGHV1-3*01（SEQ ID NO：602）、IGHV1-46*01（SEQ ID NO：603）、IGHV1-18*01（SEQ ID NO：604）、IGHV1-69*01（SEQ ID NO：605）及 IGHV7-4-1*02（SEQ ID NO：606）。在特定具體實施例中，衍生自該胺基酸序列之重鏈可變框架區由該胺基酸序列組成，其具有達 10 個胺基酸取代、缺失及/或插入，較佳地達 10 個胺基酸取代。於一特別具體實施例中，衍生自該胺基酸序列之重鏈可變框架區由該胺基酸序列組成，其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸殘基取代對應非人類重鏈可變框架區類似位置中發現之胺基酸。於一特定具體實施例中，本文提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括重鏈可變框架區，其為衍生自胺基酸序列 SEQ ID NO：601，其中胺基酸序列 SEQ ID NO：601 之至少一、二、三、四或五（在某些具體實施例中達 10）胺基酸經在對應非人類重鏈可變框架區類似位置中所

發現之胺基酸取代。在某些具體實施例中，該胺基酸取代是在選自下列所組成群組之胺基酸位置：24、48、67、71、73 及 94，其中依據 Kabat 編號標誌各組員之胺基酸位置。在特定具體實施例中，該胺基酸取代選自下列所組成群組：24G、48I、67A、71V、73K 及 94K，其中依據 Kabat 編號標誌各組員之該胺基酸位置。

[0012] 於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括重鏈可變區序列，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、206 及 SEQ ID NO：215 至 389。於一特定具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括重鏈可變區序列，其包括 SEQ ID NO：203 之胺基酸序列。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括重鏈可變區序列，其包括 SEQ ID NO：206 之胺基酸序列。

[0013] 於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括重鏈序列，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：553、554 及 567 至 570。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括重鏈序列，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：581 及 582。

[0014] 於另一具體實施例中，本文提供之特異性結

合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括輕鏈可變區序列，其包括 SEQ ID NO：204 或 SEQ ID NO：205 之輕鏈可變區序列的一、二、三或四框架區。於另一具體實施例中，本文提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括輕鏈可變區序列的一、二、三或四框架區，其為與選自下列所組成群組之輕鏈可變區序列的一、二、三或四框架區至少 75%、80%、85%、90%、95%或 100%相同：SEQ ID NO：202、SEQ ID NO：207、SEQ ID NO：208 及 SEQ ID NO：400 至 518。於另一具體實施例中，本文提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括輕鏈可變區序列的一、二、三或四框架區，其為與 SEQ ID NO：519 之輕鏈可變區序列的一、二、三或四框架區至少 75%、80%、85%、90%、95%或 100%相同。於另一具體實施例中，本文提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括具有人類衍生之框架區的輕鏈可變序列。於另一具體實施例中，本文提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括輕鏈可變框架區，其為或衍生自由人類基因編碼之胺基酸序列，其中胺基酸序列選自下列所組成群組：IGKV4-1*01（SEQ ID NO：607）及 IGKV3-7*02（SEQ ID NO：608）。在特定具體實施例中，衍生自該胺基酸序列之輕鏈可變框架區由該胺基酸序列組成，但存在達 10 胺基酸取代、缺失及/或插入，較佳地達 10 胺基酸取代。於一特別具體實施例中，衍生自該

胺基酸序列之輕鏈可變框架區由下述組成：具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 胺基酸殘基經在對應非人類輕鏈可變框架區類似位置中所發現之胺基酸取代之該胺基酸序列。於另一具體實施例中，本文提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括輕鏈可變框架區，其為或衍生自胺基酸序列 SEQ ID NO：607 或 SEQ ID NO：608，其中胺基酸序列 SEQ ID NO：607 或 SEQ ID NO：608 至少一、二、三、四或五（在某些具體實施例中達 10）胺基酸經在對應非人類輕鏈可變框架區類似位置中所發現之胺基酸取代。在某些具體實施例中，該胺基酸取代為在胺基酸位置 87，其中依據 Kabat 編號標誌該胺基酸位置。在特定具體實施例中，該胺基酸取代為 87H 之胺基酸取代，其中依據 Kabat 編號標誌該胺基酸位置。

[0015] 於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括輕鏈可變區序列，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：202、SEQ ID NO：207、SEQ ID NO：208 及 SEQ ID NO：400 至 518。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括輕鏈可變區序列，其包括 SEQ ID NO：519 之胺基酸序列。於一特定具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括輕鏈可變區序列，其包括 SEQ ID NO：204 或 SEQ ID NO：

205 之胺基酸序列。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括輕鏈可變區序列，其包括 SEQ ID NO：207 之胺基酸序列。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括輕鏈可變區序列，其包括 SEQ ID NO：208 之胺基酸序列。

[0016] 於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括輕鏈序列，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：：SEQ ID NO：555、556 及 571 至 576。

[0017] 於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其包括圖 23 之表或圖 24A 至 24C 中任一的抗體之胺基酸序列。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其包括表 17 中抗體的胺基酸序列。於一特定具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括（a）重鏈可變區，其包括 SEQ ID NO：206 之胺基酸序列；且（b）輕鏈可變區，其包括 SEQ ID NO：207 之胺基酸序列。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括（a）重鏈可變區，其包括 SEQ ID NO：206 之胺基酸序列；且（b）輕鏈可變區，其包括 SEQ ID NO：208 之胺

基酸序列。

[0018] 於一特定具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括重鏈可變區（VH），其包括 VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3 及衍生自人類免疫球蛋白之框架區，其中 VH CDR1 包括、由下述組成或主要由下述組成：DYAMY（SEQ ID NO：13）之胺基酸序列，VH CDR2 包括、由下述組成或主要由下述組成：VIRTYSGDVTYNQKFKD（SEQ ID NO：14）之胺基酸序列且 VH CDR3 包括、由下述組成或主要由下述組成：SGTVRGFAY（SEQ ID NO：15）之胺基酸序列。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括輕鏈可變區（VL），其包括 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3 及衍生自人類免疫球蛋白之框架區，其中 VL CDR1 包括、由下述組成或主要由下述組成：KSSQSLLNSGNQKNYLT（SEQ ID NO：16）之胺基酸序列，VL CDR2 包括、由下述組成或主要由下述組成：WASTRES（SEQ ID NO：17）之胺基酸序列且 VL CDR3 包括、由下述組成或主要由下述組成：QNDYSYPYT（SEQ ID NO：18）之胺基酸序列。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括包含選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389 的重鏈可變區（VH）。於另一具體實施例中，本文提供特異性結

合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括輕鏈可變區（VL），其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：202、204、205、207、208 及 400 至 518。於另一具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括輕鏈可變區（VL），其包括 SEQ ID NO：519 之胺基酸序列。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段部分抑制 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR），其由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法或本文所述之方法（見以下例如章節 6.2.5.2 及 6.2.5.4）所評估。在某些具體實施例中，在懸浮陣列分析中，相對於無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下 0.5nM GITRL 與濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒結合濃度為 1000ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段抑制少於 80%的 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）與濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）結合。在特定具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）的 GITRL（例如，人類 GITRL）之量的至少 20%在分析中、抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR），該分析包括下述步驟：（a）濃度為 5pg/ml/珠粒偶合 GITR（例如，人類 GITR）至珠粒；（b）每孔中，將濃度為 40 珠粒/μl 之 GITR（例如，人類 GITR）偶合珠粒與或不與抗體培養；（c）添加

經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL）至孔中以獲得最終濃度為 0.5nM 之 GITRL（例如，人類 GITRL）及 20 珠粒/μl 之 GITR 偶合珠粒；且（d）藉由例如懸浮陣列分析偵測結合 GITR（例如，人類 GITR）偶合珠粒的經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL）。在一些具體實施例中，在無抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）的 GITRL（例如，人類 GITRL）的 20%至 60%、20%至 50%、30%至 60%或 30%至 50%之量在抗體或其抗原-結合片段存在下結合 GITR（例如，人類 GITR）。

[0019] 於一特定具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括重鏈可變區（VH）及輕鏈可變區（VL），其中 VH 及 VL 包括圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一之抗體之胺基酸序列。於一特定具體實施例中，本文提供特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其包括重鏈可變區（VH）及輕鏈可變區（VL），其中 VH 及 VL 包括表 17 中抗體之胺基酸序列。

[0020] 在某些具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括重及/或輕鏈恆定區。在一些具體實施例中，重鏈恆定區選自由下列所組成之人類免疫球蛋白群組：IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1 及 IgA_2。在某些具體實施例中，輕鏈恆定區選自由下列所組成之人類免疫球蛋白群組：IgGκ 及 IgGλ。於一

特定具體實施例中，IgG_1 為非岩藻糖基化 IgG_1。在另一特定具體實施例中，抗體為包括 N297A 或 N297Q 突變之 IgG_1。在另一特定具體實施例中，抗體為包括 S228P 突變之 IgG_4。在另一特定具體實施例中，抗體為包括 C127S 突變之 IgG2。在某些具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括重鏈恆定區，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：557 至 562。在某些具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括重鏈恆定區，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：583 及 584。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括重鏈恆定區，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：具有在胺基酸位置 180 之 N 取代為 A 或 Q 之胺基酸取代的 SEQ ID NO：557 至 560。在某些具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括輕鏈恆定區，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：588 至 591。在某些具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括輕鏈恆定區，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：563 至 566。

[0021] 於一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含選自下列所組成群組：SEQ ID NO：553、554 及 567 至

570 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含選自下列所組成群組：SEQ ID NO：555、556 及 571 至 576 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：553 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：556 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：554 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：556 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：581 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：556 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：582 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：556 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：553 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：555 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：554 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：555 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異

性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：567 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：573 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：567 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：576 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：554 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：576 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：581 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：576 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：582 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含 SEQ ID NO：576 之胺基酸序列的輕鏈。

[0022] 在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：553 之胺基酸序列的重鏈，其具有在胺基酸位置 298 之 N 取代為 A 或 Q 的胺基酸取代；且（b）包含選自下列所組成群組：SEQ ID NO：555、556 及 571 至 576 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體

包括（a）包含 SEQ ID NO：553 之胺基酸序列的重鏈，其具有在胺基酸位置 298 之 N 取代為 A 或 Q 的胺基酸取代；且（b）包括 SEQ ID NO：556 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包括 SEQ ID NO：553 之胺基酸序列的重鏈，其具有在胺基酸位置 298 之 N 取代為 A 或 Q 的胺基酸取代；且（b）包括 SEQ ID NO：555 之胺基酸序列的輕鏈。

[0023] 於另一具體實施例中，本文所提供為抗體或其片段如本文所述之抗體結合 GITR（例如，人類 GITR）的相同表位。於另一具體實施例中，本文所提供為特異性結合下述之各者的經單離之抗體：i）人類 GITR，其中人類 GITR 包括 SEQ ID NO：701 之殘基 26 至 241 及 ii）馬來猴（cynomolgus）GITR 之變體，其包括 SEQ ID NO：699 之殘基 26 至 234，其中抗體並未特異性結合包括 SEQ ID NO：704 之殘基 26 至 234 的馬來猴 GITR。於另一具體實施例中，本文所提供為特異性結合下述之各者的經單離之抗體：i）人類 GITR，其中人類 GITR 包括 SEQ ID NO：701 之殘基 26 至 241 及 ii）馬來猴 GITR 之變體，其包括 SEQ ID NO：699 之殘基 26 至 234，其中抗體並未呈現實質上結合包括 SEQ ID NO：704 之殘基 26 至 234 的馬來猴 GITR。於另一具體實施例中，本文所提供為特異性結合人類 GITR 的經單離之抗體，其中人類 GITR 包括 SEQ ID NO：701 之殘基 26 至 241，其中相對於抗體及

人類 GITR 之間的結合，抗體與變體 GITR 之間的結合為實質上經弱化，且其中除了選自下列所組成群組之胺基酸取代：D60A 及 G63A 以外，變體 GITR 包括 SEQ ID NO：701 之殘基 26 至 241。於一具體實施例中，取代為 D60A。於另一具體實施例中，取代為 G63A。於另一具體實施例中，本文所提供為特異性結合人類 GITR 的經單離之抗體，其中人類 GITR 包括 SEQ ID NO：701 之殘基 26 至 241，且其中抗體結合包括 SEQ ID NO：701 之殘基 60 至 63 之表位。於另一具體實施例中，本文所提供為特異性結合人類 GITR 的經單離之抗體，其中人類 GITR 包括 SEQ ID NO：701 之殘基 26 至 241，且其中抗體結合 SEQ ID NO：701 之殘基 60 至 63 所列之該胺基酸序列中至少一殘基。於一具體實施例中，抗體結合選自下列所組成群組：SEQ ID NO：701 之殘基 60、62 及 63 之至少一殘基。於一具體實施例中，抗體結合選自下列所組成群組：SEQ ID NO：701 之殘基 62 及 63 之至少一殘基。於一具體實施例中，抗體活化或增強人類 GITR 活性。於另一具體實施例中，本文所提供為特異性結合人類 GITR 之經單離之抗體，其中人類 GITR 包括 SEQ ID NO：701 之殘基 26 至 241，且其中抗體結合人類 GITR 表位，其包括 SEQ ID NO：701 的殘基 60 或 63 至少一者。在另一具體實施例中，本文所提供為特異性結合人類 GITR 的經單離之抗體，其中相較於結合人類 GITR，抗體呈現與人類 GITR 相同但存在 D60A 或 G63A 胺基酸取代之蛋白質降低之結

合或不結合。於一具體實施例中，該抗體誘導、活化或增強人類 GITR 活性。於另一具體實施例中，本文所提供為抗體或其抗原-結合片段，其與本文所述之抗體或其抗原-結合片段競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）。於一特定具體實施例中，本文所提供為抗體或其抗原-結合片段，其與本文所述之抗體或其抗原-結合片段競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）的程度同本文所述之抗體或其抗原-結合片段自體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）。於另一具體實施例中，本文提供為第一抗體或其抗原-結合片段，其與本文所述之抗體或其抗原-結合片段競爭結合 GITR（例如，人類 GITR），其中第一抗體或其抗原-結合片段在分析中競爭結合，該分析包括下述步驟：（a）以呈未經標幟之形式的第一抗體或其抗原-結合片段在容器中培養 GITR 轉染之細胞；（b）添加呈經標幟之形式的本文所述之抗體或其抗原-結合片段至容器中的細胞且培養容器中的細胞；且（c）偵測呈經標幟之形式的本文所述之抗體或其抗原-結合片段結合細胞。於另一具體實施例中，本文所提供為第一抗體或其抗原-結合片段與本文所述之抗體或其抗原-結合片段競爭結合 GITR（例如，人類 GITR），其中競爭呈現為 降低第一抗體或其抗原-結合片段結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 80%（例如 85%、90%、95%或 98%或 80%與 85%之間、80%與 90%之間、85%與 90%之間或 85%與 95%之間）。

[0024] 在某些具體實施例中，本文提供之特異性結

合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段活化、誘導或增強 GITR 之活性（例如，人類 GITR）。在特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體為擬人化抗體、鼠科抗體或嵌合抗體。在某些具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體以 K_D 範圍為約 0.5 nM 至 5 nM 結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括可偵測標籤。在特定具體實施例中，本文所提供抗體經單離。

[0025] 在某些具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或片段在獨立於 TCR 觸發之細胞中而誘導、活化或增強人類 GITR 之活性。在特定具體實施例中，細胞為 T 細胞。在特定具體實施例中，細胞不為 T 細胞。在特定具體實施例中，細胞選自下列所組成群組：B 細胞、漿細胞、記憶細胞、自然殺手細胞、顆粒球、嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球、肥胖細胞、單核球、樹狀細胞、漿細胞樣樹狀細胞、NKT 細胞及巨噬細胞。在特定具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體獨立於 TCR 觸發而誘導、活化或增強 NF-κB 之活性。在某些具體實施例中，NF-κB 之活性可於例如分析中評估，分析包括下述步驟：（a）在無抗 CD3 抗體之存在下，培養表現 NF-κB-螢光素酶報告子構築體（例如 GloResponse NF-κB-luc2P 構

築體）及 GITR（例如，人類 GITR）之 T 細胞（例如 Jurkat 細胞）與本文所述之抗體或同型控制組抗體，抗體濃度為例如 12.5、10、5、2.5、1.25 或 0.625 μg/ml；且（b）使用例如 EnVision 多標籤讀取器 2100，在例如 2、5、6、8 或 18 小時培養之後讀取螢光素酶訊號，其中相對於同型控制組抗體之正螢光素酶訊號顯示 NF-κB 之活性。於一特別具體實施例中，在 5 小時培養之後讀取螢光素酶訊號。

[0026] 在某些具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或片段增加多功能性（IFNγ+ TNFα+）T 細胞之百分比。在特定具體實施例中，多功能性（IFNγ+ TNFα+）T 細胞之百分比的增加可於例如分析中評估，該分析包括下述步驟：（a）以各種次優濃度（例如 0.3-5 μg/ml）培養，例如，人類 PBMC 與例如抗 CD3 抗體；且例如如 5 μg/ml 之本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或同型控制組抗體，在 37°C 及 5% CO_2 達例如 3 至 4 天；（b）以例如布雷非德菌素 A（Brefeldin A）在 37°C 及 5% CO_2 處理細胞達例如 6 小時；（c）使用例如抗 CD3 抗體、抗 CD4 抗體及抗 CD8α 抗體染細胞表面；（d）使用例如抗 IFNγ 抗體及抗 TNFα 抗體細胞內染；且（e）測定相對於同型控制組抗體，多功能性（IFNγ+ TNFα+）T 細胞之百分比。在特定具體實施例中，多功能性（IFNγ+ TNFα+）T 細胞選自下列所組成群組：多功能性（IFNγ+ TNFα+）CD4+T

細胞及多功能性（IFNγ+ TNFα+）CD8+T細胞。

[0027] 在特定具體實施例中，本文所述免疫特異性結合GITR（例如，人類GITR）之抗體當結合經活化之調控性T細胞時，結合選自CD16、CD32A及CD64所組成群組之活化的Fcγ受體的程度大於（例如1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍）當結合經活化之效應子T細胞時，抗體結合選自CD16、CD32A及CD64所組成群組之活化的Fcγ受體的程度，此由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如Fcγ受體IIIA（CD16）報告子分析或如以下實施例中所述）評估。在特定具體實施例中，活化的Fcγ受體表現在選自下列所組成群組之細胞：骨髓衍生之效應子細胞及淋巴球衍生之效應子細胞。於一特別具體實施例中，活化的Fcγ受體為CD16。

[0028] 在特定具體實施例中，本文所述免疫特異性結合GITR（例如，人類GITR）之抗體當結合經活化之調控性T細胞時，導致選自下列所組成群組之活化的Fcγ受體：CD16、CD32A及CD64比當結合經活化之效應子T細胞時，抗體導致選自下列所組成群組之活化的Fcγ受體：CD16、CD32A及CD64的活化為較強之活化。於特別具體實施例中，當本文所述免疫特異性結合GITR（例如，人類GITR）之抗體結合經活化之調控性T細胞時，

活化的 Fcγ 受體之活化為至少約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍強於當本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體結合經活化之效應子 T 細胞時，活化的 Fcγ 受體之活化，此由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如 Fcγ 受體 IIIA（CD16）報告子分析或如以下實施例中所述）評估。在特定具體實施例中，活化的 Fcγ 受體表現在選自下列所組成群組之細胞：骨髓衍生之效應子細胞及淋巴球衍生之效應子細胞。於一特別具體實施例中，活化的 Fcγ 受體為 CD16。

[0029] 在某些具體實施例中，相對於無本文所述之抗體，在活化之 T 細胞中 OX40 及/或 PD-1 之表面表現，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或片段增加在活化之 T 細胞中 OX40 及/或 PD-1 之表面表現至少約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、200 倍、300 倍、400 倍、500 倍、600 倍、700 倍、800 倍、900 倍或 1000 倍，其由本文所述之方法及/或 發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法評估。

[0030] 於另一具體實施例中，本文提供核酸分子，其編碼本文所述之抗體重鏈可變區及/或輕鏈可變區，或輕鏈及/或重鏈。於一特定具體實施例中，核酸分子編碼重鏈可變區，其包括 SEQ ID NO：209 之核酸序列。在另一特定具體實施例中，核酸分子編碼輕鏈可變區，其包括 SEQ ID NO：210 或 SEQ ID NO：211 之核酸序列。在特定具體實施例中，核酸分子經單離。在某些具體實施例中，載體（例如經單離之載體）包括核酸分子，其編碼本文所述之抗體重鏈可變區及/或輕鏈可變區，或輕鏈及/或重鏈。在某些具體實施例中，宿主細胞包括核酸分子或載體。宿主細胞的例子包括組織培養中的大腸桿菌（E. coli）、假單孢菌屬（Pseudomonas）、芽孢桿菌屬（Bacillus）、鏈絲菌屬（Streptomyces）、酵母菌、CHO、YB/20、NS0、PER-C6、HEK-293T、NIH-3T3、HeLa、BHK、Hep G2、SP2/0、R1.1、B-W、L-M、COS 1、COS 7、BSC1、BSC40、BMT10 細胞、植物細胞、昆蟲細胞及人類細胞。於一特定具體實施例中，本文提供生產特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）抗體或其抗原-結合片段之方法，其包括培養宿主細胞，使得表現核酸分子並生產抗體。

[0031] 於另一具體實施例中，本文提供增強 T 細胞之共刺激之方法，其包括活體外培養 T 細胞，其已經受 T 細胞受體（TCR）複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA），或 TCR

複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體及抗 CD28 抗體）、受本文所述之抗體或其抗原-結合片段刺激。於另一具體實施例中，本文提供活化 T 細胞方法，其包括活體外培養 T 細胞與本文所述之抗體或其抗原-結合片段。在一些具體實施例中，方法進一步包括在與抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養之前、與抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養同時或在與抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養之後，活體外培養 T 細胞與 TCR 複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA），或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體及抗 CD28 抗體）。在一些具體實施例中，T 細胞從個體單離。在某些具體實施例中，經刺激及/或經活化之 T 細胞注入個體中。在一些具體實施例中，經注入至個體中的 T 細胞為自體或同種異體。於一特定具體實施例中，個體為人類。於另一具體實施例中，本文提供個體中較擴張 T 調控性細胞優先擴張效應子 T 細胞之方法，其包括投予至個體有效量之本文所述之抗體或其抗原-結合片段。於一特定具體實施例中，個體為人類。

[0032] 於另一具體實施例中，本文提供增強 T 細胞（例如 $CD4^+$及/或 $CD8^+$T 細胞）及/或 T 細胞效應子功能之擴張的方法，其包括活體外培養 T 細胞與本文所述之抗體或其抗原-結合片段。在一些具體實施例中，方法進一步包括在培養細胞與抗體或其抗原-結合片段之前、與培養細胞與抗體或其抗原-結合片段同時或在培養細胞與抗

體或其抗原-結合片段之後，培養 T 細胞與 T 細胞受體（TCR）複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA），或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體及抗 CD28 抗體）。在某些具體實施例中，T 細胞自個體單離。在一些具體實施例中，方法進一步包括在其擴張及/或在其效應子功能增強之後注入 T 細胞至個體。在某些具體實施例中，注入至個體的 T 細胞為自體或同種異體。於一特定具體實施例中，個體為人類。

[0033] 於另一具體實施例中，本文提供增強 $CD8^+$T 細胞之擴張的方法，其包括活體外培養 T 細胞與本文所述之抗體或其抗原-結合片段。在一些具體實施例中，方法進一步包括在培養 T 細胞與抗體或其抗原-結合片段之前、與培養 T 細胞與抗體或其抗原-結合片段同時或在培養 T 細胞與抗體或其抗原-結合片段之後，培養 T 細胞與 T 細胞受體（TCR）複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA），或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）。在某些具體實施例中，T 細胞自個體單離。在一些具體實施例中，方法進一步包括在其擴張及/或在其效應子功能增強之後注入 T 細胞至個體。在某些具體實施例中，注入至個體的 T 細胞為自體或同種異體。於一特定具體實施例中，個體為人類。

[0034] 於另一具體實施例中，本文提供增強 $CD4^+$T

細胞之擴張的方法，其包括活體外培養 T 細胞與本文所述之抗體或其抗原-結合片段。在一些具體實施例中，方法進一步包括在培養 T 細胞與抗體或其抗原-結合片段之前、與培養 T 細胞與抗體或其抗原-結合片段同時或在培養 T 細胞與抗體或其抗原-結合片段之後，培養 T 細胞與 T 細胞受體（TCR）複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA），或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）。在某些具體實施例中，T 細胞自個體單離。在一些具體實施例中，方法進一步包括在其擴張及/或在其效應子功能增強之後注入 T 細胞至個體。在某些具體實施例中，注入至個體的 T 細胞為自體或同種異體。於一特定具體實施例中，個體為人類。

[0035] 於另一具體實施例中，本文提供活化 GITR 或活化 NF-κB 之方法，其包括活體外培養 T 細胞（其尚未經 T 細胞受體（TCR）複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA），或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激）與本文所述之抗體或其抗原-結合片段。在一些具體實施例中，T 細胞自個體單離。在某些具體實施例中，將經活化之 T 細胞注入至個體。在一些具體實施例中，注入至個體的 T 細胞為自體或同種異體。於一特定具體實施例中，個體為人類。

[0036] 於另一具體實施例中，本文提供獨立於 TCR

觸發而活化 T 細胞之方法，其包括接觸 T 細胞與本文所述之抗體或其抗原-結合片段。

[0037] 於另一具體實施例中，本文提供獨立於 TCR 觸發而誘導、活化或增強 NF-κB 之活性之方法，其包括接觸 T 細胞與本文所述之抗體或其抗原-結合片段。

[0038] 於另一具體實施例中，本文提供增加多功能性（IFNγ+ TNFα+）T 細胞之百分比之方法，其包括接觸 T 細胞與本文所述之抗體或其抗原-結合片段。

[0039] 於另一具體實施例中，本文提供增加在活化之 T 細胞中 OX40 及/或 PD-1 之表面表現之方法，其包括接觸 T 細胞與本文所述之抗體或其抗原-結合片段。

[0040] 於另一具體實施例中，本文提供醫藥組成物，其包括本文所述之抗體或其抗原-結合片段、核酸分子、載體或宿主細胞與醫藥上可接受之載劑。醫藥組成物可用於調節免疫反應及/或治療及/或預防疾病，諸如癌症或感染性疾病。於一特定具體實施例中，本文提供調節個體中免疫反應之方法，其包括投予至個體有效量之本文所述醫藥組成物。於一特別具體實施例中，免疫反應經增強或誘導。於另一具體實施例中，本文提供增強個體中 T 細胞之擴張及/或 T 細胞效應子功能的方法，其包括投予至個體有效量之本文所述的醫藥組成物。於另一具體實施例中，本文提供增強個體中 CD8+T 細胞之擴張的方法，其包括投予至個體有效量之本文所述的醫藥組成物。在一些具體實施例中，揭露提供本文所述之抗體的用途，其用於

製造治療癌症之藥物。在某些具體實施例中，揭露提供用於治療癌症之本文所述之抗體。在某些具體實施例中，揭露提供本文所述之醫藥組成物的用途，其用於製造治療癌症之藥物。在某些具體實施例中，揭露提供用於治療癌症的本文所述之醫藥組成物。於另一特定具體實施例中，本文提供治療個體中癌症之方法，其包括投予至個體有效量之本文所述醫藥組成物。在某些具體實施例中，治療癌症的方法進一步包括投予抗癌劑至個體。可與本文所述的醫藥組成物組合投予至個體之抗癌劑的例子於以下章節 5.4（例如章節 5.4.1 及 5.4.1.1）所述。於一特定具體實施例中，抗癌劑為疫苗。於一特別具體實施例中，疫苗包括熱休克蛋白質胜肽複合物（HSPPC），其中 HSPPC 包括與一或多抗原性胜肽（例如腫瘤相關抗原性胜肽）複合之熱休克蛋白質（例如 gp96 蛋白質）。在某些具體實施例中，所治療之癌症為鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胃腸道癌、何杰金氏淋巴瘤或非何杰金氏淋巴瘤、胰腺癌、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、骨髓瘤、唾液腺癌、腎臟癌、基底細胞癌、黑色素瘤、前列腺癌、外陰癌（vulval cancer）、甲狀腺癌、睾丸癌、食道癌或一類頭或頸癌。在某些具體實施例中，所治療之癌症為結締組織增生性黑素瘤、炎性乳癌、胸腺瘤、直腸癌、肛門癌或手術可治療或非手術可治療之腦幹神經膠質瘤。於一特定具體實施例中，所治療之個體為人

類。

[0041] 於另一具體實施例中，本文提供個體中獨立於 TCR 觸發而活化 T 細胞的方法，其包括投予至個體有效量之本文所述醫藥組成物。

[0042] 於另一具體實施例中，本文提供個體中獨立於 TCR 觸發而誘導、活化或增強 NF-κB 之活性的方法，其包括投予至個體有效量之本文所述醫藥組成物。

[0043] 於另一具體實施例中，本文提供增加個體中多功能性（IFNγ+ TNFα+）T 細胞之百分比的方法，其包括投予至個體有效量之本文所述醫藥組成物。

[0044] 於另一具體實施例中，本文提供增加個體活化之 T 細胞中 OX40 及/或 PD-1 之表面表現的方法，其包括投予至個體有效量之本文所述醫藥組成物。

[0045] 本文所述之抗體可與 IDO 抑制劑組合使用治療癌症。於一具體實施例中，本文提供治療個體中癌症之方法，其包括投予至個體有效量之本文所述醫藥組成物，其中方法進一步包括投予至個體吲哚胺-2,3-二氧酶（IDO）之抑制劑。本文所述用於治療癌症之 IDO 抑制劑以醫藥組成物之固體劑型諸如錠劑、丸劑或囊劑存在，其中醫藥組成物包括 IDO 抑制劑及醫藥上可接受之賦形劑。因此，本文所述之抗體及本文所述之 IDO 抑制劑可呈分開的劑型分別、依序或同時投予。於一具體實施例中，抗體腸胃外投予而 IDO 抑制劑口服投予。於特別具體實施例中，該抑制劑為選自下列所組成群組：依帕卡朵

絲坦（epacadostat）（Incyte Corporation）、F001287（Flexus Biosciences）、印朵目德（indoximod）（NewLink Genetics）及 NLG919（NewLink Genetics）。依帕卡朵絲坦（epacadostat）已被描述於 PCT 公開案第 WO 2010/005958 號，為了所有目的其整體以引用方式併入本文。於一具體實施例中，抑制劑為依帕卡朵絲坦（epacadostat）。於另一具體實施例中，抑制劑為 F001287。於另一具體實施例中，抑制劑為印朵目德（indoximod）。於另一具體實施例中，抑制劑為 NLG919。

[0046] 本文所述之抗體可與查核點靶向劑組合使用治療癌症。於一具體實施例中，本文提供治療個體中癌症之方法，其包括投予至個體有效量之本文所述醫藥組成物，其中方法進一步包括投予至個體查核點靶向劑。在一些具體實施例中，查核點靶向劑選自下列所組成群組：PD-1 之拮抗劑（例如拮抗劑抗 PD-1 抗體）、PD-L1 之拮抗劑（例如拮抗劑抗 PD-L1 抗體）、PD-L2 之拮抗劑（例如拮抗劑抗 PD-L2 抗體）、CTLA-4 之拮抗劑（例如拮抗劑抗 CTLA-4 抗體）、TIM-3 之拮抗劑（例如拮抗劑抗 TIM-3 抗體）、LAG-3 之拮抗劑（例如拮抗劑抗 LAG-3 抗體）及 OX40 之促效劑（例如促效劑抗 OX40 抗體）。在一些具體實施例中，查核點靶向劑，例如 PD-1 之拮抗劑（例如拮抗劑抗 PD-1 抗體）或 OX40 之促效劑（例如促效劑抗 OX40 抗體）與抗 GITR 抗體同時投予。在一些

具體實施例中，查核點靶向劑，例如 PD-1 之拮抗劑（例如拮抗劑抗 PD-1 抗體）或 OX40 之促效劑（例如促效劑抗 OX40 抗體）在投予抗 GITR 抗體之前投予。在一些具體實施例中，查核點靶向劑，例如 PD-1 之拮抗劑（例如拮抗劑抗 PD-1 抗體）或 OX40 之促效劑（例如促效劑抗 OX40 抗體）在投予抗 GITR 抗體之後投予。

[0047] 本文所述之抗體可與抗 CD25 抗體組合使用。在一些具體實施例中，抗 CD25 抗體與抗 GITR 抗體同時投予。在一些具體實施例中，抗 CD25 抗體在抗 GITR 抗體投予之前投予。在一些具體實施例中，抗 CD25 抗體在抗 GITR 抗體投予之後投予。

[0048] 於另一具體實施例中，本文提供治療個體中癌症之方法，其包括投予拮抗劑抗 PD-1 抗體至有需要的個體（已接受抗 GITR 抗體），其中在抗 GITR 抗體相對於在投予之時個體中 PD-1 的表現，已增加個體中 PD-1 的表現之時投予 PD-1 抗體。於另一具體實施例中，本文提供治療個體中癌症之方法，其包括投予促效劑抗 OX40 抗體至有需要的個體（已接受抗 GITR 抗體），其中抗 GITR 抗體相對於在投予之時個體中 OX40 的表現，已增加個體中 OX40 的表現之時投予 OX40 抗體。在某些具體實施例中，抗 GITR 抗體誘導、活化或增強 GITR 之活性。

[0049] 於另一具體實施例中，本文提供治療個體中癌症之方法，其包括投予抗 GITR 抗體至有需要的個體，

其中抗 GITR 抗體增加個體中 PD-1 的表現（相對於在投予之時個體中 PD-1 的表現），且當 PD-1 的表現增加時，投予拮抗劑抗 PD-1 抗體至個體。於另一特定具體實施例中，本文提供治療個體中癌症之方法，其包括投予抗 GITR 抗體至有需要的個體，其中抗 GITR 抗體增加個體中 OX40 的表現（相對於在投予之時個體中 OX40 的表現），且當 OX40 的表現增加時，投予促效劑 OX40 抗體至個體。在某些具體實施例中，抗 GITR 抗體誘導、活化或增強 GITR 之活性。

[0050] 於另一具體實施例中，本文提供治療個體中癌症或病毒感染之方法，該方法包括下述步驟：（a）活體外培養 T 細胞與本文所述之抗體或其抗原-結合片段；且（b）注入 T 細胞至個體。於一特定具體實施例中，注入至個體之 T 細胞為自體或同種異體。在某些具體實施例中，T 細胞自個體單離。在一些具體實施例中，T 細胞不與 T 細胞受體（TCR）複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA），或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）培養。在某些具體實施例中，方法進一步包括在步驟（a）之前：（1）分析 T 細胞的 GITR 之細胞表面表現；且（2）若步驟（1）並未導致偵測 GITR 高於閾值，藉由培養 T 細胞與 T 細胞受體（TCR）複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA），或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗

體）誘導在 T 細胞之 GITR 之表面表現。在一些具體實施例中，方法進一步包括在步驟（a）之前、與步驟（a）同時或在步驟（a）之後，培養 T 細胞與 T 細胞受體（TCR）複合物刺激劑植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA），或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）。於一特定具體實施例中，所治療之個體為人類。

[0051] 於另一具體實施例中，本文提供治療及/或預防個體中感染性疾病之方法，其包括投予至個體有效量之本文所述的醫藥組成物。見下述章節 5.4.1.2 之感染性疾病的例子。於另一特定具體實施例中，本文提供治療個體中病毒感染之方法，其包括投予至個體有效量之本文所述醫藥組成物。在某些具體實施例中，所治療之病毒感染由人類乳突病毒（HPV）、單純皰疹或其他皰疹病毒、B 型肝炎病毒（HBV）、C 型肝炎病毒（HCV）或其他肝炎病毒、麻疹病毒、HIV 或艾司坦氏-巴爾氏病毒（Epstein Barr virus）（EBV）導致。在某些具體實施例中，治療病毒感染之方法進一步包括投予抗病毒劑至個體。於一特定具體實施例中，所治療之個體為人類。

[0052] 於另一具體實施例中，本文提供識別在無 TCR 促效劑存在下能夠誘導、活化或增強 GITR 之活性的抗 GITR 抗體之方法，其包括在無 TCR 促效劑存在下接觸表現 GITR 之細胞與抗 GITR 抗體且測量 GITR 活性，其中相較於在無抗 GITR 抗體之存在下之 GITR 活性，所增

加之 GITR 活性顯示在無 TCR 促效劑存在下抗 GITR 抗體能夠誘導、活化或增強 GITR 之活性。在某些具體實施例中，藉由測量 NF-κB 活性評估 GITR 活性。在某些具體實施例中，藉由測量 TRAF 接合子（adapter）媒介之訊號途徑的活化評估 GITR 活性，其中 TRAF 接合子選自下列所組成群組：TRAF1、TRAF2、TRAF3、TRAF4 及 TRAF5。在某些具體實施例中，藉由測量 MAPK/ERK 途徑之活化評估 GITR 活性。在某些具體實施例中，相較於在無抗 GITR 抗體之存在下之 GITR 活性，抗 GITR 抗體增加 GITR 活性至少兩倍。在某些具體實施例中，相較於在無抗 GITR 抗體之存在下之 GITR 活性，抗 GITR 抗體增加 GITR 活性兩倍至二十倍。在某些具體實施例中，相較於在無抗 GITR 抗體之存在下之 GITR 活性，抗 GITR 抗體增加 GITR 活性兩倍至十倍。在某些具體實施例中，細胞為 T 細胞。在某些具體實施例中，細胞不為 T 細胞。

[0053] 於另一具體實施例中，本文所提供為特異性結合人類 GITR 之抗 GITR 抗體，其中在無 TCR 觸發存在下，該抗體能夠誘導、活化或增強細胞中 GITR 之活性。於另一具體實施例中，本文所提供為特異性結合人類 GITR 之抗 GITR 抗體，其中在無 TCR 觸發存在下，該抗體誘導、活化或增強細胞中 NF-κB 之活性。於另一特定具體實施例中，本文提供治療癌症之方法，其包括投予至有需要的個體特異性結合人類 GITR 之抗 GITR 抗體，其中在無 TCR 觸發存在下，該抗體能夠誘導、活化或增強

GITR 及/或 NF-κB 之活性。

3.1 術語

[0054] 如本文所使用，術語“約”及“大約”，當用於修飾數值或數字範圍時，顯示 5%至 10%高於及 5%至 10%低於該值或範圍之偏差維持在所述值或範圍之意欲意思的範圍內。

[0055] 如本文所使用，若相對於測試抗體與第二抗原之間的結合，測試抗體與第一抗原之間的結合降低至少 30%、40%、50%、60%、70%或 80%，則相對於測試抗體與第二抗原之間的結合，測試抗體及第一抗原之間的結合為“實質上弱化”，例如在給定的實驗中，或使用來自多個實驗的平均值，由例如分析所評估，分析包括下述步驟：（a）在細胞（例如 1624-5 細胞）表面表現第一抗原或第二抗原；（b）在流式細胞儀分析中使用例如 2 μg/ml 之測試抗體或多株抗體染表現第一抗原或第二抗原之細胞，並記錄平均螢光強度（MFI）值，例如作為來自一個以上測量之平均，其中多株抗體辨識第一抗原與第二抗原兩者；（c）對表現第二抗原之細胞的測試抗體之 MFI 值除以對表現第二抗原之細胞的多株抗體之 MFI 值（MFI 比 $_2$）；（d）對表現第一抗原之細胞的測試抗體之 MFI 值除以對表現第一抗原之細胞的多株抗體之 MFI 值（MFI 比 $_1$）；且（e）藉由計算 100%*(1-(MFI 比 $_1$/MFI 比 $_2$))，測定結合降低之百分比。

[0056] 如本文所使用，假如當在流式細胞儀分析中測量時，抗體至抗原之平均螢光強度（MFI）值並未顯著高於同型控制組抗體對抗原之 MFI 值或在無任何抗體之存在下 MFI 值，則抗體並未呈現“實質上結合”至抗原。

[0057] 如本文所使用，術語“抗體（antibody 及 antibodies）”為本領域用語且可於本文中交替使用，並意指具有特異性結合抗原之抗原結合位置的分子。

[0058]抗體可包括，例如單株抗體、重組產生之抗體、單特異性抗體、多特異性抗體（包括雙特異性抗體）、人類抗體、擬人化抗體、嵌合抗體、免疫球蛋白、合成抗體、四聚體抗體，其包括二重鏈及二輕鏈分子、抗體輕鏈單體、抗體重鏈單體、抗體輕鏈二聚體、抗體重鏈二聚體、抗體輕鏈-抗體重鏈對、胞內抗體、異共軛（heteroconjugate）抗體、單功能域抗體、單價抗體、單鏈抗體或單鏈 Fvs（scFv）、駱駝化（camelized）抗體、親合體（affybody）、Fab 片段、$F(ab')_2$ 片段、二硫化物連接之 Fvs（sdFv）、抗遺傳型（抗 Id）抗體（包括例如抗抗 Id 抗體）及上述任一之抗原-結合片段。在某些具體實施例中，本文所述之抗體意指多株抗體群。抗體可為免疫球蛋白分子之任何種類（例如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 或 IgY）、類型（例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1 或 IgA_2）或任何次類型（例如 IgG_{2a} 或 IgG_{2b}）。在某些具體實施例中，本文所述之抗體為 IgG 抗體或其類型（例如，人類 IgG_1 或 IgG_4）或次類型。於一特定具體實

施例中，抗體為擬人化單株抗體。在另一特定具體實施例中，抗體為人類單株抗體，較佳地為免疫球蛋白。在某些具體實施例中，本文所述之抗體為 IgG_1 或 IgG_4 抗體。

[0059] 如本文所使用，術語“抗原-結合功能域”、“抗原-結合區”、“抗原-結合片段”及類似用語意指抗體分子之部分，其包括賦予抗體分子其對抗原的特異性之胺基酸殘基（例如互補性決定區（CDR））。抗原-結合區可衍生自任何動物品種，諸如嚙齒動物（例如小鼠、大鼠或倉鼠）及人類。

[0060] 如本文所使用，術語“可變區”或“可變功能域”交替使用且為本領域中常見。可變區典型指抗體之部分，一般而言，輕鏈或重鏈之部分，典型地，成熟重鏈中約胺基末端 110 至 120 胺基酸及成熟輕鏈中約 90 至 115 胺基酸，其在抗體之間序列上廣泛地不同且對其特定抗原用於特定抗體的結合及特異性。序列的可變性集中於稱為互補性決定區（CDR）的該些區，而可變功能域中較高度保留區稱為框架區（FR）。不欲受到任何特定機制或理論所限，咸信輕及重鏈之 CDR 首先負責抗體與抗原之交互作用及特異性。在某些具體實施例中，可變區為人類可變區。在某些具體實施例中，可變區包括嚙齒動物或鼠科 CDR 及人類框架區（FR）。於特別具體實施例中，可變區為靈長類（例如非人類靈長類）可變區。在某些具體實施例中，可變區包括嚙齒動物或鼠科 CDR 及靈長類（例如非人類 靈長類）框架區（FR）。

[0061] 術語“VL”及“VL 功能域”交替使用意指抗體的輕鏈可變區。

[0062] 術語“VH”及“VH 功能域”交替使用意指抗體的重鏈可變區。

[0063] 術語“Kabat 編號”及類似術語為本領域已知且意指抗體重及輕鏈可變區或其抗原-結合部分中編號胺基酸殘基的系統。在某些態樣中，抗體 CDR 可依據 Kabat 編號系統確定（見例如 Kabat EA & Wu TT（1971）Ann NY Acad Sci 190：382-391 and Kabat EA et al.,（1991）Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242）。使用 Kabat 編號系統，抗體重鏈分子中的 CDR 典型存在於胺基酸位置 31 至 35，其任意地可包括一或多個額外胺基酸在 35（在 Kabat 編號方案（Kabat numbering scheme）中指稱為 35A 及 35B）（CDR1）之後、胺基酸位置 50 至 65（CDR2）及胺基酸位置 95 至 102（CDR3）。使用 Kabat 編號系統，抗體輕鏈分子中的 CDR 典型存在於胺基酸位置 24 至 34（CDR1）、胺基酸位置 50 至 56（CDR2）及胺基酸位置 89 至 97（CDR3）。於一特定具體實施例中，本文所述之抗體的 CDR 已依據 Kabat 編號方案確定。

[0064] 如本文所使用，術語“恆定區”或“恆定功能域”可交替且在本領域中具有共同意義。恆定區為抗體部分，例如輕及/或重鏈之羧基端部分，其不是直接涉及抗體與

抗原結合但可呈現各種效應子功能，諸如與 Fc 受體之交互作用。免疫球蛋白分子之恆定區相對於免疫球蛋白可變功能域一般具有較保留胺基酸序列。

[0065] 如本文所使用，當關於抗體使用術語“重鏈”時，基於恆定功能域之胺基酸序列可意指任何不同類型，例如阿法（α）、戴爾它（δ）、艾普西龍（ε）、加馬（γ）及謬（μ），其分別產生抗體的 IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM 類型，包含 IgG 之次類型，例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3 及 IgG_4。

[0066] 如本文所使用，當關於抗體使用術語“輕鏈”時，基於恆定功能域之胺基酸序列可意指任何不同類型，例如卡帕（κ）或拉姆達（λ）。輕鏈胺基酸序列於本領域中廣知。在特定具體實施例中，輕鏈為人類輕鏈。

[0067] “結合親和性”一般指分子（例如抗體）之單一結合位置及其結合搭擋（例如抗原）之間非共價交互作用之總合強度。除非特別指出，如本文所使用，“結合親和性”指內部結合親和性，其反映出結合對（例如抗體與抗原）成員之間 1：1 交互作用。分子 X 對其搭擋 Y 之親和性可一般由解離常數（K_D）表示。親和性可以本領域中已知的許多方式測量及/或表示包括但不限於，平衡解離常數（K_D）及平衡締合常數（K_A）。自 $k_{關}/k_{開}$ 之商數計算 K_D，反之自 $k_{開}/k_{關}$ 之商數計算 K_A。$k_{開}$ 指例如抗體對抗原之締合速率常數，而 $k_{關}$ 指例如抗體對抗原之解離。$k_{開}$ 及 $k_{關}$ 可由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之技

術，諸如 BIAcore®或 KinExA 確定。

[0068] 如本文所使用，“保留性胺基酸取代”為其中胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基取代者。具有側鏈之胺基酸殘基家族已於本領域中定義。該些家族包括具鹼性側鏈之胺基酸（例如離胺酸、精胺酸、組胺酸）、酸性側鏈之胺基酸（例如天冬胺酸、麩胺酸）、不帶電極性側鏈之胺基酸（例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、色胺酸）、非極性側鏈之胺基酸（例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸）、β-分支側鏈之胺基酸（例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸）及芳香族側鏈之胺基酸（例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸）。在某些具體實施例中，在 CDR 中或抗體或其抗原-結合片段之框架區中之一或多胺基酸殘基可經具類似側鏈之胺基酸殘基取代。

[0069] 如本文所使用，“表位”為本領域中之術語且指抗體可特異性結合之抗原局部區。表位可為，例如，多胜肽之連續胺基酸（線性或連續表位）或者表位可，例如，來自多胜肽或多胜肽群之二或更多非連續區一起（構形、非線性、間斷的或非連續表位）。在某些具體實施例中，抗體結合的表位可由例如 NMR 光譜術、X 光繞射結晶學研究、ELISA 分析、與質譜術偶合之氫/氘交換（例如液相層析電噴灑質譜術）、陣列為主之寡-胜肽掃描分析及/或突變繪圖（例如位置導向突變繪圖）確定。對於

X 光結晶學，可使用本領域中已知的任一方法完成結晶化（例如 Giegé R et al.,（1994）Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50（Pt 4）：339-350；McPherson A（1990）Eur J Biochem 189：1-23；Chayen NE（1997）Structure 5：1269-1274；McPherson A（1976）J Biol Chem 251：6300-6303）。可使用廣知的 X 光繞射技術研究抗體：抗原晶體且可使用電腦軟體，諸如 X-PLOR（Yale University, 1992, distributed by Molecular Simulations, Inc.；see e.g. Meth Enzymol（1985）volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.,；U.S. 2004/0014194）及 BUSTER（Bricogne G（1993）Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49（Pt 1）：37-60；Bricogne G（1997）Meth Enzymol 276A：361-423, ed Carter CW；Roversi P et al.,（2000）Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56（Pt 10）：1316-1323）精製。突變繪圖研究可使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之任一方法完成。見例如 Champe M et al.,（1995）J Biol Chem 270：1388-1394 and Cunningham BC & Wells JA（1989）Science 244：1081-1085，描述突變技術，包含丙胺酸掃描突變技術。於一特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段之表位使用，諸如述於以下章節 6 之丙胺酸掃描突變研究確定。

[0070] 如本文所使用，術語“免疫特異性結合”、“免疫特異性辨識”、“特異性結合”及“特異性辨識”在抗體文中為類似術語且意指結合抗原（例如表位或免疫複合物）

之分子，而此結合為發明所屬技術領域中具有通常知識者所了解。例如，特異性結合抗原的分子一般以較低親和性可結合到其他胜肽或多胜肽群，其由例如免疫分析，BIAcore®，KinExA 3000 儀器（Sapidyne Instruments, Boise, ID）或其他本領域中已知之分析確定。於一特定具體實施例中，免疫特異性結合抗原之分子以為至少 2 對數、2.5 對數、3 對數、4 對數或較高於當分子結合另一抗原時之 K_A 的 K_A 結合到抗原。

[0071] 在另一特定具體實施例中，免疫特異性結合抗原的分子在類似結合條件下不與其他蛋白質交叉反應。在另一特定具體實施例中，免疫特異性結合抗原的分子不與其他非-GITR 蛋白質交叉反應。於一特定具體實施例中，本文提供為以比與另一不相關抗原較高之親和性結合 GITR 的抗體或其片段。在某些具體實施例中，本文提供為以 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%親和性或比與另一不相關抗原較高之親和性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段，其由例如放射性免疫分析、表面電漿共振或動力學排除分析所測量。於一特定具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段結合不相關非-GITR 蛋白質的程度小於抗體與 GITR 蛋白質結合之 10%、15%或 20%，其由例如放射性免疫分析所測量。

[0072] 於一特定具體實施例中，本文提供為以比與

另一種 GITR 較高之親合性結合人類 GITR 之抗體或其片段。在某些具體實施例中，本文提供為以 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%親和性或比與另一種 GITR 較高之親合性結合人類 GITR 之抗體或其片段，其由例如放射性免疫分析、表面電漿共振或動力學排除分析所測量。於一特定具體實施例中，結合人類 GITR 的本文所述之抗體或其片段將以小於抗體或其片段與人類 GITR 蛋白質結合的 10%、15%或 20%結合另一種 GITR 蛋白質，其由例如放射性免疫分析、表面電漿共振或動力學排除分析所測量。

[0073] 如本文所使用，術語“糖皮質素誘導性 TNFR 家族相關性受體”或“GITR”或“GITR 多胜肽”指 GITR 包括但不限於，天然 GITR、GITR 之異型體或 GITR 之種間 GITR 同源物。GITR 為 26 kDa 第 I 型跨膜蛋白質。GenBank™登錄號 BC152381 及 BC152386 提供例示性人類 GITR 核酸序列。Swiss-Prot 登錄號 Q9Y5U5-1（TNR18_人類；SEQ ID NO：701）及 GenBank™登錄號 NP_004186 提供例示性人類 GITR 胺基酸序列為異型體 1。此胺基酸序列為長度 241 個胺基酸，具有前 25 個胺基酸殘基編碼訊號序列。異型體 1 為第 I 型膜蛋白質。人類 GITR 例示性成熟胺基酸序列提供為 SEQ ID NO：700。相比之下，異型體 2 為人類 GITR 之分泌型且長度為大約 255 個胺基酸。Swiss-Prot 登錄號 Q9Y5U5-2 及 GenBank™登錄號 NP_683699 提供例示性人類 GITR 胺基

酸序列為異型體 2。人類 GITR 之異型體 3 長度為大約 234 個胺基酸。Swiss-Prot 登錄號 Q9Y5U5-3 及 GenBank™登錄號 NP_683700（異型體 3 前驅物）提供例示性人類 GITR 胺基酸序列為異型體 3。於一特定具體實施例中，GITR 為人類 GITR。在另一特定具體實施例中，GITR 為人類 GITR 異型體 1（SEQ ID NO：701）。在某些具體實施例中，GITR 為人類異型體 2（SEQ ID NO：702）或異型體 3（SEQ ID NO：703）。GITR 亦已知為腫瘤壞死因子受體超級家族成員 18（TNFRSF18）、活化-可誘導 TNFR 家族受體（AITR）、GITR-D 及 CD357。人類 GITR 藉由 Entrez Gene 指定為 GeneID：8784。

[0074] 來自馬來猴例示性 GITR 蛋白質之未成熟型的胺基酸序列提供為 SEQ ID NO：704。此例示性蛋白質之成熟型為 SEQ ID NO：704 之胺基酸 26 至 234。

[0075] 如本文所使用，術語“GITR 配體”及“GITRL”意指糖皮質素誘導性 TNFR 相關性蛋白質配體。GITRL 要不已知為活化-誘導性 TNF-相關配體（AITRL）及腫瘤壞死因子配體超級家族成員 18（TNFSF18）。GenBank™登錄號 AF125303 提供例示性人類 GITRL 核酸序列。GenBank™登錄號 NP_005083 及 Swiss-Prot 登錄號 Q9UNG2 提供例示性人類 GITRL 胺基酸序列。於一特別具體實施例中，GITRL 為 SEQ ID NO：716 之人類 GITRL。

[0076] 如本文所使用，術語“宿主細胞”可為任何類

型之細胞，例如初級細胞、培養細胞或來自細胞株之細胞。在特定具體實施例中，術語“宿主細胞”指以核酸分子轉染之細胞與此種細胞的子代或可能子代。此種細胞的子代可能不會與以核酸分子轉染之母細胞相同，因為例如可能在後續世代或核酸分子整合至宿主細胞基因體發生之突變或環境影響。

[0077] 如本文所使用，在投予療法至個體之文中，術語“有效量”指達到所欲預防或治療效果的療法之量。有效量的例子提供於以下章節 5.4.1.3。

[0078] 如本文所使用，術語“個體”及“患者”可交替使用。個體可為動物。在一些具體實施例中，個體為哺乳動物，諸如非靈長類（例如牛、豬、馬、貓、狗、大鼠）或靈長類（例如猴或人類），最佳地為人類。在某些具體實施例中，此術語意指非人類動物（例如非人類動物諸如豬、馬、牛、貓或狗）。在一些具體實施例中，此術語意指寵物或農場動物。在特定具體實施例中，此術語意指人類。

【圖式簡單說明】

[0079] 圖 1 為在非還原條件下顯示抗 GITR 抗體 231-32-15 相對於同型控制組之特異性的西方墨點法。對人類 GITR 重組蛋白質（HuGITR recomb 蛋白質）、小鼠 GITR 重組蛋白質（MuGITR recomb 蛋白質）、表現重組人類 GITR 之 CMS5A 細胞（CMS5A-huGITR）、野生型

CMS5A 細胞（CMS5A-wt）、來自經 $CD4^+$活化的細胞之蛋白質（經 $CD4^+$活化）及未經 $CD4^+$處理的細胞之蛋白質（未經 $CD4^+$處理），抗體被墨點。對人類 GITR、CMS5A 細胞中之重組人類 GITR 及經活化之 $CD4^+$細胞中之天然人類 GITR 見到 231-32-15 反應性。

[0080] 圖 2A 及 2B 顯示抗 GITR 抗體對商用（R&D Systems）抗 GITR mAb 之競爭性結合的 FACS 分析。在圖 2A，使用 R&D mAb 及測試抗體（抗體 1042-7、抗體 1039-45、抗體 1333-21 及抗體 32-15）測試 R&D Systems mAb 之阻擋（blocking），如圖中所示。條件'無抗體'顯示在無測試抗體之存在下 R&D Systems mAb 單獨的結合。圖 2B 顯示無使用 mAb、R&D Systems mAb 及測試抗體（抗體 1042-7、抗體 1039-45、抗體 1333-21 及抗體 32-14），抗 GITR 抗體 231-1039-45 之阻擋，如圖中所示。條件'無抗體'顯示在無測試抗體之存在下抗體 231-1039-45 單獨的結合。

[0081] 圖 3A、3B 及 3C：圖 3A 描述藉由抗體 1333-21 批次 1、1333-21 批次 2 及 R&D 抗體以各種抗體濃度染 CMS5A-GITR。圖 3B 圖解在以抗體 1042-7、32-15、1039-45、1333-21 及 R&D 抗體染活體外 PBMC CD3-CD19-GITR+及 CD4+CD25+GITR+ 細胞之螢光強度。圖 3C 提供以抗體 1333-21 與 R&D Systems 抗體之 CD3-CD19-GITR+及 CD4+CD25+GITR+ 細胞的 FACS 分析。

[0082] 圖 4 描述組合各種濃度之抗 CD3（OKT3）抗

體，對 CD4+T 細胞之抗 GITR 抗體共刺激效果評估。在頂組中，組合降低濃度之 OKT3 抗體（5μg/ml、1μg/ml、0.2μg/ml、0.04μg/ml 及 0μg/ml），對各測試抗體（PBS 控制組、R&D、1042-7、32-15、1039-45 及 1333-21）描繪% CFSE-低細胞。在底組中，組合降低濃度之 OKT3 抗體（5μg/ml、1μg/ml、0.2μg/ml、0.04μg/ml 及 0μg/ml），對各測試抗體（PBS 控制組、R&D、1042-7、32-15、1039-45 及 1333-21）描繪 IFNγ（pg/ml）之濃度。

[0083] 圖 5 顯示在抗 GITR 抗體嵌合親代 231-32-15 及 m6C8 存在下，GITRL-PE 結合 GITR。另一抗體 SK48E26，其辨識 IL-1β，用作為陰性控制組。GITRL-PE 結合之百分比在增加抗體濃度（12、37、111、333、1000、3000 及 9000ng/ml）存在下由懸浮陣列技術（Luminex® 200 系統）測量。圖 5 顯示來自進行二重複此分析四次獨立重複之結果，且標準偏差由 n=8 確定。

[0084] 圖 6 為與圖 5 所示者類似圖，其中 GITRL-PE 結合之百分比在增加抗體濃度（12、37、111、333、1000、3000 及 9000ng/ml）存在下由懸浮陣列技術（Luminex® 200 系統）測量。所測試之抗 GITR 抗體為嵌合親代 231-32-15 抗體與二個擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2。此圖顯示來自進行二重複一實驗的結果。

[0085] 圖 7 顯示在 mAb 存在下，由表面電漿共振（BIAcore® T100/200）測量之 GITR 配體結合 GITR。所

測試之抗 GITR 抗體為嵌合親代 231-32-15、擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2 及 m6C8。陰性控制組為抗 IL-1β 抗體 SK48E26。

[0086] 圖 8A 及 8B 顯示次優 CD3 刺激分析結果的 FACS 圖，以評估抗 GITR 抗體刺激對來自兩個不同棕黃層（buffy coat）之富含 $CD4^+$T 細胞之影響。圖 8A 顯示來自對刺激高應答者（棕黃層（buffy coat）6）之細胞數及 CD4T 細胞增殖的 FACS 分析，反之圖 8B 顯示低應答者（棕黃層（buffy coat）8）之 FACS 分析。對 10μg/ml 之抗 GITR 抗體（嵌合親代 231-32-15 抗體及擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2）顯示細胞增殖（CFSE；x 軸）。所使用的控制組為抗 CD3/抗 CD28 抗體單獨或無刺激。三重複進行分析。

[0087] 圖 9A 及 9B 為直方圖，顯示在次優 CD3 刺激分析中相較於抗體 m6C8，抗 GITR 擬人化變體抗體 Hum231#1 及 Hum231#2 對富含 CD4T 細胞增殖（圖 9A）及 細胞數（圖 9B）的影響。以濃度為 10μg/ml 使用抗體。末端條（純黑色填充；圖 9A 及 9B）顯示抗 CD3/抗 CD28 刺激而無添加任何抗 GITR 抗體。

[0088] 圖 10A、10B、10C 及 10D 顯示在次優 CD3 刺激分析中，對藉由投予抗 GITR 抗體分別誘導之 IFNγ、IL-6、IL-10 及 TNFα 的細胞激素產生分析。所測試之抗 GITR 抗體為嵌合親代 231-32-15 及擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2，濃度為 10μg/ml 及 5μg/ml。

[0089] 圖 11 為直方圖，顯示抗 GITR 抗體之進一步滴定及其在次優 CD3 刺激分析中對細胞增殖的影響。使用嵌合親代 231-32-15 抗體及擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2，濃度為 10μg/ml、5μg/ml 及 2.5μg/ml。

[0090] 圖 12A 及 12B 顯示抗 GITR 抗體之進一步滴定及其在次優 CD3 刺激分析中對 IFNγ產生的影響。使用嵌合親代 231-32-15 抗體及擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2，濃度為 10μg/ml、5μg/ml 及 2.5μg/ml 作為盤鍵結（圖 12A）或 20μg/ml、10μg/ml 及 5μg/ml 作為可溶性抗體（圖 12B）。

[0091] 圖 13 為一組條形圖，顯示在次優 CD3 刺激分析中，以 5 μg/ml、盤鍵結之 Hum231#2 對由 PBMC 之細胞激素分泌共刺激之結果。圖 13 所示之數據來自二位捐贈者在第 2 及第 4 天之後刺激測試。為 6 種不同細胞激素（IFNγ、IL-2、TNFα、IL-10、IL-13 及 IL-4）描繪相較於同型控制組之最大倍數誘導。誤差槓代表對各細胞激素二複製之標準偏差。各捐贈者已經在至少三種個別實驗中測試過。

[0092] 圖 14A、14B 及 14C 為細胞內細胞激素染色分析之結果，測量 IFNγ 及 TNFα 之產生（在次優 CD3 刺激下，由盤鍵結之 Hum231#2、Hum231#2w 或 pab1989（Hum231#2w 之 IgG4 對應體）誘導）。圖 14A 為一組流式細胞儀散布圖，顯示對 CD4+及 CD8+T 細胞共染 IFNγ 及 TNFα。在次優抗 CD3 抗體濃度範圍內，為

Hum231#2、Hum231#2w、pab1989 或同型控制組描繪 IFNγ+單功能性 T 細胞、TNFα+單功能性 T 細胞或 IFNγ+ TNFα+多功能性 T 細胞之百分比（圖 14B 及 14C）。在圖 14B 及 14C 中各點代表對所測試條件之二複製。誤差槓代表標準偏差。以濃度為 5 μg/ml 使用抗 GITR 抗體。圖為使用分別來自六（圖 14A 及 14B）與四（圖 14C）個不同捐贈者之 PBMC 的實驗之代表。

[0093] 圖 15A、15B 及 15C 為一組條形圖，顯示比較抗 GITR 抗體 Hum231#2 在不同交聯條件下之實驗結果。圖 15A 為條形圖，顯示使用經 5 μg/ml 盤鍵結（PB）或可溶性 Hum231#2 或同型控制組共刺激之 PBMC，對 IFNγ+ TNFα+ 多功能性 CD8+T 細胞之百分比之始自同型控制組的最大倍數誘導。誤差槓代表標準偏差。* 代表 $p < 0.05$ 而** 代表 $p < 0.005$（未成對 T-測試）。在圖 15B 及 15C 中，對盤鍵結之 Hum231#2（圖 15B）或抗 Fc 交聯之 Hum231#2（圖 15C），描繪六種不同細胞激素相較於同型控制組之最大倍數誘導。誤差槓代表來自對各細胞激素二複製之標準偏差。

[0094] 圖 16A 及 16B 顯示抗 CD3/抗 CD28 及抗 GITR 抗體對 T 作用性（T-eff）及 T 調控性細胞（Tregs）刺激的結果。圖 16A 顯示在以抗 CD3/抗 CD28 單獨或聯用抗 GITR 抗體刺激之後，經活化之 T 效應子及 T 調控性細胞表現 GITR 在其細胞表面。然而，如圖 16B 所示，以抗 GITR 抗體共刺激較 T 調控性細胞優先擴張效應子 T 細

胞。在棕黃層（buffy coat）8，10μg/ml 之抗 GITR 抗體（嵌合親代 231-32-15 抗體及擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2）顯示細胞擴張/增殖（CFSE；y 軸）。所使用之控制組為 125ng/ml 之抗 CD3/抗 CD28 抗體單獨或無刺激。

[0095] 圖 17A 及 17B 顯示由所測試之抗 GITR 抗體對 T 細胞增殖之結果。在以 31.25ng/ml 抗 CD3 抗體刺激之總 PBMC 中，圖 17A 顯示 CD4 細胞之增殖而圖 17B 顯示 CD8 細胞之增殖。以濃度為 10μg/ml 測試嵌合親代 231-32-15 抗體及擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2。

[0096] 圖 18A、18B 及 18C 為在無或有 0.3 μg/ml 之盤鍵結之抗 CD3 抗體（選殖株 SP34）存在下，顯示 GITR NF-κB-螢光素酶報告子分析結果的圖。圖 18A 為顯示在抗 CD3 抗體之存在下，在抗 GITR 抗體濃度範圍於 18 小時之後刺激下螢光素酶相對光單位（RLU）的圖。圖 18B 為在無抗 CD3 存在下，顯示在不同抗 GITR 抗體濃度於 5 小時之後刺激下抗體螢光素酶 RLU 的圖。圖 18C 為顯示在 0、2、5、6、8 及 18 小時之後刺激下螢光素酶表現（GITR Ab/同型控制組）最高比的圖。誤差槓代表來自重複的標準偏差。所測試之抗 GITR 抗體為 Hum231#2w 及 m6C8。所顯示的數據為以抗 CD3 抗體之四個實驗或無抗 CD3 抗體之二個實驗的代表。

[0097] 圖 19A 為條形圖，顯示在經活化之 nTreg、CD4+T 細胞或 CD8+T 細胞上人類 GITR 之標準化受體密

度，由流式細胞儀測量。所使用之抗 GITR 抗體為 PE-共軛之小鼠抗人類 GITR 抗體（Biolegend：621；311604/B171072）。誤差槓代表標準偏差。圖 19B 為使用 Fcγ 受體 IIIA（CD16）報告子細胞株檢驗抗 GITR 抗體 Hum231#2w 之圖。在 37°C、Hum231#2w 或同型控制組存在下，具高親和性 158 V/V 多型性過度表現 CD16A 之 Jurkat NFAT-螢光素酶報告子細胞與經活化之初級 nTreg 及 T 效應子細胞共培養 20 小時。在 20 小時後記錄相對光單位（RLU），代表 CD16A 結合。Δ RLU 代表抗 GITR 抗體之 RLU 減同型控制組之 RLU。誤差槓代表標準偏差（n=2）。所顯示的數據為使用來自三位捐贈者細胞之實驗的代表。圖 19C 為一組直方圖，顯示流式細胞儀所測量之 GITR 之表面表現。來自健康人類捐贈者（a-c，n=3）之血液或來自非小細胞肺癌患者（NSCLC）（d-f，n=3）之腫瘤組織收集樣本。細胞群被定義為 Tconv（CD3+、CD4+、CD8a-、CD25 低、FOXP3-）或 Treg（CD3+、CD4+、CD8a-、CD25 高、FOXP3+）。

[0098] 圖 20A、20B 及 20C 為使用來自非洲綠猴（AGM）之 PBMC 的實驗結果。圖 20A 為使用抗 GITR 抗體 Hum231#2 及抗 PD-1 抗體染非洲綠猴（AGM）之經活化之 CD4+及 CD8+T 細胞的一組流式細胞儀散布圖。健康 AGM PBMC 經抗 CD3 抗體（選殖株 SP34.2）或 ConA 加 IL-2（20 U/ml）活化 3 天。流式細胞儀散布圖為使用來自三個不同 AGM 之 PBMC 實驗的代表。圖 20B 及 20C 為使

用 AGM PBMC，CD3 次刺激分析之結果。圖 20B 為顯示對經 Hum231#2w 或同型控制組共刺激之細胞共染 CD8 及 IFNγ 的流式細胞儀散布圖對。在圖 20C，對不同抗 GITR 抗體濃度描繪 IFNγ+ AGM CD8+T 細胞之百分比。各點代表二孔之複製（a replicate of two wells）而誤差槓代表標準偏差。圖 20B 及 20C 所示之數據為使用來自二個 AGM 之 PBMC 實驗的代表。

[0099] 圖 21A 及 21B 為以盤鍵結之 0.8 μg/ml 的抗 CD3 抗體及 5 μg/ml 的抗 GITR 抗體 Hum231#2 刺激的 CD4+及 CD8+T 細胞上染表面 OX40 及 PD-1 的結果。圖 21A 為一組流式細胞儀散布圖及直方圖，顯示共染 OX40 及 PD-1。在圖 21B 中，各條代表經 Hum231#2（黑色條）、同型控制組（灰色條）或僅培養基（白色條）刺激之 CD4+及 CD8+T 細胞上 PD-1 及 OX40 的 MFI 值。誤差槓代表標準偏差。流式細胞儀散布圖及圖為使用來自一位捐贈者之 PBMC 實驗的代表。

[0100] 圖 22A 及 22B 顯示種系之抗體變體產生之突變庫設計。基於 IGHV1-2*02 VH 人類種系之庫中包含的不同框架及 CDR 位置示於圖 22A（分別為 SEQ ID NO 37 至 53，以出現順序）而基於 IGKV4-1*01 VL 人類種系之庫示於圖 22B（分別為 SEQ ID NO 54 至 71，以出現順序）。

[0101] 圖 23 為條列 17 種系之抗體變體及詳述其具對應 SEQ ID 號碼之重及輕鏈可變區的表。該表顯示額外

種系胺基酸之數目及與嵌合親代 231-32-15 抗體相比，變體抗體之平均相對親和性。

[0102] 圖 24A 至 C 為條列 107 種系之抗體變體及詳述其具對應 SEQ ID 號碼之重及輕鏈可變區的表。

[0103] 圖 25A 及 25B 顯示在抗 GITR 種系之抗體變體的選擇存在下，結合 GITR 之 GITRL-PE。GITRL-PE 結合之百分比由懸浮陣列技術（Luminex® 200 系統）在增加抗體濃度存在下（12、37、111、333、1000、3000 及 9000ng/ml）所測量。

[0104] 圖 26A 及 26B 顯示在來自二棕黃層（buffy coat），BC4（圖 26A）及 BC9（圖 26B）之富含 CD4 T 細胞上，與嵌合親代 231-32-15 抗體及擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2 比較，對種系之抗體變體之細胞增殖（% CFSE 低）的影響。使用 125ng/ml 之盤鍵結之抗 CD3 抗體與盤鍵結或可溶性同型控制組進行次優 CD3 刺激分析。以濃度為 10μg/ml 使用抗 GITR 抗體。

[0105] 圖 27A 及 27B 顯示在來自棕黃層（buffy coat）BC4 之富含 CD4T 細胞上，與嵌合親代 231-32-15 抗體與擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2 相比，分別對種系之抗體變體的 IFNγ 及 IL-10 之細胞激素釋放的影響。使用 125ng/ml 之盤鍵結之抗 CD3 抗體與盤鍵結或可溶性同型控制組進行次優 CD3 刺激分析。以濃度為 10μg/ml 使用抗 GITR 抗體且在培養上清液中測量細胞激素量。

[0106] 圖 28A 及 28B 顯示在來自棕黃層（buffy coat）BC9 之富含 CD4T 細胞上，與嵌合親代 231-32-15 抗體與擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2 相比，分別對種系之抗體變體的 IFNγ 及 IL-10 之細胞激素釋放的影響。使用 125ng/ml 之盤鍵結之抗 CD3 抗體與盤鍵結或可溶性同型控制組進行次優 CD3 刺激分析。以濃度為 10μg/ml 使用抗 GITR 抗體且在培養上清液中測量細胞激素量。

[0107] 圖 29A 及 29B 顯示在來自二棕黃層（buffy coat）之富含 CD4 T 細胞上，相較於嵌合親代 231-32-15 抗體與擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2，種系之抗體變體的 IFNγ 陽性 $CD4^+$ T-細胞之百分比（以細胞內染色測量）。圖 29A 顯示來自棕黃層（buffy coat）13（BC13）的結果而圖 29B 顯示來自棕黃層（buffy coat）18（BC18）的結果。

[0108] 圖 30A 至 C 為一組圖，顯示在 0.3 μg/ml 抗 CD3 抗體之存在下，GITR NF-κB-螢光素酶報告子分析之結果。此分析中所測試的抗 GITR 抗體為 Hum231#2w 及 20 個種系變體：pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、pab2159、pab2160 及 pab2161。在圖 30A 至 C，對所測試之不同抗 GITR 抗體濃度描繪在 18 小時之後刺激的螢光素酶 RLU。誤差槓代

表標準偏差。圖 30D 至 F 為一組圖，顯示在無抗 CD3 抗體之存在下，GITR NF-κB-螢光素酶報告子分析之結果。此分析中所測試之抗 GITR 抗體為 m6C8、Hum231#2w 及 20 個種系變體：pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、pab2159、pab2160 及 pab2161。在圖 30D 至 F，對所測試之對不同抗 GITR 抗體濃度描繪在 6 小時之後刺激的螢光素酶 RLU。誤差槓代表標準偏差。圖及繪圖為來自二個實驗（圖 30A 至 C）或一個實驗（圖 30D 至 F）之數據代表。

[0109] 圖 31 顯示當 GITR-bio 與嵌合親代 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2 抗體預培養時，表現嵌合親代 231-32-15 抗體之 1624-5 前驅-B 細胞結合生物素化 GITR（GITR-bio）之損失。圖 31 右手數據圖描述表現嵌合親代 231-32-15 抗體之 1624-5 前驅-B 細胞結合 GITR-bio。然而，在左手數據圖，在 GITR-bio 與嵌合親代 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2 抗體預培養之後，表現嵌合親代 231-32-15 抗體之 1624-5 細胞與 GITR-bio 有結合損失。

[0110] 圖 32 顯示由表面電漿共振（BIAcore® T100/200）測量之表位競爭分析的結果。GITR 抗原經固定化於 CM5 感應器晶片而抗 GITR 抗體以濃度為 300nM 施用。先施用嵌合親代 231-32-15 抗體，之後施用鼠科抗

體 6C8。

[0111] 圖 33A 及 33B 為使用由易錯 PCR（error prone PCR）產生之表現 GITR 變體的細胞庫的表位繪圖實驗結果。圖 33A 及 33B 所示為來自結合多株抗 GITR 抗體但不結合抗 GITR 嵌合親代 231-32-15 抗體的 GITR 變體之序列排列。

[0112] 圖 34A 及 B 為使用丙胺酸掃描之表位繪圖實驗結果。下述在人類 GITR 的位置（依據 SEQ ID NO：701 編號）分別經突變為丙胺酸：P28A、T29A、G30A、G31A、P32A、T54A、T55A、R56A、C57A、C58A、R59A、D60A、Y61A、P62A、G63A、E64A、E65A、C66A、C67A、S68A、E69A、W70A、D71A、C72A、M73A、C74A、V75A 及 Q76A。圖 34A 所示實驗中所測試的抗體包括：單株抗 GITR 抗體 Hum231#2、三個種系變體（pab1967、pab1975 及 pab1979）及 m6C8 抗體；且多株抗 GITR 抗體（AF689，R&D systems）。圖 34A 為總結 Hum231#2、三個種系變體（pab1967、pab1975 及 pab1979）與參考抗體 m6C8 結合表現人類 GITR 丙胺酸突變體之 1624-5 細胞的表。圖 34B 為一組流式細胞儀散布圖，顯示使用單株抗體 231-32-15、Hum231#2 或 m6C8 或多株抗體對表現野生型人類 GITR、D60A 突變體或 G63A 突變體之 1624-5 細胞的染色。在各圖中標誌 GITR 陽性細胞之百分比。

[0113] 圖 35A 為人類 GITR、V1M 馬來猴 GITR 及

V1M/Q62P/S63G 馬來猴 GITR 之序列排列，強調位置 62 及 63，在此處來自馬來猴 GITR（GlnSer）之二胺基酸經人類 GITR（ProGly）中對應殘基取代。圖 35B 為一組流式細胞儀散布圖，顯示使用單株抗體 231-32-15、Hum231#2 或 m6C8 或多株抗 GITR 抗體，對表現人類 GITR、V1M 馬來猴 GITR 或 V1M/Q62P/S63G 馬來猴 GITR 之 1624-5 細胞染色。

【實施方式】

[0114] 本文所提供為抗體（例如單株抗體）及其抗原-結合片段，其特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）並調節 GITR 活性。舉例來說，於一態樣中，本文所提供為抗體或其片段，其特異性結合 GITR 且增強、誘導或增加一或多 GITR 活性。於一特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段經單離。

[0115] 亦提供為經單離之核酸（多核苷酸），諸如互補 DNA（cDNA），編碼此抗體及其抗原-結合片段。更提供為載體（例如表現載體）及細胞（例如宿主細胞），其包括編碼此抗體或其抗原-結合片段之核酸（多核苷酸）。亦提供為製造此抗體之方法。於其他態樣中，本文提供誘導、增加或增強 GITR 活性且治療某些病症，諸如癌症及感染性疾病的方法及用途。亦提供相關組成物（例如醫藥組成物）、套組及偵測方法。

5.1 抗體

[0116] 於一特定態樣中，本文所提供為特異性結合GITR（例如，人類 GITR）之抗體（例如單株抗體，諸如嵌合或擬人化抗體）及其片段。在一些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段部分抑制 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或 10%，其由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之分析或本文所述之分析評估。於一特定具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或 10%，其由以下實施例 2（例如以下章節 6.2.5.2 或 6.2.5.4）所述之分析評估。在另一特定具體實施例中，濃度為 1000 ng/ml、950 ng/ml、900 ng/ml、850 ng/ml、800 ng/ml、750 ng/ml、700 ng/ml、650 ng/ml、600 ng/ml、550 ng/ml、500 ng/ml、450 ng/ml、400 ng/ml、350 ng/ml、333 ng/ml、300 ng/ml、250 ng/ml、200 ng/ml、100ng/ml、50ng/ml 或 10ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、

0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 之經標幟之 GITRL（例如 GITRL-PE）結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）少於 85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或 10%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 之經標幟之 GITRL 結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的 GITR 偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，濃度為 1000 ng/ml 至 750 ng/ml、1000 ng/ml 至 500 ng/ml、850 ng/ml 至 500 ng/ml、750 ng/ml 至 500 ng/ml、600 ng/ml 至 500 ng/ml、500 ng/ml 至 400 ng/ml、400 ng/ml 至 300 ng/ml 或 300 ng/ml 至 200 ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM、0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如 GITRL-PE）結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）少於 85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、

35%、30%、25%、20%或 10%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 之經標幟之 GITRL 結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的 GITR 偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，在懸浮陣列分析中，相對於無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下 0.5nM 之經標幟之 GITRL 與濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒結合濃度為 1000ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段抑制少於 80%（在一些具體實施例中，40%至 70%、50%、至 80%或 40%至 80%）的 0.5nM 經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL）與濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）結合。

[0117] 在另一特定具體實施例中，濃度為 3500 ng/ml、3400 ng/ml、3300 ng/ml、3200 ng/ml、3100 ng/ml、3000 ng/ml、2900 ng/ml、2800 ng/ml、2700 ng/ml、2600 ng/ml、2500 ng/ml、2400 ng/ml、2300 ng/ml、2200 ng/ml、2100 ng/ml、2000 ng/ml、1900 ng/ml、1800 ng/ml、1700 ng/ml、1600 ng/ml、1500 ng/ml、1400 ng/ml、1300 ng/ml、1200 ng/ml 或 1100 ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、

0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如 GITRL-PE）結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）少於 85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或 10%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 之經標幟之 GITRL 結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 之 GITR 偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，濃度為 3500 ng/ml 至 3200 ng/ml、3500 ng/ml 至 3000ng/ml、3200 ng/ml 至 2500 ng/ml、3000 至 2200 ng/ml、2500 ng/ml 至 1800 ng/ml、2000 ng/ml 至 1500 ng/ml、1700 ng/ml 至 1200 ng/ml、或 1500 ng/ml 至 1000 ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如 GITRL-PE）結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）少於 85%、80%、75%、70%、65%、

60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或10%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的 GITR 偶合珠粒而言。

[0118] 在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 3000ng/ml 的本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 85%或少於 80%（在一些具體實施例中，60%至 85%、60%至 80%、70%至 85%或 70%至 80%），此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 1000ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 85%、少於 80%或少於 75%（在一些具體實施例中，60%至 85%、60%至 80%、70%至 85%或

70%至 80%），此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 333ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 70%或少於 65%（在一些具體實施例中，50%至 70%、55%至 70%、50%至 65%或 50%至 60%），此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 111ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 65%、少於 60%或少於 55%（在一些具體實施例中，40%至 65%、40%至 60%、40%至 55%或 30%至 60%），此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例

如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 37ng/ml 的本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 40%（在一些具體實施例中，20%至 40%、20%至 30%或 15%至 35%），此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 12ng/ml 的本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 20%（在一些具體實施例中，10%至 20%），此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。

[0119] 在某些具體實施例中，在本文所述之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或 75%之 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR），此由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之分析或本文所述之分析所評估。於一特定具體實施例中，在本文所述之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、

50%、55%、60%、65%、70%或 75%之 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR），此由以下實施例 2（例如以下章節 6.2.5.2 或 6.2.5.4）所述之分析所評估。在另一特定具體實施例中，在 1000 ng/ml、950 ng/ml、900 ng/ml、850 ng/ml、800 ng/ml、750 ng/ml、700 ng/ml、650 ng/ml、600 ng/ml、550 ng/ml、500 ng/ml、450 ng/ml、400 ng/ml、350 ng/ml、333 ng/ml、300 ng/ml、250 ng/ml 或 200 ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、或 75%之 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的 GITR 偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，在 1000 ng/ml 至 900 ng/ml、1000 ng/ml 至 850

ng/ml、900 ng/ml至800 ng/ml或850 ng/ml至750 ng/ml或800至750 ng/ml存在下，至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、或75%之1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM或0.1nM的經標幟之GITRL（例如經標幟之人類GITRL，諸如hGITRL-PE）結合濃度為每珠粒9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml或3pg/ml的偶合至珠粒的GITR（例如，偶合至Luminex®珠粒之人類GITR），此為在懸浮陣列分析（例如Luminex®200系統）中無抗GITR抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM或0.1nM的經標幟之GITRL結合濃度為每珠粒9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml或3pg/ml的GITR偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，在1000ng/ml之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少20%、至少25%或至少30%之0.5nM的經標幟之GITRL（例如經標幟之人類GITRL，諸如hGITRL-PE）結合濃度為5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的GITR（例如，偶合至Luminex®珠粒之人類GITR），此為在懸浮陣列分析中無抗GITR抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於0.5nM的經標幟之GITRL結合濃度為5pg/ml/珠粒之GITR偶合珠粒而言。

[0120] 在另一特定具體實施例中，在 3500 ng/ml、3400 ng/ml、3300 ng/ml、3200 ng/ml、3100 ng/ml、3000 ng/ml、2900 ng/ml、2800 ng/ml、2700 ng/ml、2600 ng/ml、2500 ng/ml、2400 ng/ml、2300 ng/ml、2200 ng/ml、2100 ng/ml、2000 ng/ml、1900 ng/ml、1800 ng/ml、1700 ng/ml、1600 ng/ml、1500 ng/ml、1400 ng/ml、1300 ng/ml、1200 ng/ml、1100 ng/ml 或 1000 ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、or 75% of 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM、0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的 GITR 偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，在 3500 ng/ml 至 3200 ng/ml、3500 ng/ml 至 3000ng/ml、3200 ng/ml 至

2500 ng/ml、3000 至 2200 ng/ml、2500 ng/ml 至 1800 ng/ml、2000 ng/ml 至 1500 ng/ml、1700 ng/ml 至 1200 ng/ml 或 1500 ng/ml 至 1000 ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或 75%之 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 的 GITR 偶合珠粒而言。

[0121] 在另一特定具體實施例中，在 3000ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 20%、至少 25%或至少 30%之 0.5nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），此為在懸浮陣列分析中無抗 GITR 抗體或其抗原

-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，在 1000ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 25%、至少 30%、至少 40%或至少 50%（在一些具體實施例中，25%至 60%、40%至 60%、40%至 70%或 25%至 50%）之 0.5nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），此為在懸浮陣列分析中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，在 333ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 30%、至少 40%、至少 50%或至少 60%（在一些具體實施例中，30%至 60%、40%至 60%、40%至 70%或 30%至 50%）之 0.5nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），此為在懸浮陣列分析中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，在 111ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 40%、至少 50%、至少 60%或至少 65%（在一些具體實施例中，40%至 70%、40%至 60%、40%至 65%或 40%至 50%）之

0.5nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），此為在懸浮陣列分析中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，在 37ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 60%、至少 70%或至少 80%（在一些具體實施例中 60%至 80%、70%至 80%或 75%至 85%）之 0.5nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），此為在懸浮陣列分析中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在另一特定具體實施例中，在 12ng/ml 之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 80%、至少 85%或至少 90%（在一些具體實施例中 80%至 90%或 85%至 95%）之 0.5nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合濃度為 5pg/ml/珠粒之偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），此為在懸浮陣列分析中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。

[0122] 在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類

GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 3000ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段未抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 15%或超過 20%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 1000ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段未抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 15%、超過 20%或超過 25%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 333ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段未抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 30%或超過 35%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某一具體實施例中，當 GITR

（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 111ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段未抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 35%、超過 40%或超過 45%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 37ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段未抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 60%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某一具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，濃度為 12ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段未抑制 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 80%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。

[0123] 於另一具體實施例中，在本文所述之抗體或其抗原-結合片段存在下，在方法中一定量之經標幟之GITRL（例如，人類 GITRL-PE）結合偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），該方法包括：（a）濃度為大約每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 偶合 GITR（例如，人類 GITR）至珠粒；（b）每孔中，將濃度為大約 30 珠粒/μl、40 珠粒/μl 或 50 珠粒/μl 之 GITR 偶合珠粒與 3000ng/ml、2500ng/ml、2000ng/ml、1500ng/ml、1000ng/ml、750ng/ml、500ng/ml、250ng/ml、100ng/ml、50ng/ml、25ng/ml 或 10ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段培養第一時間期間（例如 30 分鐘、60 分鐘、1.5 小時、2 小時、2.5 小時或 3 小時）；（c）添加經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL-PE）至孔中以獲得最終濃度為大約 1.5nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 之經標幟之 GITRL 及大約 15 珠粒/μl、20 珠粒/μl 或 25 珠粒/μl，且培養第二時間期間（例如 30 分鐘、1 小時、1.5 小時、2 小時、2.5 小時或 3 小時）；且（d）在例如懸浮陣列分析諸如 Luminex® 200 系統中，偵測結合 GITR 偶合珠粒的經標幟之 GITRL。在特定具體實施例中，在抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，測定經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒之量，其相對於在無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，經標幟之 GITRL 結合

GITR 偶合珠粒之量。在某些具體實施例中，不存在抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段意指無抗體或其抗原-結合片段存在於孔中。在其他具體實施例中，不存在抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段意指未結合 GITR 之同型控制組抗體存在於孔中。依據這些具體實施例，在抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒之量測定為，在一些具體實施例中，在無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，結合 GITR 偶合珠粒的經標幟之 GITRL 之量的至少 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或 60%或 15%至 60%、20%至 60%、30%至 70%或 20%至 50%。

[0124] 於另一具體實施例中，在本文所述之抗體或其抗原-結合片段存在下，在方法中一定量之經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL-PE）結合偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），該方法包括：（a）濃度為大約每珠粒 5pg/ml 偶合 GITR（例如，人類 GITR）至珠粒；（b）在每孔中，將濃度為大約 40 珠粒/μl 之 GITR 偶合珠粒與 3000ng/ml、2500ng/ml、2000ng/ml、1500ng/ml、1000ng/ml、750ng/ml、500ng/ml、250ng/ml、100ng/ml、50ng/ml 或 10ng/ml 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段培養第一時間期間（例如 30 分鐘、60 分鐘、1.5 小時、2 小時、2.5 小時或 3 小時）；（c）添加經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL-PE）至孔中以獲得最終濃度為 0.5nM 之經標幟之 GITRL

及大約 20 珠粒/μl，及培養第二時間期間（例如 30 分鐘、1 小時、1.5 小時、2 小時、2.5 小時或 3 小時）；且（d）在例如懸浮陣列分析諸如 Luminex® 200 系統中，偵測結合 GITR 偶合珠粒的經標幟之 GITRL。在特定具體實施例中，在抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，測定經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒之量，其相對於在無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒之量。在某些具體實施例中，不存在抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段意指無抗體或其抗原-結合片段存在於孔中。在其他具體實施例中，不存在抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段意指未結合 GITR 的同型控制組抗體存在於孔中。依據這些具體實施例，在抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒之量測定為，在一些具體實施例中，在無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，結合 GITR 偶合珠粒的經標幟之 GITRL 之量的至少 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或 60%或 20 至 70%、20%至 60%、30%至 70%或 20%至 50%。

[0125] 在某些具體實施例中，結合固定於晶片上（例如 CM5 感應器晶片）的 GITR（例如，人類 GITR）之濃度為 150nM、145nM、140nM、135nM、130nM、125nM、120nM、115nM、110nM、105nM 或 100nM 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 150nM、145nM、140nM、135nM、130nM、125nM、120nM、115nM、

110nM、105nM 或 100nM 之 GITRL（例如人類 GITRL 之非共價連接三聚體）結合固定於晶片上之 GITR 少於 60%、少於 55%、少於 50%、少於 45%、少於 40%、少於 35%、少於 30%、少於 25%、少於 20%或少於 15%。在某些具體實施例中，結合固定於晶片上（例如 CM5 感應器晶片）的 GITR（例如，人類 GITR）之濃度為 125nM 之本文所述之抗體或其抗原-結合片段抑制 125nM 之 GITRL（例如人類 GITRL 之非共價連接三聚體）結合固定於晶片上之 GITR 少於 60%、少於 55%、少於 50%、少於 45%、少於 40%、少於 35%、少於 30%、少於 25%、少於 20%或少於 15%。

[0126] 在某些具體實施例中，本文所述之抗體或其片段以 8.5×10^{-3} s^{-1} 或更少、3.5×10^{-3} s^{-1} 或更少、5×10^{-3} s^{-1} 或更少、2.5×10^{-3} s^{-1} 或更少、1×10^{-3} s^{-1} 或更少、8.5×10^{-4} s^{-1} 或更少、5×10^{-4} s^{-1} 或更少、3.5×10^{-4} s^{-1} 或更少、2.5×10^{-4} s^{-1} 或更少、1×10^{-4} s^{-1} 或更少、8.5×10^{-5} s^{-1} 或更少、3.5×10^{-5} s^{-1} 或更少、5×10^{-5} s^{-1} 或更少、2.5×10^{-5} s^{-1} 或更少、1×10^{-5} s^{-1} 或更少、8.5×10^{-6} s^{-1} 或更少、5×10^{-6} s^{-1} 或更少、3.5×10^{-6} s^{-1} 或更少、2.5×10^{-6} s^{-1} 或更少、1×10^{-6} s^{-1} 或更少、8.5×10^{-7} s^{-1} 或更少、5×10^{-7} s^{-1} 或更少、2.5×10^{-7} s^{-1} 或更少、1×10^{-7} s^{-1} 或更少、8.5×10^{-8} s^{-1} 或更少、5×10^{-8} s^{-1} 或更少、2.5×10^{-8} s^{-1} 或更少、1×10^{-8} s^{-1} 或更少、8.5×10^{-9} s^{-1} 或更少、5×10^{-9} s^{-1} 或更少、2.5×10^{-9} s^{-1} 或更少或 1×10^{-9} s^{-1}

或更少之解離速率常數（$k_{關}$）結合 GITR（例如，人類 GITR）。在一些具體實施例中，本文所述之抗體或其片段以 9.5×10^{-5} s^{-1} 至 1×10^{-9} s^{-1}、8.5×10^{-5} s^{-1} 至 1×10^{-9} s^{-1}、5×10^{-5} s^{-1} 至 1×10^{-9} s^{-1}、9.5×10^{-5} s^{-1} 至 1×10^{-8} s^{-1}、5×10^{-5} s^{-1} 至 1×10^{-8} s^{-1}、9.5×10^{-5} s^{-1} 至 1×10^{-7} s^{-1}、5×10^{-5} s^{-1} 至 1×10^{-7} s^{-1}、9.5×10^{-5} s^{-1} 至 5×10^{-6} s^{-1}、9.5×10^{-5} s^{-1} 至 1×10^{-5} s^{-1}、8.5×10^{-3} s^{-1} 至 1×10^{-4} s^{-1}、5×10^{-3} s^{-1} 至 2.5×10^{-4} s^{-1}、8.5×10^{-3} s^{-1}，至 1×10^{-5} s^{-1}、8.5×10^{-5} s^{-1} 至 5×10^{-5} s^{-1} 之間之 $k_{關}$結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些具體實施例中，使用單價抗體，諸如 Fab 片段，由例如 BIAcore®表面電漿共振技術測量來測定 $k_{關}$。在其他具體實施例中，使用二價抗體，由例如 BIAcore®表面電漿共振技術測量來測定 $k_{關}$。於一特別具體實施例中，使用以下章節 6 所述之分析測定 $k_{關}$。

[0127] 在某些具體實施例中，本文所述之抗體或其片段以至少 10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少 2.5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少 3.5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少 5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少 10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少 2.5×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少 3.5×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少 5×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少 10^7 $M^{-1}s^{-1}$、至少 5×10^7 $M^{-1}s^{-1}$、至少 10^8 $M^{-1}s^{-1}$、至少 5 10^8 $M^{-1}s^{-1}$ 或至少 10^9 $M^{-1}s^{-1}$ 之締合速率常數（$k_{開}$）結合 GITR（例如，人類 GITR）。在一些具體實施例中，本文所述之抗體或其片段以 1×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$、1×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、3.5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至

2.5×10^{6} $M^{-1}s^{-1}$、3.5×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ 至 3.5×10^{6} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ 至 5×10^{6} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{7} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ 至 5×10^{7} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ 至 10^{8} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{9} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{6} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{7} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{6} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{8} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{6} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{9} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{7} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{8} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{7} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{9} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{8} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{9} $M^{-1}s^{-1}$ 之間的 $k_{開}$ 結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些具體實施例中，使用單價抗體，諸如 Fab 片段，由例如 BIAcore® 表面電漿共振技術測量來測定 $k_{開}$。在其他具體實施例中，使用二價抗體，由例如 BIAcore®表面電漿共振技術測量來測定 $k_{開}$。於一特別具體實施例中，使用以下章節 6 所述之分析測定 $k_{開}$。

[0128] 在某些具體實施例中，本文所述之抗體或其片段以少於 7 nM、6 nM、5 nM、4.5 nM、4 nM、3.5 nM、3 nM、2.5 nM、2 nM、1.5 nM、1 nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nM 或 0.1 nM 之 K_D 結合 GITR（例如，人類 GITR）。在一些具體實施例中，本文所述之抗體或其片段以約 7 nM、6 nM、5 nM、4.5 nM、4 nM、3.5 nM、3 nM、2.5 nM、2 nM、1.5 nM、1 nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nM 或 0.1 nM 之 K_D 結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些具體實施例中，本文所述之抗體或其片段以 7 nM 至 2 nM、5 nM 至 3 nM、5 nM 至 1 nM、4 nM 至 3 nM、4 nM 至 2 nM、3 nM 至 2 nM、3 nM 至 1 nM、2

nM 至 1 nM、3 nM 至 0.1 nM、2 nM 至 0.1 nM、1 nM 至 0.1 nM 或 0.5 nM 至 0.1 nM 之 K_D 結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些具體實施例中，K_D 經計算為 $k_{關}/k_{開}$ 之商數，且使用單價抗體，諸如 Fab 片段，由例如 BIAcore® 表面電漿共振技術測量來測定 $k_{開}$ 及 $k_{關}$。在其他具體實施例中，K_D 經計算為 $k_{關}/k_{開}$ 之商數，且使用二價抗體，諸如 Fab 片段，由例如 BIAcore®表面電漿共振技術測量來測定 $k_{開}$ 及 $k_{關}$。於一特定具體實施例中，如以下章節 6 實施例（例如實施例 2）中所述者測定 K_D。

[0129] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括輕鏈可變區（VL），包含：

（a）VL CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8YLX_9$（SEQ ID NO：4），其中

X_1 為 L、A、V、I、P、F 或 M

X_2 為 L、A、V、I、P、F、M 或 S

X_3 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_4 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A

X_5 為 G、N、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_6 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_7 為 Q、G、N、S、T、C、W、Y 或 A

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_9 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 A；及/

或

（b）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1ASTRX_2X_3$（SEQ ID NO：5），其中

X_1 為 W、G、N、Q、S、T、C、Y、F、H 或 A

X_2 為 E、D 或 A

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A；及/或

（c）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $QX_1X_2YX_3X_4PYT$（SEQ ID NO：6），其中

X_1 為 N、G、Q、S、T、C、W 或 Y

X_2 為 D、E 或 Y

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H、L 或 A。

在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括上述 VL CDR 之一、二或所有三者。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR3。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR 之一、二或所有三者（例如表 1 之一列中的 VL CDR，例如，所有 VL CDR 來自抗體 231-32-15）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括本文所述之 VL 框架區。在特定具體實施例中，

抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（FR）（例如表 3 之一列中框架區的一、二、三或四者）。

[0130] 於另一具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括重鏈可變區（VH），包含：

（a）VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：1），其中

X_1 為 D、E、G 或 A

X_2 為 A、V、L、I、P、F、M 或 Y

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F 或 H；及/或

（b）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$（SEQ ID NO：2），其中

X_1 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T

X_2 為 R、K、H、Q 或 A

X_3 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 P

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 A

X_5 為 D、E、G 或 A

X_6 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T

X_7 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I、P 或 A

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_9 為 K、R、H、Q 或 A

X_{10} 為 D、E、G 或 A；及/或

（c）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 SGTVRG$X_1X_2X_3$（SEQ ID NO：3），其中

X_1 為 F、A、V、L、I、P、M、Y、W、H 或 S

X_2 為 A 或 D

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 V。

在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括上述 VH CDR 之一、二或所有三者。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR 之一、二或所有三者（例如表 2 一列中的 VH CDR，例如，所有 VH CDR 來自抗體 231-32-15）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括本文所述之 VH 框架。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如表 4 之一列中框架區之一、二、三或四者）。

[0131]

表1. VL CDR胺基酸序列 [1]

抗體	VL CDR1 (SEQ ID NO:)	VL CDR2 (SEQ ID NO:)	VL CDR3 (SEQ ID NO:)
231-32-15	KSSQSLLNSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
Hum231#1	KSSQSLLNSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
Hum231#2	KSSQSLLNSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
pab1964	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
pab1965	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1966	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1967	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
pab1968	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1969	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab1970	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab1971	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1972	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1973	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1975	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1976	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1977	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1979	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1980	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1981	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1983	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab2159	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab2160	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab2161	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
1	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
2	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
3	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
4	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
5	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
6	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
7	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
8	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
9	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
10	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
11	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
12	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)

抗體	VL CDR1 (SEQ ID NO:)	VL CDR2 (SEQ ID NO:)	VL CDR3 (SEQ ID NO:)
13	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
14	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
15	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
16	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
17	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
18	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
19	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
20	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
21	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
22	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDHSFPYT (191)
23	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSSPYT (192)
24	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
25	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
26	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
27	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
28	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
29	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
30	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
31	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
32	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
33	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
34	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
35	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
36	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
37	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
38	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
39	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
40	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
41	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
42	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
43	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
44	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
45	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
46	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
47	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
48	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
49	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
50	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
51	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSSPYT (192)
52	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
53	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
54	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)

抗體	VL CDR1 (SEQ ID NO:)	VL CDR2 (SEQ ID NO:)	VL CDR3 (SEQ ID NO:)
55	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
56	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
57	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
58	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
59	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
60	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
61	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
62	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
63	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
64	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
65	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
66	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
67	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
68	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
69	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
70	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
71	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
72	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
73	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
74	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
75	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
76	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
77	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
78	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
79	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
80	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
81	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
82	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
83	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
84	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
85	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
86	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
87	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
88	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
89	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
90	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSSPYT (193)
91	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
92	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
93	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
94	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
95	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
96	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)

抗體	VL CDR1 (SEQ ID NO:)	VL CDR2 (SEQ ID NO:)	VL CDR3 (SEQ ID NO:)
97	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
98	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
99	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
100	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSSPYT (192)
101	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
102	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
103	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSSPYT (192)
104	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
105	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
106	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
107	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)

[1] 表1中之VL CDR根據Kabat確定。

[0132]

表2. VH CDR胺基酸序列 [2]

抗體	VH CDR1 (SEQ ID NO:)	VH CDR2 (SEQ ID NO:)	VH CDR3 (SEQ ID NO:)
231-32-15	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
Hum231#1	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
Hum231#2	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
pab1964	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
pab1965	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
pab1966	GYAMY (19)	VIKTYSGGVTYNQKFRG (26)	SGTVRGFAY (34)
pab1967	GYAMH (20)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
pab1968	DYAMY (21)	VIRTFSGDLTYNQKFQD (28)	SGTVRGFAY (34)
pab1969	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1970	DYAMY (21)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
pab1971	DYAMY (21)	VIRTYSGDVSYNQKFRG (177)	SGTVRGFAY (34)
pab1972	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRD (31)	SGTVRGFAY (34)
pab1973	GYAMY (19)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
pab1975	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1976	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1977	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1979	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQE (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1980	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQE (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1981	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQE (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1983	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
pab2159	GYAMY (19)	LIRTYSGEVSYNQKFRG (144)	SGTVRGFAY (34)
pab2160	GYVMH (119)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
pab2161	EYAMH (22)	LIQTYSGDVSYNQKFRG (121)	SGTVRGFAY (34)
1	EYAMY (23)	VIRTYSGGVTYNQKFQG (187)	SGTVRGFAY (34)

抗體	VH CDR1 (SEQ ID NO:)	VH CDR2 (SEQ ID NO:)	VH CDR3 (SEQ ID NO:)
2	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
3	GYVMH (119)	VIRTYSGEVSYNQKFQE (181)	SGTVRGFAY (34)
4	EYAMY (23)	LIRTFSGDVSYNQKFQD (124)	SGTVRGFAY (34)
5	EYAMH (22)	LIRTYSGGVTYNQKFRG (151)	SGTVRGFAY (34)
6	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFKG (135)	SGTVRGFAY (34)
7	GYAMH (20)	LIRTFSGGLSYNQKFRE (132)	SGTVRGFAY (34)
8	GYVMY (116)	VIKTFSGGVSYNQKFQE (152)	SGTVRGFAY (34)
9	GYAMY (19)	LIRTYSGEVSYNQKFRG (144)	SGTVRGFAY (34)
10	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
11	DYAMH (117)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
12	GYAMY (19)	VIRTFSGEVSYNQKFKG (164)	SGTVRGFAY (34)
13	GYAMY (19)	LIRTFSGDVTYNQKFRG (127)	SGTVRGFAY (34)
14	GYVMH (119)	LIRTYSGDVSYNQKFRD (146)	SGTVRGFAY (34)
15	DYAMY (21)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
16	GYAMY (19)	LIRTFSGGVTYNQKFRE (140)	SGTVRGFAY (34)
17	EYAMY (23)	VIQTFSGGVTYNQKFRG (157)	SGTVRGFAY (34)
18	GYAMY (19)	LIRTFSGEVTYNQKFRG (130)	SGTVRGFAY (34)
19	GYAMY (19)	LIRTYSGGLSYNQKFQD (145)	SGTVRGFAY (34)
20	DYAMY (21)	VIRTFSGDLSYNQKFRG (114)	SGTVRGFAY (34)
21	GYVMH (119)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
22	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
23	GYAMY (19)	LIRTFSGDVTYNQKFRG (127)	SGTVRGFAY (34)
24	DYAMH (117)	LIRTYSGGVTYNQKFRG (151)	SGTVRGFAY (34)
25	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFRG (138)	SGTVRGFAY (34)
26	EYAMH (22)	LIRTFSGDVSYNQKFKG (123)	SGTVRGFAY (34)
27	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
28	DYAMY (21)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
29	DYAMY (21)	VIRTFSGGVTYNQKFKG (172)	SGTVRGFAY (34)
30	DYVMY (35)	VIRTFSGGLSYNQKFRG (165)	SGTVRGFAY (34)
31	EYAMY (23)	LIRTFSGGLTYNQKFKD (133)	SGTVRGFAY (34)
32	DYAMY (21)	VIRTFSGGVTYNQKFKD (171)	SGTVRGFAY (34)
33	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
34	DYAMY (21)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
35	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
36	DYAMY (21)	VIRTFSGGVSYNQKFRD (168)	SGTVRGFAY (34)
37	EYAMY (23)	LIRTFSGEVTYNQKFKD (129)	SGTVRGFAY (34)
38	GYAMY (19)	VIKTYSGGVTYNQKFRG (26)	SGTVRGFAY (34)
39	GYAMH (20)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
40	EYAMY (23)	VIRTYSGDLSYNQKFRG (174)	SGTVRGFAY (34)

抗體	VH CDR1 (SEQ ID NO:)	VH CDR2 (SEQ ID NO:)	VH CDR3 (SEQ ID NO:)
41	DYVMY (35)	VIRTFSGGVSYNQKFRG (170)	SGTVRGFAY (34)
42	DYAMY (21)	VIRTFSGDLTYNQKFQD (28)	SGTVRGFAY (34)
43	EYAMY (23)	LIRTFSGDVSYNQKFKG (123)	SGTVRGFAY (34)
44	EYAMH (22)	LIRTYSGDVSYNQKFQG (142)	SGTVRGFAY (34)
45	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (147)	SGTVRGFAY (34)
46	EYAMY (23)	LIRTFSGDLSYNQKFRG (122)	SGTVRGFAY (34)
47	DYAMY (21)	VIRTYSGGVTYNQKFRD (188)	SGTVRGFAD (189)
48	DYAMY (21)	LIRTYSGGVTYNQKFKE (149)	SGTVRGFAY (34)
49	GYAMY (19)	VIRTYSGDVTYNQKFRE (179)	SGTVRGFAY (34)
50	DYAMY (21)	LIRTFSGGVSYNQKFKE (134)	SGTVRGFAY (34)
51	EYAMY (23)	VIRTFSGGVTYNQKFKG (172)	SGTVRGFAY (34)
52	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
53	EYAMH (22)	VIRTYSGGLSYNQKFRG (182)	SGTVRGFAY (34)
54	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (147)	SGTVRGFAY (34)
55	DYAMY (21)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
56	DYAMY (21)	VIRTYSGDVSYNQKFRG (177)	SGTVRGFAY (34)
57	GYAMY (19)	LIRTYSGDVTYNQKFKD (143)	SGTVRGFAY (34)
58	DYAMY (21)	VIRTYSGGVTYNQKFKG (186)	SGTVRGFAY (34)
59	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRD (31)	SGTVRGFAY (34)
60	DYAMY (21)	VIKTYSGGVSYNQKFRG (153)	SGTVRGFAY (34)
61	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQE (115)	SGTVRGFAY (34)
62	GYVMY (116)	VIRTFSGGVSYNQKFQG (167)	SGTVRGFAY (34)
63	EYAMY (23)	VIRTFSGDVTYNQKFKG (163)	SGTVRGFAY (34)
64	DYAMY (21)	VIRTYSGDVTYNQKFRG (180)	SGTVRGFAY (34)
65	EYAMY (23)	VIKTYSGGVTYNQKFRG (26)	SGTVRGFAY (34)
66	DYVMY (35)	VIRTYSGEVSYNQKFRG (183)	SGTVRGFAY (34)
67	EYAMY (23)	VIQTFSGDVSYNQKFKG (156)	SGTVRGFAY (34)
68	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFRG (151)	SGTVRGFAY (34)
69	EYVMH (118)	VIRTFSGGVSYNQKFRE (169)	SGTVRGFAY (34)
70	GYAMY (19)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (178)	SGTVRGFAY (34)
71	GYAMY (19)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
72	GYAMY (19)	VIRTYSGDVSYNQKFQE (175)	SGTVRGFAY (34)
73	GYVMH (119)	IIKTYSGGVSYNQKFQG (120)	SGTVRGFAY (34)
74	DYAMY (21)	VIKTYSGGVTYNQKFKD (154)	SGTVRGFAY (34)
75	GYAMY (19)	VIRTYSGGVTYNQKFQG (187)	SGTVRGFAY (34)
76	DYAMH (117)	LIRTFSGDVSYNQKFRE (125)	SGTVRGFAY (34)
77	EYAMH (22)	LIQTYSGDVSYNQKFRG (121)	SGTVRGFAY (34)
78	DYAMY (21)	VIKTYSGGVTYNQKFRD (155)	SGTVRGFAY (34)
79	EYAMH (22)	LIRTYSGGVTYNQKFRE (150)	SGTVRGFAY (34)

抗體	VH CDR1 (SEQ ID NO:)	VH CDR2 (SEQ ID NO:)	VH CDR3 (SEQ ID NO:)
80	EYAMH (22)	LIRTFSGDVSYNQKFRG (126)	SGTVRGFAY (34)
81	DYAMY (21)	LIRTFSGEVSYNQKFQD (128)	SGTVRGFAY (34)
82	GYVMH (119)	VIRTFSGGVSYNQKFRG (170)	SGTVRGFAY (34)
83	GYAMY (19)	VIRTFSGDVSYNQKFRD (161)	SGTVRGFAY (34)
84	GYAMY (19)	LIRTFSGDVTYNQKFRG (127)	SGTVRGFAY (34)
85	EYAMY (23)	VIRTYSGGVTYNQKFKD (185)	SGTVRGFAY (34)
86	EYAMY (23)	VIRTYSGGVTYNQKFRD (188)	SGTVRGFAY (34)
87	GYAMY (19)	VIRTFSGDLSYNQKFKG (159)	SGTVRGFAY (34)
88	EYAMH (22)	VIRTYSGDVSYNQKFRG (177)	SGTVRGFAY (34)
89	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
90	EYAMY (23)	LIRTYSGDLSYNQKFKE (141)	SGTVRGFAY (34)
91	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQE (115)	SGTVRGFAY (34)
92	EYAMY (23)	LIRTFSGGVTYNQKFQG (139)	SGTVRGFAY (34)
93	DYAMH (117)	VIQTYSGDVSYNQKFQG (158)	SGTVRGFAY (34)
94	GYAMY (19)	VIRTFSGGVTYNQKFRD (173)	SGTVRGFAY (34)
95	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
96	EYAMY (23)	VIRTYSGGLTYNQKFRD (184)	SGTVRGFAY (34)
97	EYAMH (22)	LIRTFSGGLSYNQKFRD (131)	SGTVRGFAY (34)
98	GYAMH (20)	VIRTFSGGVSYNQKFQE (166)	SGTVRGFAY (34)
99	DYAMH (117)	LIRTFSGDLSYNQKFRG (122)	SGTVRGFAY (34)
100	EYAMH (22)	VIRTFSGGVSYNQKFQG (167)	SGTVRGFAY (34)
101	DYAMH (117)	LIRTFSGGVSYNQKFQD (136)	SGTVRGFAY (34)
102	GYAMY (19)	VIRTYSGGVSYNQKFRD (194)	SGTVRGFAY (34)
103	GYAMY (19)	VIRTYSGDVSYNQKFRG (177)	SGTVRGFAY (34)
104	DYAMY (21)	LIRTFSGGVSYNQKFRD (137)	SGTVRGFAY (34)
105	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFKG (135)	SGTVRGFAY (34)
106	DYAMY (21)	VIRTFSGDVSYNQKFQE (160)	SGTVRGFAY (34)
107	GYAMY (19)	VIRTYSGDVSYNQKFRD (176)	SGTVRGFAY (34)

[2]表2之VH CDR根據Kabat確定。

[0133]

表3. VL FR胺基酸序列 [3]

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
231-32-15	DIVMTQSPSSLTVTA GEKVIMSC (616)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDLAVYHC (637)	FGGGTKLEIK (641)
Hum231 #1	DIVMTQSPPTLSLSP GERVTLSC (615)	WYQQKPGQA PRLLIY (622)	GIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFAVYHC (626)	FGQGTKLEIK (643)
Hum231 #2	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
pab1964	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
pab1965	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
pab1966	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1967	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
pab1968	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1969	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
pab1970	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
pab1971	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
pab1972	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
pab1973	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSDTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (627)	FGQGTKLEIK (643)
pab1975	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1976	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1977	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
pab1979	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1980	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1981	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
pab1983	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab2159	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
pab2160	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
pab2161	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
1	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
2	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
3	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
4	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
5	DIVMTQSPDSLAAPG ERATINC (610)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
6	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
7	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
8	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
9	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
10	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
11	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
12	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
13	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
14	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
15	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
16	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
17	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
18	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
19	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
20	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLLY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (620)	FGQGTKLEIK (643)
21	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
22	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
23	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
24	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
25	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
26	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
27	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
28	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
29	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
30	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
31	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
32	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
33	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
34	DIVMTQSTDSLAVSL GERATINC (617)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
35	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
36	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQEEDVAVYHC (634)	FGQGTKLEIK (643)
37	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
38	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
39	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
40	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
41	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
42	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
43	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
44	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
45	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
46	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
47	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
48	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
49	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
50	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
51	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
52	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
53	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
54	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
55	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
56	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
57	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
58	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
59	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
60	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
61	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
62	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
63	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
64	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
65	DIVMTQSPDSLPVSL GERATINC (612)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SFVQAEDVAVYYC (628)	FGQGTKLEIK (643)
66	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
67	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
68	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
69	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
70	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
71	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
72	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
73	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
74	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
75	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
76	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
77	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
78	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
79	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
80	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
81	DIVMTQSPDSLSVSL GERATINC (613)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
82	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
83	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
84	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
85	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
86	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
87	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
88	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
89	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
90	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
91	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
92	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTNFTLTI SSVQAEDVAVYHC (635)	FGQGTKLEIK (643)
93	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
94	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
95	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
96	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
97	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
98	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
99	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
100	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKMLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
101	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
102	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
103	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
104	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSFQAEDVAVYHC (629)	FGQGTKLEIK (643)
105	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
106	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYQQKPGQP PKSLIY (625)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
107	DIVMTQSPDSLAVSL GERATINC (611)	WYHQKPGQP PKLLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)

[3]表3所述之VL框架區基於對CDR的Kabat編號系統之邊界確定。換句話說，VL CDR由Kabat確定而框架區為環繞於形式FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4中可變區的CDR之胺基酸殘基。

[0134]

表4. VH FR胺基酸序列 [4]

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
231-32-15	QVQLLQSGTELVRPGVSV KISCKGSGYTFT (645)	WVKQSHAKSLE WIG (652)	KATMTVDKSSSIAYMELAR LSSEDSAIYYCAK (658)	WGQGTLVTVSS (668)
Hum231#1	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
Hum231#2	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1964	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1965	QVQLVQSGAEAKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (646)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1966	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1967	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLITVSS (667)
pab1968	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1969	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1970	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1971	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1972	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1973	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1975	QVQLVQSGAEVKKPGAS	WVRQAPGQGLE	RATMTVDTSISTAYMELSR	WGQGTLVTVSS

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
	VKVSCKASGYTFT (648)	WMG (654)	LRSDDTAVYYCAK (670)	(668)
pab1976	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1977	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1979	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1980	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1981	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1983	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab2159	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
pab2160	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab2161	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
1	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
2	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
3	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
4	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQSLE WMG (657)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
5	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
6	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
7	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
8	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
9	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
10	QVQLVQSGAEVKKPGAS	WVRQAPGQGLE	RVTMTVDKSISTAYMELSR	WGQGTLVTVSS

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
	VKVSCKASGYTFT (648)	WMG (654)	LRSDDTAVYYCAK (662)	(668)
11	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
12	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
13	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
14	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
15	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
16	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
17	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
18	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
19	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
20	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
21	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
22	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
23	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
24	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKASCKGSGYTFT (647)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
25	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
26	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
27	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
28	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
29	QVQLVQSGAEVKKPGAS	WVRQAPGQGLE	RATMTVDTSISTAYMELSR	WGQGTLVTVSS

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
	VKVSCKGSGYTFT (649)	WIG (653)	LRSDDTAVYYCAK (670)	(668)
30	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
31	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGIPVTVSS (664)
32	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
33	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
34	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
35	QVQLVQSGAEAKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (646)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
36	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
37	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
38	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
39	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLITVSS (667)
40	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
41	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
42	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
43	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
44	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
45	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTFVTVSS (665)
46	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
47	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
48	QVQLVQSGAEVKKPGAS	WVRQAPGQGLE	RATMTVDKSISTAYMELSR	WGQGTLVTVSS

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
	VKVSCKASGYTFT (648)	WMG (654)	LRSDDTAVYYCAK (659)	(668)
49	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
50	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
51	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
52	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
53	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
54	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
55	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
56	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
57	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
58	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
59	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
60	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
61	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
62	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
63	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
64	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
65	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
66	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
67	QVQLVQSGAEVKKPGAS	WVRQAPGQGLE	RVTMTVDKSISTAYMELSR	WGQGTLVTVSS

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
	VKVSCKGSGYTFT (649)	WMG (654)	LRSDDTAVYYCAK (662)	(668)
68	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
69	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
70	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
71	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
72	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
73	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
74	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
75	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
76	QVQLVQSGAGVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (644)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
77	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
78	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRGDDTAVYYCAK (661)	WGRGTLVTVSS (669)
79	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
80	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
81	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
82	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
83	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
84	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
85	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
86	QVQLVQSGAEVKKPGAS	WVRQAPGQGME	RATMTVDTSISTAYMELSR	WGQGTLVTVSS

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
	VKVSCKGSGYTFT (649)	WMG (656)	LRSDDTAVYYCAK (670)	(668)
87	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
88	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
89	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
90	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
91	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
92	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELSR LQSDDTAVYYCAK (660)	WGQGTLVTVSS (668)
93	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
94	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTFVTVSS (666)
95	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTFVTVSS (666)
96	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
97	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WIG (655)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
98	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
99	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
100	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
101	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
102	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
103	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
104	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGME WMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
105	QVQLVQSGAEVKKPGAS	WVRQAPGQGLE	RVTMTVDTSISTAYMELSR	WGQGTLVTVSS

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
	VKVSCKGSGYTFT (649)	WMG (654)	LRSDDTAVYYCAK (663)	(668)
106	QVQLVQSGTEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDKSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
107	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)

[4]表4所述之VH框架區基於對CDR之Kabat編號系統的邊界確定。換句話說，VH CDR由Kabat確定而框架區為環繞於在形式FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4中可變區之CDR的胺基酸殘基。

[0135] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括輕鏈可變區（VL），包含：

（a）VL CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8YLX_9$（SEQ ID NO：4），其中

X_1 為 L、A、V、I、P、F 或 M

X_2 為 L、A、V、I、P、F、M 或 S

X_3 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_4 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A

X_5 為 G、N、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_6 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_7 為 Q、G、N、S、T、C、W、Y 或 A

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_9 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 A；及/或

（b）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1ASTRX_2X_3$（SEQ ID NO：5），其中

X_1 為 W、G、N、Q、S、T、C、Y、F、H 或 A

X_2 為 E、D 或 A

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A；及/或

（c）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $QX_1X_2YX_3X_4PYT$（SEQ ID NO：6），其中

X_1 為 N、G、Q、S、T、C、W 或 Y

X_2 為 D、E 或 Y

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H、L 或 A。

在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括上述 VL CDR 之一、二或所有三者。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 5 中抗體之一的 VL CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 5 中抗體之一的 VL CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 5 中抗體之一的 VL CDR3。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 5 中抗體之一的 VL CDR 之一、二或所有三者（例如表 5 的一列中之 VL CDR，例如，所有 VL CDR 來自抗體 231-32-15）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括本文所述之 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 7 所列之抗體的 VL 框架區（FR）（例如表 7 之一列中框架區的一、二、三或四者）。

[0136] 於另一具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括重鏈可變區（VH），包含：

（a）VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：1），其中

X_1 為 D、E、G 或 A

X_2 為 A、V、L、I、P、F、M 或 Y

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F 或 H；及/或

（b）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$（SEQ ID NO：2），其中

X_1 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T

X_2 為 R、K、H、Q 或 A

X_3 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 P

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 A

X_5 為 D、E、G 或 A

X_6 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T

X_7 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I、P 或 A

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_9 為 K、R、H、Q 或 A

X_{10} 為 D、E、G 或 A；及/或

（c）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $SGTVRGX_1X_2X_3$（SEQ ID NO：3），其中

X_1為 F、A、V、L、I、P、M、Y、W、H或 S

X_2為 A或 D

X_3為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H或 V。

在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括上述 VH CDR 之一、二或所有三者。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 6 中抗體之一的 VH CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 6 中抗體之一的 VH CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 6 中抗體之一的 VH CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 6 中抗體之一的 VH CDR 之一、二或所有三者（例如表 6 之一列中的 VH CDR，例如，所有 VH CDR 來自抗體 231-32-15）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括本文所述之 VH 框架。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 8 所列抗體之 VH 框架區（例如表 8 之一列中框架區的一、二、三或四者）。

[0137]

表5. VL CDR胺基酸序列[1]

抗體	VL CDR1 (SEQ ID NO:)	VL CDR2 (SEQ ID NO:)	VL CDR3 (SEQ ID NO:)
231-32-15	KSSQSLLNSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
Hum231#1	KSSQSLLNSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
Hum231#2	KSSQSLLNSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
pab1964	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
pab1965	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1966	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1967	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
pab1968	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1969	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)

抗體	VL CDR1 (SEQ ID NO:)	VL CDR2 (SEQ ID NO:)	VL CDR3 (SEQ ID NO:)
pab1970	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab1971	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1972	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1973	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1975	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1976	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1977	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1979	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1980	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1981	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1983	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab2159	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab2160	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab2161	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
1	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
2	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
4	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
5	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
6	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
9	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
10	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
11	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
15	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
16	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
18	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
20	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
21	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
25	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
29	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
31	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
33	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
34	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
35	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
36	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
37	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
38	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
39	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
42	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
43	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
45	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
46	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
47	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)

抗體	VL CDR1 (SEQ ID NO:)	VL CDR2 (SEQ ID NO:)	VL CDR3 (SEQ ID NO:)
49	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
50	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
52	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
54	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
55	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
58	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
59	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
61	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
68	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
70	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
71	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
75	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
76	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
78	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
79	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
80	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
85	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
86	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
91	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
92	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
94	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
95	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
96	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
97	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
101	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
102	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
105	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
107	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)

[1] 表5中VL CDR根據Kabat確定。

[0138]

表6. VH CDR胺基酸序列 [2]

抗體	VH CDR1 (SEQ ID NO:)	VH CDR2 (SEQ ID NO:)	VH CDR3 (SEQ ID NO:)
231-32-15	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
Hum231#1	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
Hum231#2	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
pab1964	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
pab1965	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
pab1966	GYAMY (19)	VIKTYSGGVTYNQKFRG (26)	SGTVRGFAY (34)
pab1967	GYAMH (20)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
pab1968	DYAMY (21)	VIRTFSGDLTYNQKFQD (28)	SGTVRGFAY (34)
pab1969	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1970	DYAMY (21)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)

抗體	VH CDR1 (SEQ ID NO:)	VH CDR2 (SEQ ID NO:)	VH CDR3 (SEQ ID NO:)
pab1971	DYAMY (21)	VIRTYSGDVSYNQKFRG (177)	SGTVRGFAY (34)
pab1972	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRD (31)	SGTVRGFAY (34)
pab1973	GYAMY (19)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
pab1975	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1976	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1977	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1979	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQE (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1980	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQE (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1981	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQE (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1983	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
pab2159	GYAMY (19)	LIRTYSGEVSYNQKFRG (144)	SGTVRGFAY (34)
pab2160	GYVMH (119)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
pab2161	EYAMH (22)	LIQTYSGDVSYNQKFRG (121)	SGTVRGFAY (34)
1	EYAMY (23)	VIRTYSGGVTYNQKFQG (187)	SGTVRGFAY (34)
2	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
4	EYAMY (23)	LIRTFSGDVSYNQKFQD (124)	SGTVRGFAY (34)
5	EYAMH (22)	LIRTYSGGVTYNQKFRG (151)	SGTVRGFAY (34)
6	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFKG (135)	SGTVRGFAY (34)
9	GYAMY (19)	LIRTYSGEVSYNQKFRG (144)	SGTVRGFAY (34)
10	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
11	DYAMH (117)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
15	DYAMY (21)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
16	GYAMY (19)	LIRTFSGGVTYNQKFRE (140)	SGTVRGFAY (34)
18	GYAMY (19)	LIRTFSGEVTYNQKFRG (130)	SGTVRGFAY (34)
20	DYAMY (21)	VIRTFSGDLSYNQKFRG (114)	SGTVRGFAY (34)
21	GYVMH (119)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
25	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFRG (138)	SGTVRGFAY (34)
29	DYAMY (21)	VIRTFSGGVTYNQKFKG (172)	SGTVRGFAY (34)
31	EYAMY (23)	LIRTFSGGLTYNQKFKD (133)	SGTVRGFAY (34)
33	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
34	DYAMY (21)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
35	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
36	DYAMY (21)	VIRTFSGGVSYNQKFRD (168)	SGTVRGFAY (34)
37	EYAMY (23)	LIRTFSGEVTYNQKFKD (129)	SGTVRGFAY (34)
38	GYAMY (19)	VIKTYSGGVTYNQKFRG (26)	SGTVRGFAY (34)
39	GYAMH (20)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
42	DYAMY (21)	VIRTFSGDLTYNQKFQD (28)	SGTVRGFAY (34)
43	EYAMY (23)	LIRTFSGDVSYNQKFKG (123)	SGTVRGFAY (34)
45	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (147)	SGTVRGFAY (34)
46	EYAMY (23)	LIRTFSGDLSYNQKFRG (122)	SGTVRGFAY (34)
47	DYAMY (21)	VIRTYSGGVTYNQKFRD (188)	SGTVRGFAD (189)
49	GYAMY (19)	VIRTYSGDVTYNQKFRE (179)	SGTVRGFAY (34)
50	DYAMY (21)	LIRTFSGGVSYNQKFKE (134)	SGTVRGFAY (34)
52	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
54	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (147)	SGTVRGFAY (34)
55	DYAMY (21)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
58	DYAMY (21)	VIRTYSGGVTYNQKFKG (186)	SGTVRGFAY (34)

抗體	VH CDR1 (SEQ ID NO:)	VH CDR2 (SEQ ID NO:)	VH CDR3 (SEQ ID NO:)
59	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRD (31)	SGTVRGFAY (34)
61	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQE (115)	SGTVRGFAY (34)
68	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFRG (151)	SGTVRGFAY (34)
70	GYAMY (19)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (178)	SGTVRGFAY (34)
71	GYAMY (19)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
75	GYAMY (19)	VIRTYSGGVTYNQKFQG (187)	SGTVRGFAY (34)
76	DYAMH (117)	LIRTFSGDVSYNQKFRE (125)	SGTVRGFAY (34)
78	DYAMY (21)	VIKTYSGGVTYNQKFRD (155)	SGTVRGFAY (34)
79	EYAMH (22)	LIRTYSGGVTYNQKFRE (150)	SGTVRGFAY (34)
80	EYAMH (22)	LIRTFSGDVSYNQKFRG (126)	SGTVRGFAY (34)
85	EYAMY (23)	VIRTYSGGVTYNQKFKD (185)	SGTVRGFAY (34)
86	EYAMY (23)	VIRTYSGGVTYNQKFRD (188)	SGTVRGFAY (34)
91	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQE (115)	SGTVRGFAY (34)
92	EYAMY (23)	LIRTFSGGVTYNQKFQG (139)	SGTVRGFAY (34)
94	GYAMY (19)	VIRTFSGGVTYNQKFRD (173)	SGTVRGFAY (34)
95	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
96	EYAMY (23)	VIRTYSGGLTYNQKFRD (184)	SGTVRGFAY (34)
97	EYAMH (22)	LIRTFSGGLSYNQKFRD (131)	SGTVRGFAY (34)
101	DYAMH (117)	LIRTFSGGVSYNQKFQD (136)	SGTVRGFAY (34)
102	GYAMY (19)	VIRTYSGGVSYNQKFRD (194)	SGTVRGFAY (34)
105	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFKG (135)	SGTVRGFAY (34)
107	GYAMY (19)	VIRTYSGDVSYNQKFRD (176)	SGTVRGFAY (34)

[2] 表6中VH CDR根據Kabat確定。

[0139]

表7. VL FR胺基酸序列[3]

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
231-32-15	DIVMTQSPSSLTVTAG EKVIMSC (616)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDLAVYHC (637)	FGGGTKLEIK (641)
Hum231 #1	DIVMTQSPPTLSLSPG ERVTLSC (615)	WYQQKPGQAPR LLIY (622)	GIPARFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYHC (626)	FGQGTKLEIK (643)
Hum231 #2	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
pab1964	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
pab1965	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
pab1966	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1967	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
pab1968	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
pab1969	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
pab1970	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
pab1971	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
pab1972	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
pab1973	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSDTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (627)	FGQGTKLEIK (643)
pab1975	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1976	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1977	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
pab1979	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1980	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab1981	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
pab1983	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
pab2159	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK MLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
pab2160	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
pab2161	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
1	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
2	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
4	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
5	DIVMTQSPDSLAAPGE RATINC (610)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
6	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK MLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
9	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK MLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
10	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
11	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
15	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
16	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
18	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
20	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK MLLY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (620)	FGQGTKLEIK (643)
21	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
25	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK MLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
29	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
31	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
33	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
34	DIVMTQSTDSLAVSLG ERATINC (617)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
35	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
36	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQEEDVAVYHC (634)	FGQGTKLEIK (643)
37	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
38	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
39	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
42	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
43	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK MLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
45	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
46	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
47	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
49	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
50	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK MLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
52	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
54	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
55	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
58	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
59	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
61	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
68	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK MLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
70	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
71	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
75	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
76	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK MLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
78	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
79	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
80	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
85	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
86	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
91	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
92	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTNFTLTISS VQAEDVAVYHC (635)	FGQGTKLEIK (643)

抗體	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
94	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
95	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK MLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
96	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
97	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
101	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
102	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
105	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYQQKPGQPPK LLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
107	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)

[3] 表7所述之VL框架區基於對CDR之Kabat編號系統的邊界確定。換句話說，VL CDR由Kabat確定而框架區為環繞於形式FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4中可變區之CDR的胺基酸殘基。

[0140]

表8. VH FR胺基酸序列 [4]

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
231-32-15	QVQLLQSGTELVRPGVSVKI SCKGSGYTFT (645)	WVKQSHAKSLEWI G (652)	KATMTVDKSSSIAYMELARLS SEDSAIYYCAK (658)	WGQGTLVTVSS (668)
Hum231#1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
Hum231#2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1964	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1965	QVQLVQSGAEAKKPGASVKV SCKGSGYTFT (646)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1966	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1967	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLITVSS (667)

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
pab1968	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1969	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1970	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1971	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMEWM G (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1972	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1973	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEWM G (656)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1975	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1976	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1977	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1979	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1980	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1981	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab1983	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab2159	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
pab2160	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
pab2161	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
1	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RATMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQSLEWM G (657)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV	WVRQAPGQGLEWM	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR	WGQGTLVTVSS

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
	SCKGSGYTFT (649)	G (654)	SDDTAVYYCAK (663)	(668)
6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
16	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
18	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
20	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
21	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
25	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
31	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGIPVTVSS (664)
33	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
35	QVQLVQSGAEAKKPGASVKV SCKGSGYTFT (646)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
37	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
38	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
39	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLITVSS (667)

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
42	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
43	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RATMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
45	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTFVTVSS (665)
46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEWM G (656)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
49	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
50	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
52	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
54	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
55	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
61	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
68	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
70	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
71	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEWM G (656)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
75	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
76	QVQLVQSGAGVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (644)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLVTVSS (668)
78	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR GDDTAVYYCAK (661)	WGRGTLVTVSS (669)
79	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV	WVRQAPGQGMEWM	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR	WGQGTLVTVSS

抗體	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
	SCKGSGYTFT (651)	G (656)	SDDTAVYYCAK (662)	(668)
80	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGMEWM G (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
85	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
86	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGMEWM G (656)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
91	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMEWM G (656)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLVTVSS (668)
92	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLQ SDDTAVYYCAK (660)	WGQGTLVTVSS (668)
94	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTFVTVSS (666)
95	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTFVTVSS (666)
96	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGMEWM G (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
97	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMEWI G (655)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
101	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLVTVSS (668)
102	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
105	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)
107	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLVTVSS (668)

[4] 表8所述之VH框架區基於對CDR之Kabat編號系統的邊界確定。換句話說，VH CDR由Kabat確定而框架區為環繞於形式FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4中可變區的CDR之胺基酸殘基。

[0141] 於另一具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括：

（a）VL CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8YLX_9$（SEQ ID NO：4），其中

X_1 為 L、A、V、I、P、F 或 M

X_2 為 L、A、V、I、P、F、M 或 S

X_3 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_4 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A

X_5 為 G、N、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_6 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_7 為 Q、G、N、S、T、C、W、Y 或 A

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_9 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 A；及/或

（b）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1ASTRX_2X_3$（SEQ ID NO：5），其中

X_1 為 W、G、N、Q、S、T、C、Y、F、H 或 A

X_2 為 E、D 或 A

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A；及/或

（c）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $QX_1X_2YX_3X_4PYT$（SEQ ID NO：6），其中

X_1 為 N、G、Q、S、T、C、W 或 Y

X_2 為 D、E 或 Y

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H、L 或 A；及/或

（d）VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：1），其中

X_1 為 D、E、G 或 A

X_2 為 A、V、L、I、P、F、M 或 Y

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F 或 H；及/或

（e）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$（SEQ ID NO：2），其中

X_1 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T

X_2 為 R、K、H、Q 或 A

X_3 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 P

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 A

X_5 為 D、E、G 或 A

X_6 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T

X_7 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I、P 或 A

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_9 為 K、R、H、Q 或 A

X_{10} 為 D、E、G 或 A；及/或

（f）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $SGTVRGX_1X_2X_3$（SEQ ID NO：3），其中

X_1 為 F、A、V、L、I、P、M、Y、W、H 或 S

X_2 為 A 或 D

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 V。

在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括上述 CDR 之一、二、三、四、五或所有六者。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之

一的 VL CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR 之一、二或所有三者（例如表 2 一列中的 VH CDR，例如，所有 VH CDR 來自抗體 231-32-15）。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR 之一、二或所有三者（例如表 1 之一列中的 VL CDR，例如，所有 VL CDR 來自抗體 231-32-15）。

[0142] 於另一具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變區（VL）及重鏈可變區（VH），其中

（i）VL 包括：

（a）VL CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8YLX_9$（SEQ ID NO：4），其中

X_1 為 L、A、V、I、P、F 或 M

X_2 為 L、A、V、I、P、F、M 或 S

X_3 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_4 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A

X_5 為 G、N、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_6 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_7 為 Q、G、N、S、T、C、W、Y 或 A

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_9 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 A；及/或

（b）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1ASTRX_2X_3$（SEQ ID NO：5），其中

X_1 為 W、G、N、Q、S、T、C、Y、F、H 或 A

X_2 為 E、D 或 A

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A；及/或

（c）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $QX_1X_2YX_3X_4PYT$（SEQ ID NO：6），其中

X_1 為 N、G、Q、S、T、C、W 或 Y

X_2 為 D、E 或 Y

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H、L 或 A；且

（ii）VH 包括：

（a）VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：1），其中

X_1 為 D、E、G 或 A

X_2 為 A、V、L、I、P、F、M 或 Y

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F 或 H；及/或

（b）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$（SEQ ID NO：2），其中

X_1 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T

X_2 為 R、K、H、Q 或 A

X_3 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 P

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 A

X_5 為 D、E、G 或 A

X_6 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T

X_7 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I、P 或 A

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_9 為 K、R、H、Q 或 A

X_{10} 為 D、E、G 或 A；及/或

（c）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $SGTVRGX_1X_2X_3$（SEQ ID NO：3），其中

X_1 為 F、A、V、L、I、P、M、Y、W、H 或 S

X_2 為 A 或 D

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 V。

在特定具體實施例中，VL 包括上述 VL CDR 之二或所有三者及/或 VH 包括上述 VH CDR 之二或所有三者。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1

中抗體之一的 VL CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR 之一、二或所有三者（例如表 2 一列中的 VH CDR）。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR 之一、二或所有三者（例如表 1 之一列中的 VL CDR）。

[0143] 於另一具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括輕鏈可變區（VL），包含：

（a）VL CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 KSSQSLLNSX$_1$NQKNYLX$_2$（SEQ ID NO：10），其中

X$_1$ 為 G 或 S

X$_2$ 為 T 或 S；及/或

（b）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 WASTRES（SEQ ID NO：11）；及/或

（c）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述

組成：胺基酸序列 QNX_1YSX_2PYT（SEQ ID NO：12），其中

X_1 為 D 或 E

X_2 為 Y、F 或 S。

在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括上述 VL CDR 之一、二或所有三者。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR3。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR 之一、二或所有三者（例如表 1 之一列中的 VL CDR）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括本文所述之 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（FR）（例如表 3 之一列中的框架區之一、二、三或四者）。

[0144] 於另一具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括重鏈可變區（VH），包含：

（a）VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：7），其中

X_1 為 D、E 或 G

X_2 為 A 或 V

X_3 為 Y 或 H；及/或

（b）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$（SEQ ID NO：8），其中

X_1 為 V 或 L

X_2 為 R、K 或 Q

X_3 為 Y 或 F

X_4 為 D、E 或 G

X_5 為 V 或 L

X_6 為 T 或 S

X_7 為 K、R 或 Q

X_8 為 D、E 或 G；及/或

（c）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 SGTVRGFAY（SEQ ID NO：9）。

在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括上述 VH CDR 之一、二或所有三者。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR 之一、二或所有三者（例如表 2 之一列中的 VH CDR）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR 之

一、二或所有三者。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括本文所述之 VH 框架。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 中所列之抗體的 VH 框架區（例如表 4 之一列中的框架區之一、二、三或四者）。

[0145] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括：

（a）VL CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 KSSQSLLNSX$_1$NQKNYLX$_2$（SEQ ID NO：10），其中

X$_1$ 為 G 或 S

X$_2$ 為 T 或 S；及/或

（b）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 WASTRES（SEQ ID NO：11）；及/或

（c）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 QNX$_1$YSX$_2$PYT（SEQ ID NO：12），其中

X$_1$ 為 D 或 E

X$_2$ 為 Y、F 或 S。

（d）VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 X$_1$YX$_2$MX$_3$（SEQ ID NO：7），其中

X$_1$ 為 D、E 或 G

X$_2$ 為 A 或 V

X_3 為 Y 或 H；及/或

（e）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$（SEQ ID NO：8），其中

X_1 為 V 或 L

X_2 為 R、K 或 Q

X_3 為 Y 或 F

X_4 為 D、E 或 G

X_5 為 V 或 L

X_6 為 T 或 S

X_7 為 K、R 或 Q

X_8 為 D、E 或 G；及/或

（f）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 SGTVRGFAY（SEQ ID NO：9）。

在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括上述 CDR 之一、二、三、四、五或所有六者。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包

括表 2 中抗體之一的 VH CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR 之一、二或所有三者（例如表 2 之一列中的 VH CDR）。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR 之一、二或所有三者（例如表 1 之一列中的 VL CDR）。

[0146] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括輕鏈可變區（VL）及重鏈可變區（VH），其中

（i）VL 包括：

（a）VL CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $KSSQSLLNSX_1NQKNYLX_2$（SEQ ID NO：10），其中

X_1 為 G 或 S

X_2 為 T 或 S；及/或

（b）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 WASTRES（SEQ ID NO：11）；及/或

（c）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 QNX_1YSX_2PYT（SEQ ID NO：12），其中

X_1 為 D 或 E

X_2 為 Y、F 或 S；且

（ii）VH 包括：

（a）VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述

組成：胺基酸序列 $X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：7），其中

X_1 為 D、E 或 G

X_2 為 A 或 V

X_3 為 Y 或 H；及/或

（b）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$（SEQ ID NO：8），其中

X_1 為 V 或 L

X_2 為 R、K 或 Q

X_3 為 Y 或 F

X_4 為 D、E 或 G

X_5 為 V 或 L

X_6 為 T 或 S

X_7 為 K、R 或 Q

X_8 為 D、E 或 G；及/或

（c）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 SGTVRGFAY（SEQ ID NO：9）。

在特定具體實施例中，VL 包括上述 VL CDR 之二或所有三者及/或 VH 包括上述 VH CDR 之二或所有三者。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗

原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR1。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR2。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR3。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 2 中抗體之一的 VH CDR 之一、二或所有三者（例如表 2 之一列中的 VH CDR）。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 1 中抗體之一的 VL CDR 之一、二或所有三者（例如表 1 之一列中的 VL CDR）。

[0147] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括輕鏈可變區（VL）及重鏈可變區（VH），其中

（i）VL 包括：

（a）VL CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 KSSQSLLNSX$_1$NQKNYLX$_2$（SEQ ID NO：10），其中

X$_1$ 為 G 或 S

X$_2$ 為 T 或 S；及/或

（b）VL CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 WASTRES（SEQ ID NO：11）；及/或

（c）VL CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 QNX$_1$YSX$_2$PYT（SEQ ID NO：12），其中

X$_1$ 為 D 或 E

X_2 為 Y、F 或 S；且

（ii）VH 包括：

（a）VH CDR1，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：7），其中

X_1 為 D、E 或 G

X_2 為 A 或 V

X_3 為 Y 或 H；及/或

（b）VH CDR2，其包括、由下述組成或主要由下述組成：胺基酸序列 $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$（SEQ ID NO：8），其中

X_1 為 V 或 L

X_2 為 R、K 或 Q

X_3 為 Y 或 F

X_4 為 D、E 或 G

X_5 為 V 或 L

X_6 為 T 或 S

X_7 為 K、R 或 Q

X_8 為 D、E 或 G；及/或

（c）VH CDR3，其包括、由下述組成或主要由下述組成：$SGTVRGX_1X_2X_3$（SEQ ID NO：3）之胺基酸序列，其中

X_1 為 F、A、V、L、I、P、M、Y、W、H 或 S

X_2 為 A 或 D

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 V。

[0148] 在某些具體實施例中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段且包括表 1 中抗體的輕鏈可變區（VL）互補性決定區（CDR）之一、二或三者（例如表 1 之一列中的 VL CDR）。在一些具體實施例中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段且包括表 2 中抗體任一之重鏈可變區（VH）CDR 之一、二或三者（例如表 2 之一列中的 VH CDR）。

[0149] 在某些具體實施例中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段且包括輕鏈可變區（VL），其包括表 1 中抗體的 VL CDR 之一、二或所有三者（例如表 1 之一列中的 VL CDR）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括本文所述之 VL 框架區之一、二、三或所有四者。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 所列之 VL 框架區（FR）之一、二、三或所有四者（例如表 3 之一列中的框架區的一、二、三或四者）。

[0150] 在某些具體實施例中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段且包括重鏈可變區（VH），其包括表 2 中抗體的 VH CDR 之一、二或所有三者（例如表 2 之一列中的 VH CDR）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括本文所述之 VH 框架區之一、二、三或所有四者。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列之 VH 框架區

（FR）之一、二、三或所有四者（例如表 4 之一列中的框架區之一、二、三或四者）。

[0151] 在某些具體實施例中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段且包括例如表 1 及 2 中所列之抗體 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之輕鏈可變區（VL）CDR 及重鏈可變區（VH）CDR（例如在相同列中的 VH CDR 及 VL CDR 均來自相同抗體，如表 1 及 2 之第一欄中抗體名稱所命名，例如，分別在表 1 及 2 之第一列中的 VL CDR 及 VH CDR 全都來自抗體 231-32-15）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括本文所述之 VL 框架區及 VH 框架。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 及 4 中所列之 VL 框架區（FR）及 VH 框架區（例如 VL FR 及 VH FR 全都來自相同抗體）。

[0152] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變區（VL），其包括表 1 中所述之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，抗體 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、

pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（例如 VL CDR 於表 1 之一列中）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如表 3 之一列中框架區之一、二、三或四者）。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變區序列，其包括 SEQ ID NO：204 或 SEQ ID NO：205 之輕鏈可變區序列的一、二、三或四框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變區序列的框架區的一、二、三或四者，其為與選自下列所組成群組之輕鏈可變區序列的框架區之一、二、三或四者至少 75%、80%、85%、90%、95%或 100%相同：SEQ ID NO：202、SEQ ID NO：207、SEQ ID NO：208 及 SEQ ID NO：400 至 518。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變區序列之框架區的一、二、三或四者，其為與 SEQ ID NO：519 輕鏈可變區序列的框架區之一、二、三或四者至少 75%、80%、85%、90%、95%或 100%相同。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變框架區，其為或衍生自由人類基因編碼之胺基酸序列，其中胺基酸序列選自下列所組成群組：IGKV4-1*01（SEQ ID NO：607）及 IGKV3-7*02（SEQ ID NO：608）。在特定具體實施例中，衍生自該胺基酸序列之輕鏈可變框架區由該胺基酸序

列組成，但存在達 10 個胺基酸取代、缺失及/或插入，較佳地達 10 個胺基酸取代。於一特別具體實施例中，衍生自該胺基酸序列之輕鏈可變框架區由該胺基酸序列組成，其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸殘基取代在對應非人類輕鏈可變框架區類似位置中所發現之胺基酸。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變框架區，其為衍生自胺基酸序列 SEQ ID NO：607 或 SEQ ID NO：608，其中胺基酸序列 SEQ ID NO：607 或 SEQ ID NO：608 中至少一胺基酸在對應非人類輕鏈可變框架區之類似位置中經胺基酸取代。於一特定具體實施例中，該胺基酸取代在胺基酸位置 87，其中依據 Kabat 編號標誌該胺基酸位置。於特別具體實施例中，該胺基酸取代為 87H，其中依據 Kabat 編號標誌該胺基酸位置。

[0153] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 Hum231#1 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 Hum231#1 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：16、17 及 18）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-

結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 Hum231#1 之框架區）。

[0154] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 Hum231#2 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 Hum231#2 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：16、17 及 18）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科的一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 Hum231#2 之框架區）。

[0155] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1964 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1964 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：101、105 及 106）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結

合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1964 之框架區）。

[0156] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1965 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1965 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1965 之框架區）。

[0157] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1966 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1966 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結

合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1966 之框架區）。

[0158] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1967 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1967 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105 及 108）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1967 之框架區）。

[0159] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1968 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1968 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：101、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結

合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1968 之框架區）。

[0160] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1969 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1969 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105 及 109）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1969 之框架區）。

[0161] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1970 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1970 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：101、105 及 109）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結

合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1970 之框架區）。

[0162] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1971 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1971 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1971 之框架區）。

[0163] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1972 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1972 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：104、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結

合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1972 之框架區）。

[0164] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1973 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1973 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1973 之框架區）。

[0165] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1975 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1975 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結

合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1975 之框架區）。

[0166] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1976 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1976 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：101、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1976 之框架區）。

[0167] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1977 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1977 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結

合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1977 之框架區）。

[0168] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1979 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1979 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1979 之框架區）。

[0169] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1980 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1980 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：101、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結

合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1980 之框架區）。

[0170] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1981 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1981 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1981 之框架區）。

[0171] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1983 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab1983 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結

合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab1983 之框架區）。

[0172] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab2159 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab2159 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105 及 109）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab2159 之框架區）。於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab2160 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab2160 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105 及 107）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab2160

之框架區）。

[0173] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab2161 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，表 1 中所列 pab2161 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105 及 109）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類輕鏈可變卡帕（kappa）亞科之一、二、三或所有四 VL 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區（例如 pab2161 之框架區）。

[0174] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括重鏈可變區（VH），其包括表 2 中所列之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（例如表 2 之一列中的 VH CDR）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段

包括表 4 所列之抗體之 VH 框架區（例如表 4 之一列中的框架區之一、二、三或四者）。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括 SEQ ID NO：203 之重鏈可變區序列之框架區的一、二、三或所有四者。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括重鏈可變區序列之框架區的一、二、三或四者，其為與選自下列所組成群組之重鏈可變區序列：SEQ ID NO：201、SEQ ID NO：206 及 SEQ ID NO：215 至 389 的框架區之一、二、三或四者至少 75%、80%、85%、90%、95%或 100%相同。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括重鏈可變框架區，其為或衍生自由人類基因編碼之胺基酸序列，其中胺基酸序列選自下列所組成群組：IGHV1-2*02（SEQ ID NO：601）、IGHV1-3*01（SEQ ID NO：602）、IGHV1-46*01（SEQ ID NO：603）、IGHV1-18*01（SEQ ID NO：604）、IGHV1-69*01（SEQ ID NO：605）及 IGHV7-4-1*02（SEQ ID NO：606）。在特定具體實施例中，衍生自該胺基酸序列之重鏈可變框架區為由該胺基酸序列組成，但存在達 10 個胺基酸取代、缺失及/或插入，較佳地達 10 個胺基酸取代。於一特別具體實施例中，衍生自該胺基酸序列重鏈可變框架區為由該胺基酸序列組成，其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸殘基取代在對應非人類重鏈可變框架區類似位置中發現之胺基酸。在特定具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括重鏈可變框架區，其為衍生自胺基酸序列 SEQ ID

NO：601，其中胺基酸序列 SEQ ID NO：601 之至少一胺基酸經在對應非人類重鏈可變框架區類似位置中之胺基酸取代。在某些具體實施例中，胺基酸取代是在選自下列所組成群組之胺基酸位置：24、48、67、71、73 及 94，其中依據 Kabat 編號標誌各組員之胺基酸位置。在特定具體實施例中，選自下列所組成群組之胺基酸取代：24G、48I、67A、71V、73K 及 94K，其中依據 Kabat 編號標誌各組員之該胺基酸位置。

[0175] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 Hum231#1 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 Hum231#1 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：13、14 及 15）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 Hum231#1 之框架區）。

[0176] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 Hum231#2 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 Hum231#2 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH

CDR3（分別為 SEQ ID NO：13、14 及 15）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 Hum231#2 之框架區）。

[0177] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1964 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1964 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：19、24 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1964 之框架區）。

[0178] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1965 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1965 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3

（分別為 SEQ ID NO：19、25 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1965 之框架區）。

[0179] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1966 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1966 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：19、26 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1966 之框架區）。

[0180] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1967 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1967 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3

（分別為 SEQ ID NO：20、27 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1967 之框架區）。

[0181] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1968 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1968 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：21、28 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1968 之框架區）。

[0182] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1969 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1969 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3

（分別為 SEQ ID NO：22、29 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1969 之框架區）。

[0183] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1970 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1970 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：21、24 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1970 之框架區）。

[0184] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1971 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1971 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3

（分別為 SEQ ID NO：21、177 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1971 之框架區）。

[0185] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1972 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1972 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：23、31 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1972 之框架區）。

[0186] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1973 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1973 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3

（分別為 SEQ ID NO：19、32 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1973 之框架區）。

[0187] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1975 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1975 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：22、29 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1975 之框架區）。

[0188] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1976 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1976 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3

（分別為 SEQ ID NO：22、29 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1976 之框架區）。

[0189] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1977 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1977 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：22、29 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1977 之框架區）。

[0190] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1979 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1979 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3

（分別為 SEQ ID NO：22、33 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1979 之框架區）。

[0191] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1980 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1980 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：22、33 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1980 之框架區）。

[0192] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1981 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1981 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3

（分別為 SEQ ID NO：22、33 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1981 之框架區）。

[0193] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1983 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab1983 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：19、24 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab1983 之框架區）。

[0194] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab2159 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab2159 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3

（分別為 SEQ ID NO：19、144 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab2159 之框架區）。

[0195] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab2160 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab2160 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：119、162 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab2160 之框架區）。

[0196] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab2161 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 2 中所列 pab2161 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3

（分別為 SEQ ID NO：22、121 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在特定具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類重鏈可變亞科（例如亞科 1 至 7 之一）之一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括表 4 所列抗體之 VH 框架區（例如 pab2161 之框架區）。

[0197] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括（i）重鏈可變區（VH），其包括表 2 中所列之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（例如，表 2 之一列中的 VH CDR），以及（ii）輕鏈可變區（VL），其包括表 1 中所列之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，例如，抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一

或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（例如表 1 之一列中的 VL CDR）。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如被其名稱命名之單一抗體的框架區，例如，所有 FR 來自 Hum231#1 或 Hum231#2）。

[0198] 在一些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括重鏈可變區序列的一、二、三或四框架區，其與選自下列所組成群組之重鏈可變區序列：SEQ ID NO：201、SEQ ID NO：206 及 SEQ ID NO：215 至 389 的框架區之一、二、三或四者至少 75%、80%、85%、90%、95%或 100%相同。在某些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括重鏈可變框架區，其為或衍生自由人類基因編碼之胺基酸序列，其中胺基酸序列選自下列所組成群組：IGHV1-2*02（SEQ ID NO：601）、IGHV1-3*01（SEQ ID NO：602）、IGHV1-46*01（SEQ ID NO：603）、IGHV1-18*01（SEQ ID NO：604）、IGHV1-69*01（SEQ ID NO：605）及 IGHV7-4-1*02（SEQ ID NO：606）。在特定具體實施例中，衍生自該胺基酸序列之重鏈可變框架區為由該胺基酸序列組成，但存在達 10 個胺基酸取代、缺失及/或插入，較佳地達 10 個胺基酸取代。於一特別具體實施例中，衍生自該胺基酸序列之重鏈可變框架區為由該胺基酸序列組成，其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸殘基取

代在對應非人類重鏈可變框架區類似位置中發現之胺基酸。在特定具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括重鏈可變框架區，其為衍生自胺基酸序列 SEQ ID NO：601，其中胺基酸序列 SEQ ID NO：601 中至少一胺基酸經在對應非人類輕鏈可變框架區之類似位置中之胺基酸取代。在某些具體實施例中，該胺基酸取代是在選自下列所組成群組之胺基酸位置：24、48、67、71、73 及 94，其中依據 Kabat 編號標誌各組員之該胺基酸位置。在特定具體實施例中，該胺基酸取代選自下列所組成群組：24G、48I、67A、71V、73K 及 94K，其中依據 Kabat 編號標誌各組員之該胺基酸位置。

[0199] 在一些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括表 3 中所列抗體之 VL 框架區。在某些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變區序列，其包括 SEQ ID NO：204 或 SEQ ID NO：205 之輕鏈可變區序列的框架區之一、二、三或四者。在一些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變區序列的一、二、三或四框架區，其為與選自下列所組成群組之輕鏈可變區序列的框架區之一、二、三或四者至少 75%、80%、85%、90%、95%或 100%相同：SEQ ID NO：202、SEQ ID NO：207、SEQ ID NO：208 及 SEQ ID NO：400 至 518。在一些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變區序列的一、二、三或四框架區，其為與 SEQ ID NO：519

之輕鏈可變區序列的框架區之一、二、三或四者至少75%、80%、85%、90%、95%或 100%相同。在某些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變框架區，其為或衍生自由人類基因編碼之胺基酸序列，其中胺基酸序列選自下列所組成群組：IGKV4-1*01（SEQ ID NO：607）及 IGKV3-7*02（SEQ ID NO：608）。在特定具體實施例中，衍生自該胺基酸序列之輕鏈可變框架區由該胺基酸序列組成，但存在達 10 個胺基酸取代、缺失及/或插入，較佳地達 10 個胺基酸取代。於一特別具體實施例中，衍生自該胺基酸序列之輕鏈可變框架區由該胺基酸序列組成，其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸殘基取代在對應非人類輕鏈可變框架區類似位置中所發現之胺基酸。在一些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變框架區，其為衍生自胺基酸序列 SEQ ID NO：607 或 SEQ ID NO：608，其中胺基酸序列 SEQ ID NO：607 或 SEQ ID NO：608 之至少一胺基酸經在對應非人類輕鏈可變框架區類似位置中之胺基酸。於一特定具體實施例中，該胺基酸取代為在胺基酸位置 87，其中依據 Kabat 編號標誌該胺基酸位置。於特別具體實施例中，該胺基酸取代為 87H，其中依據 Kabat 編號標誌該胺基酸位置。

[0200] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 Hum231#1 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH

CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 Hum231#1 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：16、17、18、13、14 及 15）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 Hum231#1 之框架區）。

[0201] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 Hum231#2 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 Hum231#2 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：16、17、18、13、14 及 15）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如被其名稱命名之單一抗體之框架，例如，Hum231#1 或 Hum231#2 之框架區）。

[0202] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1964 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1964 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：101、105、106、19、24 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1964 之框架區）。

[0203] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1965 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1965 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105、107、19、25 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4

中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1965 之框架區）。

[0204] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1966 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1966 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105、107、19、26 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1966 之框架區）。

[0205] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1967 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1967 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105、108、20、27 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗

體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1967 之框架區）。

[0206] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1968 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1968 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：101、105、107、21、28 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1968 之框架區）。

[0207] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1969 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1969 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105、109、22、29 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原

-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1969 之框架區）。

[0208] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1970 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1970 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：101、105、109、21、24 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1970 之框架區）。

[0209] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1971 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1971 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH

CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105、107、21、177 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1971 之框架區）。

[0210] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1972 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1972 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：104、105、107、23、31 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1972 之框架區）。

[0211] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1973 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、

VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1973 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105、107、19、32 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1973 之框架區）。

[0212] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1975 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1975 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105、107、22、29 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1975 之框架區）。

[0213] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR

（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1976 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1976 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：101、105、107、22、29 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1976 之框架區）。

[0214] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1977 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1977 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105、107、22、29 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1977

之框架區）。

[0215] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1979 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1979 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105、107、22、33 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1979 之框架區）。

[0216] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1980 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1980 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：101、105、107、22、33 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體

實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1980 之框架區）。

[0217] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1981 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1981 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105、107、22、33 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1981 之框架區）。

[0218] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab1983 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab1983 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105、107、19、24 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的

一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab1983 之框架區）。

[0219] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab2159 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab2159 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105、109、19、144 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab2159 之框架區）。

[0220] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab2160 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab2160 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：102、105、

107、119、162 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab2160 之框架區）。

[0221] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括 pab2161 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，例如，表 1 及 2 中所列 pab2161 之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（分別為 SEQ ID NO：103、105、109、22、121 及 34）。在某些具體實施例中，抗體或抗原-結合片段進一步包括衍生自人類或靈長類抗體之 VL 的一、二、三或所有四 VL 框架區及衍生自人類或靈長類抗體之 VH 的一、二、三或所有四 VH 框架區。在一些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括分別為表 3 及 4 中所列之抗體的 VL 框架區及 VH 框架區（例如 pab2161 之框架區）。

[0222] 在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一所列抗體之 VL 功能域之胺基酸序列（例如圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一之一列中

的 VL 功能域）。在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括表 17 中所列抗體之 VL 功能域之胺基酸序列（例如表 17 之一列中的 VL 功能域）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：207（例如抗體 Hum231#1）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：208（例如抗體 Hum231#2）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：435（例如抗體 pab1964）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：437（例如抗體 pab1965）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：440（例如抗體 pab1966）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：441（例如抗體 pab1967）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：444（例如抗體 pab1968）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，

其包括 SEQ ID NO：458（例如抗體 pab1969）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：459（例如抗體 pab1970）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：453（例如抗體 pab1971）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：463（例如抗體 pab1972）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：519（例如抗體 pab1973）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：440（例如抗體 pab1975）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：444（例如抗體 pab1976）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：453（例如抗體 pab1977）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：440（例如抗體 pab1979）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，

其包括 SEQ ID NO：444（例如抗體 pab1980）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：453（例如抗體 pab1981）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：440（例如抗體 pab1983）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：408（例如抗體 pab2159）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：423（例如抗體 pab2160）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：486（例如抗體 pab2161）。

[0223] 在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一所列抗體之 VL 功能域之胺基酸序列（例如圖 23 或圖 24A 至 24C 任一之一列中的 VL 功能域）。在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：表 17 中所列抗體之 VL 功能域之胺基酸序列（例如表 17 之一列中的 VL 功能域）。於一特定具體實施例

中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：207（例如抗體 Hum231#1）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：208（例如抗體 Hum231#2）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：435（例如抗體 pab1964）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：437（例如抗體 pab1965）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：440（例如抗體 pab1966）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：441（例如抗體 pab1967）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：444（例如抗體 pab1968）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：458（例如抗體

pab1969）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：459（例如抗體 pab1970）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：453（例如抗體 pab1971）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：463（例如抗體 pab1972）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：519（例如抗體 pab1973）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：440（例如抗體 pab1975）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：444（例如抗體 pab1976）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：453（例如抗體 pab1977）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下

述組成：SEQ ID NO：440（例如抗體 pab1979）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：444（例如抗體 pab1980）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：453（例如抗體 pab1981）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：440（例如抗體 pab1983）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：408（例如抗體 pab2159）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：423（例如抗體 pab2160）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：486（例如抗體 pab2161）。

[0224] 在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一所列抗體之 VH 功能域之胺基酸序列（例如圖 23 或圖 24A 至 24C 任一中一列之

VH 功能域）。在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括表 17 中所列抗體之 VH 功能域之胺基酸序列（例如表 17 之一列中之 VH 功能域）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：206（例如抗體 Hum231#1）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：206（例如抗體 Hum231#2）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：249（例如抗體 pab1964）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：251（例如抗體 pab1965）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：254（例如抗體 pab1966）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：255（例如抗體 pab1967）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：259（例如抗體 pab1968）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，

其包括 SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1969）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：277（例如抗體 pab1970）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：280（例如抗體 pab1971）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：284（例如抗體 pab1972）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：304（例如抗體 pab1973）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1975）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1976）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1977）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1979）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，

其包括 SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1980）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1981）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：249（例如抗體 pab1983）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：224（例如抗體 pab2159）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：237（例如抗體 pab2160）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：315（例如抗體 pab2161）。

[0225] 在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一所列抗體之 VH 功能域之胺基酸序列（例如圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一之一列中的 VH 功能域）。在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：表 17 中所列抗體之 VH 功能域之胺基酸序列（例如表 17 中之一列中的 VH 功能域）。於一特定具體實施例

中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：206（例如抗體 Hum231#1）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：206（例如抗體 Hum231#2）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：249（例如抗體 pab1964）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：251（例如抗體 pab1965）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：254（例如抗體 pab1966）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：255（例如抗體 pab1967）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：259（例如抗體 pab1968）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：

276（例如抗體 pab1969）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：277（例如抗體 pab1970）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：280（例如抗體 pab1971）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO： 284（例如抗體 pab1972）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO： 304（例如抗體 pab1973）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1975）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1976）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1977）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH

功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1979）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1980）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1981）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：249（例如抗體 pab1983）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：224（例如抗體 pab2159）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：237（例如抗體 pab2160）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：315（例如抗體 pab2161）。

[0226] 在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域及 VL 功能域，其中 VH 功能域與 VL 功能域包括圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一所列抗體之 VH 功能域及 VL 功能域之胺基

酸序列（例如圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一之一列中的 VH 功能域及 VL 功能域）。在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域及 VL 功能域，其中 VH 功能域與 VL 功能域包括表 17 中所列抗體之 VH 功能域及 VL 功能域之胺基酸序列（例如表 17 之一列中的 VH 功能域及 VL 功能域）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：207，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：206（例如抗體 Hum231#1）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：208，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：206（例如抗體 Hum231#2）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：435，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：249（例如抗體 pab1964）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：437，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：251（例如抗體 pab1965）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：440，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：254（例如抗體 pab1966）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR

（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：441，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：255（例如抗體 pab1967）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：444，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：259（例如抗體 pab1968）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：458，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1969）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：459，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：277（例如抗體 pab1970）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：453，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：280（例如抗體 pab1971）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：463，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：284（例如抗體 pab1972）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：519，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：304（例如抗體 pab1973）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR

（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：440，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1975）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：444，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1976）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：453，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1977）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：440，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1979）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：444，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1980）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：453，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1981）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：440，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：249（例如抗體 pab1983）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR

（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：408，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：224（例如抗體 pab2159）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：423，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：237（例如抗體 pab2160）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：486，以及 VH 功能域，其包括 SEQ ID NO：315（例如抗體 pab2161）。

[0227] 在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域及 VL 功能域，其中 VH 功能域與 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一所列抗體之 VH 功能域及 VL 功能域之胺基酸序列（例如圖 23 或圖 24A 至 24C 中任一之一列中的 VH 功能域及 VL 功能域）。在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域及 VL 功能域，其中 VH 功能域與 VL 功能域 由下述組成或主要由下述組成：表 17 中所列抗體之 VH 功能域及 VL 功能域之胺基酸序列（例如表 17 之一列中之 VH 功能域及 VL 功能域）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID

NO：207，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：206（例如抗體 Hum231#1）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：208，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：206（例如抗體 Hum231#2）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：435，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：249（例如抗體 pab1964）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：437，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：251（例如抗體 pab1965）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：440，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：254（例如抗體 pab1966）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：441，而 VH 功

能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：255（例如抗體 pab1967）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：444，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：259（例如抗體 pab1968）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：458，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1969）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：459，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：277（例如抗體 pab1970）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：453，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：280（例如抗體 pab1971）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：463，而 VH 功能域由下述組成

或主要由下述組成：SEQ ID NO：284（例如抗體pab1972）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：519，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：304（例如抗體 pab1973）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：440，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1975）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：444，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1976）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：453，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：276（例如抗體 pab1977）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：440，而 VH 功能域由下述組成或主要由

下述組成：SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1979）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：444，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1980）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：453，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：345（例如抗體 pab1981）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：440，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：249（例如抗體 pab1983）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：408，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：224（例如抗體 pab2159）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：423，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：

SEQ ID NO：237（例如抗體 pab2160）。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域及 VH 功能域，其中 VL 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：486，而 VH 功能域由下述組成或主要由下述組成：SEQ ID NO：315（例如抗體 pab2161）。

[0228] 在某些態樣中，本文所述之抗體可單獨依其 VL 功能域或單獨依其 VH 功能域或單獨依其 3 個 VL CDR 或單獨依其 3 個 VH CDR 描述。請見，例如，Rader C et al.,（1998）PNAS 95：8910-8915，其整體以引用方式併入本文，描述小鼠抗 αvβ3 抗體之擬人化，藉由分別從人類輕鏈或重鏈資料庫識別互補輕鏈或重鏈，造成具有親和性與原抗體親和性一樣高或高於原抗體親和性之擬人化抗體變體。亦見 Clackson T et al.,（1991）Nature 352：624-628，其整體以引用方式併入本文，描述生產結合特定抗原之抗體的方法，藉由使用特定 VL 功能域（或 VH 功能域）並篩選資料庫找互補可變功能域。篩選產生針對特定 VH 功能域的 14 個新分體及針對特定 VL 功能域之 13 個新分體，其為有力之結合子，此由 ELISA 確定。亦見 Kim SJ & Hong HJ,（2007）J Microbiol 45：572-577，其整體以引用方式併入本文，描述生產結合特定抗原之抗體的方法，藉由使用特定 VH 功能域並篩選資料庫（例如，人類 VL 資料庫）找互補 VL 功能域；所選擇之 VL 功能域依序可用於引導選擇額外之互補（例如人類）VH 功能

域。

[0229] 在某些態樣中，抗體之 CDR 可依據 Chothia 編號方案（Chothia numbering scheme）（指免疫球蛋白結構環之位置（見例如 Chothia C & Lesk AM,（1987），J Mol Biol 196：901-917；Al-Lazikani B et al.,（1997）J Mol Biol 273：927-948；Chothia C et al.,（1992）J Mol Biol 227：799-817；Tramontano A et al.,（1990）J Mol Biol 215（1）：175-82；且美國專利號 7,709,226））確定。典型地，當使用 Kabat 編號協定，Chothia CDR-H1 環存在於重鏈胺基酸 26 至 32、33 或 34，Chothia CDR-H2 環存在於重鏈胺基酸 52 至 56，及 Chothia CDR-H3 環存在於重鏈胺基酸 95 至 102，而 Chothia CDR-L1 環存在於輕鏈胺基酸 24 至 34，Chothia CDR-L2 環存在於輕鏈胺基酸 50 至 56，及 Chothia CDR-L3 環存在於輕鏈胺基酸 89 至 97。當使用 Kabat 編號協定編號時，Chothia CDR-HI 環之末端依據環的長度在 H32 及 H34 之間變化（這是因為 Kabat 編號方案將插入置於 H35A 及 H35B；若 35A 或 35B 不存在，則環在 32 終止；或僅 35A 存在，則環在 33 終止；若 35A 及 35B 兩者都存在，則環在 34 終止）。

[0230] 在某些態樣中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段並包括一或多本文所述抗體任一（例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、

pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 之任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161）的 VL 之 Chothia VL CDR 及/或一或多本文所述抗體任一（例如抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161）的 VH 之 Chothia VH CDR。在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括一或多 CDR，其中 Chothia 與 Kabat CDR 具有相同胺基酸序列。在某些具體實施例中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段且包括 Kabat CDR 及 Chothia CDR 之組合。於一特別具體實施例中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段且包括本文所述抗體任一（例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161）的 Chothia CDR。

[0231] 在某些態樣中，抗體之 CDR 可依據 IMGT 編號系統確定，如 Lefranc M-P,（1999）The Immunologist

7：132-136 and Lefranc M-P et al.,（1999）Nucleic Acids Res 27：209-212 所描述。依據 IMGT 編號方案（IMGT numbering scheme）VH-CDR1IMGT 在位置 26 至 35，VH-CDR2 在位置 51 至 57，VH-CDR3 在位置 93 至 102，VL-CDR1 在位置 27 至 32，VL-CDR2 在位置 50 至 52，及 VL-CDR3 在位置 89 至 97。於一特別具體實施例中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段且包括本文所述抗體之任一（例如抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161）之 CDR，其由 IMGT 編號系統確定，例如，如上述 Lefranc M-P（1999）及上述 Lefranc M-P et al.,（1999））所述。

[0232] 在某些態樣中，抗體之 CDR 可依據 MacCallum RM et al.,（1996）J Mol Biol 262：732-745 確定。亦見例如 Martin A. “Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains,” in Antibody Engineering, Kontermann and Dübel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin（2001）。於一特別具體實施例中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段且包括本文所述抗體之任一（例如抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、

pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161）之 CDR，其由 MacCallum RM et al.中之方法確定。

[0233] 在某些態樣中，抗體之 CDR 可依據 AbM 編號方案（AbM numbering scheme）（其意指 AbM 高可變區，其代表 Kabat CDR 與 Chothia 結構環之間的妥協方案且藉由 Oxford Molecular's AbM 抗體模型軟體（Oxford Molecular Group, Inc.）使用）確定。於一特別具體實施例中，本文提供為特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段且包括本文所述抗體之任一（例如抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161）的 CDR，其由 AbM 編號方案確定。

[0234] 於一特定具體實施例中，沿本文所述之抗體的 VH（例如 CDR1、CDR2 或 CDR3）及/或 VL（例如 CDR1、CDR2 或 CDR3）區的一或多 CDR 位置可一、二、三、四、五或六胺基酸位置變化，只要維持免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）（例如實質上維持，例

如，至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%）。舉例來說，於一具體實施例中，定義本文所述之抗體（例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161）任一之 CDR 的位置可藉由變換 CDR 之 N 端及/或 C 端邊界一、二、三、四、五或六胺基酸而變化，其相對於本文所述抗體（例如表 1 中所辨識之例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161）任一之 CDR 位置，只要維持免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）（例如實質上維持，例如，至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%）。於另一具體實施例中，沿本文所述抗體 VH（例如 CDR1、CDR2 或 CDR3）及/或 VL（例如 CDR1、CDR2 或 CDR3）區之一或多 CDR 長度可變化（例如變更短或更長）一、二、三、四、五或更多胺基酸，只要維持免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）（例如實質上維持，例如，至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少

80%、至少 90%、至少 95%）。

[0235] 於一具體實施例中，本文所述之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及/或 VH CDR3 可為比本文所述之 CDR（例如 SEQ ID NO：1 至 34、101 至 109 或 114 至 189 或 SEQ ID NO：35 或 191 至 194）的一或多者短一、二、三、四、五或更多胺基酸，只要維持免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）（例如實質上維持，例如，至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%）。於另一具體實施例中，本文所述之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及/或 VH CDR3 可為比本文所述之 CDR（例如 SEQ ID NO：1 至 34、101 至 109 或 114 至 189 或 SEQ ID NO：35 或 191 至 194）的一或多者長一、二、三、四、五或更多胺基酸，只要維持免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）（例如實質上維持，例如，至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%）。於另一具體實施例中，本文所述之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及/或 VH CDR3 的胺基端可相較於本文所述之 CDR（例如 SEQ ID NO：1 至 34、101 至 109 或 114 至 189 或 SEQ ID NO：35 或 191 至 194）的一或多者延長一、二、三、四、五或更多胺基酸，只要維持免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）（例如實質上維持，例如，至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少

95%）。於另一具體實施例中，本文所述之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及/或 VH CDR3 之羧基端可相較於本文所述之 CDR（例如 SEQ ID NO：1 至 34、101 至 109 或 114 至 189 或 SEQ ID NO：35 或 191 至 194）的一或多者延長一、二、三、四、五或更多胺基酸，只要維持免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）（例如實質上維持，例如，至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%）。於另一具體實施例中，本文所述之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及/或 VH CDR3 的胺基端可相較於本文所述之 CDR（例如 SEQ ID NO：1 至 34、101 至 109 或 114 至 189 或 SEQ ID NO：35 或 191 至 194）的一或多者短一、二、三、四、五或更多胺基酸，只要維持免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）（例如實質上維持，例如，至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%）。於一具體實施例中，本文所述之 VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2 及/或 VH CDR3 之羧基端可相較於本文所述之 CDR（例如 SEQ ID NO：1 至 34、101 至 109 或 114 至 189 或 SEQ ID NO：35 或 191 至 194）的一或多者短一、二、三、四、五或更多胺基酸，只要維持免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）（例如實質上維持，例如，至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%）。本領域中已知的任一方法可用以確認

是否維持免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR），例如，本文所提供“實施例”章節（章節 6）中所述的結合分析及條件。

[0236] 於特定態樣中，本文所提供為抗體，其包括抗體輕鏈及重鏈，例如個別輕鏈及重鏈。關於輕鏈，於一特定具體實施例中，本文所述抗體之輕鏈為卡帕輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所述抗體的輕鏈為拉姆達（lambda）輕鏈。於又另一特定具體實施例中，本文所述抗體之輕鏈為人類卡帕（kappa）輕鏈或人類拉姆達（lambda）輕鏈。於一特別具體實施例中，免疫特異性結合 GITR 多胜肽（例如，人類 GITR）的本文所述之抗體包括輕鏈，其中 VL 功能域之胺基酸序列包括本文所述之任何胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：202、204、205、207、208 或 400 至 518），且其中輕鏈之恆定區包括人類卡帕（kappa）輕鏈恆定區之胺基酸序列。於一特別具體實施例中，免疫特異性結合 GITR 多胜肽（例如，人類 GITR）的本文所述之抗體包括輕鏈，其中 VL 功能域之胺基酸序列包括本文所述之任何胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：519），且其中輕鏈之恆定區包括人類卡帕（kappa）輕鏈恆定區之胺基酸序列。於另一特別具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體包括輕鏈，其中 VL 功能域之胺基酸序列可包括本文所述之任何胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：202、204、205、207、208 或 400 至 518），且其中輕鏈

之恆定區包括人類拉姆達（lambda）輕鏈恆定區之胺基酸序列。於另一特別具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體包括輕鏈，其中 VL 功能域之胺基酸序列可包括本文所述之任何胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：519），且其中輕鏈之恆定區包括人類拉姆達（lambda）輕鏈恆定區之胺基酸序列。於一特定具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括輕鏈，其中 VL 功能域之胺基酸包括（SEQ ID NO：207 或 208）且其中輕鏈之恆定區包括人類卡帕（kappa）或拉姆達（lambda）輕鏈恆定區之胺基酸序列。人類恆定區序列之非限制性例子已描述於本領域中，例如見 U.S.專利號 5,693,780 及上述 Kabat EA et al.,（1991）。

[0237] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括輕鏈，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：555、556、571 至 576 及 580。於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括輕鏈，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：571 至 576。

[0238] 關於重鏈，於一特定具體實施例中，本文所述抗體之重鏈可為阿法（α）、戴爾它（δ）、艾普西龍（ε）、加馬（γ）或謬（μ）重鏈。在另一特定具體實施例中，所述之抗體重鏈可包括人類阿法（α）、戴爾它

（δ）、艾普西龍（ε）、加馬（γ）或謬（μ）重鏈。於一特別具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括重鏈，其中 VH 功能域之胺基酸序列可包括本文所述之任何胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：201、203、206 或 215 至 389 之任一），且其中重鏈之恆定區包括人類加馬（γ）重鏈恆定區之胺基酸序列。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體包括重鏈，其中 VH 功能域之胺基酸序列包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：553、554、567 至 570 及 579，且其中重鏈之恆定區包括本文所述之或本領域中已知之人類重鏈的胺基酸。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體包括重鏈，其中 VH 功能域之胺基酸序列包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：581 及 582，且其中重鏈之恆定區包括本文所述之或本領域中已知之人類重鏈的胺基酸。人類恆定區序列非限制性例子已描述於本領域中，例如見 U.S.專利號 5,693,780 及上述 Kabat EA et al.,（1991）。

[0239] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括重鏈，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：553、554、567 至 570 及 579。於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括重鏈，其包括選自下列所組成群組之胺

基酸序列：SEQ ID NO：581 及 582。於一特定具體實施例中，結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括包含 SEQ ID NO：567 至 570 之胺基酸序列的重鏈。

[0240] 於一特定具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括 VL 功能域及 VH 功能域，其包括本文所述之任何胺基酸序列，且其中恆定區包括 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 或 IgY 免疫球蛋白分子或人類 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 或 IgY 免疫球蛋白分子之恆定區的胺基酸序列。在另一特定具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括 VL 功能域以及 VH 功能域，其包括本文所述之任何胺基酸序列，且其中恆定區包括 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 或 IgY 免疫球蛋白分子、任何類型（例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1 及 IgA_2）或任何次類型（例如 IgG_{2a} 及 IgG_{2b}）之免疫球蛋白分子之恆定區的胺基酸序列。於一特別具體實施例中，恆定區包括人類 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 或 IgY 免疫球蛋白分子、任何類型（例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1 及 IgA_2）或任何次類型（例如 IgG_{2a} 及 IgG_{2b}）之免疫球蛋白分子之恆定區的胺基酸序列。

[0241] 在另一特定具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括 VL 功能域及 VH 功能域，其包括本文所述之任何胺基酸序列，且其中恆定區包括人類 IgG_1（例如異型 G1m3、G1m17,1 或

G1m17,1,2）或人類 IgG_4 之恆定區的胺基酸序列。於一特別具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體包括 VL 功能域及 VH 功能域，其包括本文所述之任何胺基酸序列，且其中恆定區包括人類 IgG_1（異型 G1m3）的恆定區之胺基酸序列。人類恆定區非限制性例子述於本領域中例如見上述 Kabat EA et al.,（1991）。

[0242] 於另一具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括輕鏈，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：555、556、571 至 576 及 580，及重鏈，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：553、554、567 至 570 及 579。於另一具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述之抗體或其片段包括輕鏈，其包括 SEQ ID NO：576 之胺基酸序列，及重鏈，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：581 及 582。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括輕鏈，其包括 SEQ ID NO：555 或 556 之胺基酸序列，及重鏈，其包括 SEQ ID NO：554 之胺基酸序列。

[0243] 在某些具體實施例中，一、二或更多突變（例如胺基酸取代）經導入至本文所述之抗體或其片段之 Fc 區（例如 CH2 功能域（人類 IgG_1 之殘基 231 至 340）及/或 CH3 功能域（人類 IgG_1 之殘基 341-447）及/或鉸鏈

區，其具有依據 Kabat 編號系統編號（例如 Kabat 中之 EU 索引（EU index））以改變抗體之一或多功能特性，諸如血清半衰期、補體結合、Fc 受體結合及/或抗原-依賴性細胞性細胞毒性。

[0244] 在某些具體實施例中，一、二或更多突變（例如胺基酸取代）經導入至 Fc 區（CH1 功能域）之鉸鏈區，使得鉸鏈區中半胱胺酸殘基數目改變（例如增加或減少），如例如 U.S.專利號 5,677,425 所述。可改變 CH1 功能域鉸鏈區中半胱胺酸殘基數目為例如協助輕及重鏈之組合，或改變（例如增加或減少）抗體之穩定性。

[0245] 在一些具體實施例中，一、二或更多突變（例如胺基酸取代）經導入至本文所述之抗體或其片段之 Fc 區（例如 CH2 功能域（人類 IgG_1 之殘基 231 至 340）及/或 CH3 功能域（人類 IgG_1 之殘基）及/或鉸鏈區，其具有依據 Kabat 編號系統編號（例如 Kabat 中之 EU 索引（EU index））以增加或減少抗體對效應子細胞表面上 Fc 受體（例如經活化之 Fc 受體）之親和性。增加或減少抗體對 Fc 受體之親和性的抗體或其片段之 Fc 區中之突變及導入此種突變至 Fc 受體或其片段的技術為發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法。可做出以改變抗體對 Fc 受體之親和性的抗體 Fc 受體中突變的例子述於例如 Smith P et al.,（2012）PNAS 109：6181-6186、U.S.專利號 6,737,056 及國際公開案號 WO 02/060919；WO 98/23289；且 WO 97/34631，其以引用方式併入本文。

[0246] 於一特定具體實施例中，一、二或更多胺基酸突變（即取代、插入或缺失）經導入至 IgG 恆定功能域或其 FcRn-結合片段（較佳地，Fc 或鉸鏈-Fc 功能域片段）以改變（例如減少或增加）活體內抗體之半衰期。見例如國際公開案號 WO 02/060919；WO 98/23289；且 WO 97/34631；且 U.S. 專利號 5,869,046、6,121,022、6,277,375 及 6,165,745 關於將改變（例如減少或增加）活體內抗體之半衰期之突變的例子。在一些具體實施例中，一、二或更多胺基酸突變（即取代、插入或缺失）經導入至 IgG 恆定功能域或其 FcRn-結合片段（較佳地，Fc 或鉸鏈-Fc 功能域片段）以減少活體內抗體之半衰期。在其他具體實施例中，一、二或更多胺基酸突變（即取代、插入或缺失）經導入至 IgG 恆定功能域或其 FcRn-結合片段（較佳地 Fc 或鉸鏈-Fc 功能域片段）以增加活體內抗體之半衰期。於一特定具體實施例中，抗體可在第二恆定（CH2）功能域（人類 IgG_1 之殘基 231 至 340）及/或第三恆定（CH3）功能域（人類 IgG_1 之殘基 341-447）具有一或多胺基酸突變（例如取代），其依據 Kabat 中之 EU 索引（EU index）編號（上述 Kabat EA et al.,（1991））。於一特定具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段之 IgG_1 的恆定區包括甲硫胺酸（M）為酪胺酸（Y）取代在位置 252、絲胺酸（S）為蘇胺酸（T）取代在位置 254 及蘇胺酸（T）為麩胺酸（E）取代在位置 256，依據 Kabat 中之 EU 索引（EU index）編

號。見 U.S.專利號 7,658,921，其以引用方式併入本文。此種類之突變體 IgG，稱為“YTE 突變體”，相較於野生型版本之相同抗體已顯示展現四倍增加之半衰期（見 Dall'Acqua WF et al.,（2006）J Biol Chem 281：23514-24）。在某些具體實施例中，抗體或其抗原-結合片段包括 IgG 恆定功能域，其包括在位置 251 至 257、285 至 290、308 至 314、385 至 389 及 428 至 436 的胺基酸殘基之一、二、三或更多胺基酸取代，其依據 Kabat 中之 EU 索引（EU index）編號。

[0247] 在進一步具體實施例中，一、二或更多胺基酸取代經導入至 IgG 恆定功能域 Fc 區，以改變抗體之效應子功能。舉例來說，選自胺基酸殘基 234、235、236、237、297、318、320 及 322 之一或多胺基酸（依據 Kabat 中之 EU 索引（EU index）編號）可經不同胺基酸殘基取代，使得抗體具有對作用配體（effector ligand）改變之親和性，但維持親代抗體之抗原-結合能力。親和性改變之作用配體（effector ligand）可為，例如，Fc 受體或補體之 C1 成分。此方法進一步詳細描述於 U.S.專利號 5,624,821 及 5,648,260。在一些具體實施例中，恆定區功能域之缺失或去活化（透過點突變或其他方法）可降低循環抗體之 Fc 受體結，因而增加腫瘤局部化。見例如 U.S.專利號 5,585,097 及 8,591,886 描述刪除或去活化恆定功能域因而增加腫瘤局部化之突變。在某些具體實施例中，一或多胺基酸取代可經導入至本文所述抗體之 Fc 區，以

移去 Fc 區上可能醣基化位置，其可減少 Fc 受體結合（見例如 Shields RL et al.,（2001）J Biol Chem 276：6591-604）。在各種具體實施例中，可造成本文所述抗體之恆定區中一或多下述突變：N297A 取代；N297Q 取代；L235A 取代及 L237A 取代；L234A 取代及 L235A 取代；E233P 取代；L234V 取代；L235A 取代；C236 缺失；P238A 取代；D265A 取代；A327Q 取代；或 P329A 取代，其依據 Kabat 中之 EU 索引（EU index）編號。

[0248] 於一特定具體實施例中，本文所述抗體或其抗原-結合片段包括 IgG_1 之恆定功能域帶有 N297Q 或 N297A 胺基酸取代。

[0249] 在某些具體實施例中，本文所述抗體之恆定區中選自胺基酸殘基 329、331 及 322 之一或多胺基酸（依據 Kabat 中之 EU 索引（EU index）編號）可經不同胺基酸殘基取代，使得抗體具有改變之 C1q 結合及/或降低或廢止之補體依賴性細胞毒性（CDC）。此方法進一步詳細描述於 U.S.專利號 6,194,551（Idusogie et al）。在一些具體實施例中，本文所述抗體 CH2 功能域之 N 端區中之胺基酸位置 231 至 238 中一或多胺基酸殘基經改變因而改變抗體固定補體之能力。此方法進一步描述於國際公開案號 WO 94/29351。在某些具體實施例中，本文所述抗體之 Fc 區經修飾以增加抗體媒介抗體依賴性細胞性細胞毒性（ADCC）之能力及/或藉由突變下述位置之一或多胺基酸（例如導入胺基酸取代）增加抗體對 Fcγ受體之親和

性：238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438 或 439，其依據 Kabat 中之 EU 索引（EU index）編號。此方法進一步描述於國際公開案號 WO 00/42072。

[0250] 在某些具體實施例中，本文所述抗體包括 IgG_4 抗體之恆定區且在重鏈胺基酸殘基 228 之絲胺酸（依據 Kabat 中之 EU 索引（EU index）編號）取代脯胺酸。

[0251] 具有降低之岩藻糖含量的抗體經報導具有對 Fc 受體，諸如，例如 FcγRIIIa 增加之親和性。據此，在某些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段具有降低之岩藻糖含量或無岩藻糖含量。此抗體可使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之技術產生。例如，抗體可被表現在缺陷或缺少岩藻糖基化能力之細胞。於一特定實例中，具有剔除 α1,6-岩藻糖基轉移酶之對偶基因兩者之細胞株可用以產生具有降低之岩藻糖含量的抗體。Potelligent®系統（Lonza）為此種系統的例子，可用於生產具有降低之岩藻糖含量的抗體。或者，具有降低之岩藻糖含量或無岩藻糖含量的抗體或抗原-結合片段可由例如下述生產：（i）在避免或降低岩藻糖基化之條件下

培養細胞；（ii）轉譯後移去岩藻糖（例如以岩藻糖苷酶酵素）；（iii）轉譯後加入所欲之醣，例如在重組表現非糖化之醣蛋白；或（iv）純化醣蛋白，以選擇未經岩藻糖基化之抗體或其抗原-結合片段。見例如 Longmore GD & Schachter H（1982）Carbohydr Res 100：365-92 and Imai-Nishiya H et al.,（2007）BMC Biotechnol. 7：84 對於生產具有無岩藻糖含量或降低之岩藻糖含量之抗體或其抗原-結合片段之方法。

[0252] 在某些具體實施例中，本文所述之抗體或其抗原-結合片段對 CD32B（亦已知為 FcγRIIB 或 FCGR2B）具有增加之親和性，例如當相較於具有野生型 Fc 區之抗體，例如 IgG1 Fc 時。在某些具體實施例中，相較於 CD32A（FcγRIIA）及 CD16（FcγRIIIA）兩者，本文所述之抗體或其抗原-結合片段對 CD32B（FcγRIIB）具有選擇性增加之親和性。提供導致對 CD32B 增加之親和性的序列改變，例如，在 Mimoto et al., Protein Engineering, Design & Selection 10：589-598（2013）, Chu et al., Molecular Immunology 45：3926-3933（2008），及 Strohl, Current Opinion in Biology 20：685-691（2009），各者整體以引用方式併入本文。在一些具體實施例中，對 CD32B 具有增加之親和性的抗體或抗原-結合片段包括重鏈恆定區，例如 IgG1 恆定區或其片段，其包括選自由下述所組成群組的突變：G236D、P238D、S239D、S267E、L328F、L328E、在位置 236 之後插入精

胺酸及其組合，其依據 EU 索引（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda（1991））編號。在一些具體實施例中，對 CD32B 具有增加之親和性的抗體或抗原-結合片段包括重鏈恆定區，例如 IgG1 恆定區或其片段，其包括 S267E 及 L328F 取代。在一些具體實施例中，對 CD32B 具有增加之親和性的抗體或抗原-結合片段包括重鏈恆定區，例如 IgG1 恆定區或其片段，其包括 P238D 及 L328E 取代。在一些具體實施例中，對 CD32B 具有增加之親和性的抗體或抗原-結合片段包括重鏈恆定區，例如 IgG1 恆定區或其片段，其包括 P238D 取代及選自下列所組成群組之取代：E233D、G237D、H268D、P271G、A330R 及其組合。在一些具體實施例中，對 CD32B 具有增加之親和性的抗體或抗原-結合片段包括重鏈恆定區，例如 IgG1 恆定區或其片段，其包括 P238D、E233D、G237D、H268D、P271G 及 A330R 取代。在一些具體實施例中，對 CD32B 具有增加之親和性的抗體或抗原-結合片段包括重鏈恆定區，例如 IgG1 恆定區或其片段，其包括 G236D 及 S267E。在一些具體實施例中，對 CD32B 具有增加之親和性的抗體或抗原-結合片段包括重鏈恆定區，例如 IgG1 恆定區或其片段，其包括 S239D 及 S267E。在一些具體實施例中，對 CD32B 具有增加之親和性的抗體或抗原-結合片段包括重鏈恆定區，例如 IgG1 恆定區或其片段，其包括 S267E 及 L328F。在一些具體實施

例中，對 CD32B 具有增加之親和性的抗體或抗原-結合片段包括重鏈恆定區，例如 IgG1 恆定區或其片段，其包括在位置 236 後插入精胺酸及 L328R。

[0253] 於另一特別具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括輕鏈及重鏈，其中（i）輕鏈包括 VL 功能域，其包括 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其具有 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如列於表 1 者）之胺基酸序列；（ii）重鏈包括 VH 功能域，其包括 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其具有 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如列於表 2 者）之胺基酸序列；（iii）輕鏈進一步包括恆定輕鏈功能域，其包括人類卡帕（kappa）輕鏈恆定功能域之胺基酸序列；且（iv）重鏈進一步包括恆定重鏈功能域，其包括人類 IgG_1（任意地 IgG_1（異型 Glm3））重鏈恆定功能域之胺基酸序列。

[0254] 於另一特別具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括輕鏈及重鏈，其中（i）輕鏈包括 VL 功能域，其包括抗體 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如 SEQ ID NO：202、204、205、207、208 或 400 至 518 或 SEQ ID NO：519）之胺基酸序列；（ii）重鏈包括 VH 功能域，其包括抗體 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如 SEQ ID NO：201、203、206 或 215 至 389）之胺基酸序列；（iii）輕鏈進一步包括恆定功能域，其包括人類卡帕（kappa）輕鏈恆定功能域之胺基酸序列；且（iv）重鏈進一步包括恆定功能域，其包括人類 IgG_1（任意地 IgG_1（異型 Glm3））重鏈恆定功能域之胺基酸序列。

[0255] 於另一特別具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括輕鏈及重鏈，其中（i）輕鏈包括 VL 功能域，其包括 Hum231#1 或

Hum231#2（例如 SEQ ID NO：207 或 208）之胺基酸序列；（ii）重鏈包括 VH 功能域，其包括 Hum231#1 或 Hum231#2（例如 SEQ ID NO：206）之胺基酸序列；（iii）輕鏈進一步包括恆定功能域，其包括人類卡帕（kappa）輕鏈恆定功能域之胺基酸序列；且（iv）重鏈進一步包括恆定功能域，其包括人類 IgG_1（任意地 IgG_1（異型 G1m3））重鏈恆定功能域之胺基酸序列。

[0256] 於另一特別具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括輕鏈及重鏈，其中（i）輕鏈包括 VL 功能域，其包括 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如列於表 1 者）之胺基酸序列；（ii）重鏈包括 VH 功能域，其包括 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如列於表 2 者）之胺基酸序列；

（iii）輕鏈進一步包括恆定輕鏈功能域，其包括人類 IgG_4 恆定功能域之胺基酸序列；且（iv）重鏈進一步包括恆定重鏈功能域，其包括人類 IgG_4 重鏈恆定功能域之胺基酸序列。

[0257] 於另一特別具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括輕鏈及重鏈，其中（i）輕鏈包括 VL 功能域，其包括本文所述抗體之任一，例如 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如 SEQ ID NO：202、204、205、207、208 或 400 至 518 或 SEQ ID NO：519）之胺基酸序列；（ii）重鏈包括 VH 功能域，其包括本文所述抗體之任一，例如 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如 SEQ ID NO：201、203、206 或 215 至 389）之胺基酸序列；（iii）輕鏈進一步包括恆定功能域，其包括人類 IgG_4 輕鏈恆定功能域之胺基酸序列；且（iv）重鏈進一步包括恆定功能域，其包括人類 IgG_4 重鏈恆定功能域之胺基酸

序列。

[0258] 於另一特別具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體包括輕鏈及重鏈，其中（i）輕鏈包括 VL 功能域，其包括 Hum231#1 或 Hum231#2（例如 SEQ ID NO：207 或 208）之胺基酸序列；（ii）重鏈包括 VH 功能域，其包括 Hum231#1 或 Hum231#2（例如 SEQ ID NO：206）之胺基酸序列；（iii）輕鏈進一步包括恆定功能域，其包括人類 IgG_4 輕鏈恆定功能域之胺基酸序列；且（iv）重鏈進一步包括恆定功能域，其包括人類 IgG_4 重鏈恆定功能域之胺基酸序列。

[0259] 於一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含選自下列所組成群組：SEQ ID NO：553、554 及 567 至 570 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包含選自下列所組成群組：SEQ ID NO：555、556 及 571 至 576 之胺基酸序列的輕鏈。於一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含選自下列所組成群組之胺基酸序列的重鏈：SEQ ID NO：581 或 582；且（b）包括 SEQ ID NO：576 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：553 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：556 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例

中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：554 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：556 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：581 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：556 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：582 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：556 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：553 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：555 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：554 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：555 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：567 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：573 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：567 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：576 之胺基酸序列的輕

鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：554 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：576 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：581 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：576 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：582 之胺基酸序列的重鏈；且（b）包括 SEQ ID NO：576 之胺基酸序列的輕鏈。

[0260] 在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：553 之胺基酸序列的重鏈，具有在胺基酸位置 298，N 取代為 A 或 Q 之胺基酸取代；且（b）包含選自下列所組成群組：SEQ ID NO：555、556 及 571 至 576 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：553 之胺基酸序列的重鏈，具有在胺基酸位置 298，N 取代為 A 或 Q 之胺基酸取代；且（b）包括 SEQ ID NO：556 之胺基酸序列的輕鏈。在另一特定具體實施例中，本文所提供之特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體包括（a）包含 SEQ ID NO：553 之胺基酸序列的重鏈，具有在胺基酸位置 298，N 取

代為 A 或 Q 之胺基酸取代；且（b）包括 SEQ ID NO：555 之胺基酸序列的輕鏈。

[0261] 在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括一、二、三或四 VL 框架區（FR），其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如見表 3）本文所述之胺基酸序列。在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括一、二、三或四 VH 框架區（FR），其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如見表 4）本文所述之胺基酸序列。在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體或其片段包括本文所述抗體（例如 Hum231#1 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、

pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161）之一的 FR 之一、二、三、四、五、六、七或八者。在特定具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括框架區（例如 VL 功能域及/或 VH 功能域之框架區），其為人類框架區或衍生自人類框架區。人類框架區非限制性例子述於本領域中例如見 Kabat EA et al.,（1991）上述）。在某些具體實施例中，本文所述抗體包括框架區（例如 VL 功能域及/或 VH 功能域之框架區），其為靈長類（例如非人類靈長類）框架區或衍生自靈長類（例如非人類靈長類）框架區。

[0262] 舉例來說，來自抗原-特異性非人類抗體，典型為嚙齒動物來源（例如小鼠或大鼠），之 CDR 移植到同源人類或非人類靈長類接受者框架。於一具體實施例中，非人類靈長類接受者框架為來自舊世界猿（舊世界猿（Old World ape））。於一特定具體實施例中，舊世界猿（Old World ape）接受者框架來自黑猩猩（Pan troglodytes）、侏儒黑猩猩（Pan paniscus）或大猩猩（Gorilla gorilla）。於一特別具體實施例中，非人類靈長類接受者框架來自黑猩猩（chimpanzee Pan troglodytes）。於一特別具體實施例中，非人類靈長類接受者框架來自舊世界猴（Old World monkey）接受者框架。於一特定具體實施例中，舊世界猴（Old World

monkey）接受者框架來自獼猴屬（genus Macaca）。在某一具體實施例中，非人類靈長類接受者框架源自馬來猴（Macaca cynomolgus）。非人類靈長類框架序列描述於U.S.專利申請公開案號 US 2005/0208625。

[0263] 在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括一、二或更多 VL 框架區（FR），其具有上述表 3 所列抗體之任一本文所述之胺基酸序列。在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括一、二或更多 VH 框架區（FR），其具有上述表 4 所列抗體之任一本文所述之胺基酸序列。在特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括一、二或更多 VL 框架區，其具有上述表 3 所列抗體之任一本文所述之胺基酸序列，及一、二或更多 VH 框架區，其具有上述表 4 所列抗體本文所述之胺基酸序列。

[0264] 在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VL 功能域之框架區，其具有選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-452、454-464、467-477、481-486、488-513 或 515-518 及/或 VH 功能域之框架區，其具有選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、206、215、217-234、236-256、258、259、261-265、

267、268、271-273、276、277、280、281、283-285、287、288、290、291、294、296-299、301、304-306、308、313-316、319、320、322-325、327、328、333、336、338-340、342、343、345、350、354-356、358-360、362-368、380、384 或 387。在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VL 功能域之框架區，其具有選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-464、467-477、481-486、488-513 或 515-519 及/或 VH 功能域之框架區，其具有選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、206、215、217-234、236-256、258、259、261-265、267、268、270-273、276、277、280、281、283-285、287、288、290、291、294、296-299、301、304-306、308、313-316、319、320、322-325、327、328、333、336、338-340、342、343、345、350、354-356、358-360 或 362-368。在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VL 功能域的一、二、三或四框架區，其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107（例如 SEQ ID NO：

202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-452、454-464、467-477、481-486、488-513 或 515-518）之胺基酸序列，其帶有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或更多胺基酸突變（例如胺基酸取代，諸如保留性胺基酸取代）及/或 VH 功能域之框架區，其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107（例如 SEQ ID NO：201、206、215、217-234、236-256、258、259、261-265、267、268、271-273、276、277、280、281、283-285、287、288、290、291、294、296-299、301、304-306、308、313-316、319、320、322-325、327、328、333、336、338-340、342、343、345、350、354-356、358-360、362-368、380、384 或 387）之胺基酸序列。在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VL 功能域的一、二、三或四框架區，其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如 SEQ

ID NO：202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-464、467-477、481-486、488-513 或 515-519）之胺基酸序列，其帶有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或更多胺基酸突變（例如胺基酸取代，諸如保留性胺基酸取代）及/或 VH 功能域之框架區，其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如 SEQ ID NO：201、206、215、217-234、236-256、258、259、261-265、267、268、270-273、276、277、280、281、283-285、287、288、290、291、294、296-299、301、304-306、308、313-316、319、320、322-325、327、328、333、336、338-340、342、343、345、350、354-356、358-360 或 362-368）之胺基酸序列。在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VH 功能域的一、二、三或四框架區，其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160、pab2161

（例如 SEQ ID NO：201、203、206 或 215 至 389）之胺基酸序列，其帶有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或更多胺基酸突變（例如胺基酸取代，諸如保留性胺基酸取代）及/或 VL 功能域之框架區，其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如 SEQ ID NO：201、203、206 或 215 至 389）之胺基酸序列。在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VL 功能域的一、二、三或四框架區，其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107（例如 SEQ ID NO：202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-452、454-464、467-477、481-486、488-513 或 515-518）之胺基酸序列，其帶有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或更多胺基酸突變（例如胺基酸取代，諸如保留性胺基酸取代）及/或 VH 功能域的一、二、三或四框架區，其具有 SEQ ID NO：201、203、206 或 215 至 389 之胺基酸序列，其帶有

1、2、3、4、5、6、7、8、9 或更多胺基酸突變（例如胺基酸取代，諸如保留性胺基酸取代）。在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VL 功能域的一、二、三或四框架區，其具有本文所述抗體之任一，例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如 SEQ ID NO：202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-464、467-477、481-486、488-513 或 515-519）之胺基酸序列，其帶有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或更多胺基酸突變（例如胺基酸取代，諸如保留性胺基酸取代）及/或 VH 功能域的一、二、三或四框架區，其具有 SEQ ID NO：201、203、206 或 215 至 389 之胺基酸序列，其帶有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或更多胺基酸突變（例如胺基酸取代，諸如保留性胺基酸取代）。

[0265] 在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VL 框架區（FR），其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於上述本文表 3 所述之 VL 框架區。在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VH 框架區

（FR），其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於上述本文表 4 所述之 VH 框架區。在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VH 框架區（FR），其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於上述本文表 4 所述之 VH 框架區，及 VL 框架區（FR），其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於上述本文表 3 所述之 VL 框架區。

[0266] 在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VL 框架區（FR），其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如表 3 所列者）本文所述之 VL 框架區。在一些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括 VH 框架區（FR），其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、

pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如表 4 所列者）本文所述之 VH 框架區。在某些具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段包括：（i）VL 框架區（FR），其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如表 3 所列者）本文所述之 VL 框架區；且（ii）VH 框架區（FR），其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如表 4 所列者）本文所述之 VH 框架區。

[0267] 二序列（例如胺基酸序列或核酸序列）之間確定百分比相似度亦可使用數學演算法完成。運用於比對二序列之數學演算法的特定、非限定例子為 Karlin S &

Altschul SF（1990）PNAS 87：2264-2268 之演算法，經修飾為 Karlin S & Altschul SF（1993）PNAS 90：5873-5877 中者。此演算法併入 Altschul SF et al.,（1990）J Mol Biol 215：403 之 NBLAST 及 XBLAST 程式。BLAST 核苷酸檢索可由 NBLAST 核苷酸程式參數組，例如對於分數=100，字長=12，進行以獲得同源於本文所述之核酸分子之核苷酸序列。BLAST 蛋白質檢索可以 XBLAST 程式參數組，例如對分數 50，字長=3，進行以獲得同源於本文所述之蛋白質分子之胺基酸序列。為了比對目的獲得跳空排列，可如 Altschul SF et al.,（1997）Nuc Acids Res 25：3389 3402 中所描述運用 Gapped BLAST。或者，可使用 PSI BLAST 進行重複檢索，其偵測分子（Id.）之間疏遠關（distant relationship）。當運用 BLAST 時，可使用 Gapped BLAST 及 PSI Blast 程式、個別程式的（例如 XBLAST 及 NBLAST 之）系統內定參數（default parameter）（見例如在全球資訊網 ncbi.nlm.nih.gov 上 National Center for Biotechnology Information（NCBI））。運用於比對序列之數學演算法的另一特定、非限制例子為 Myers and Miller, 1988, CABIOS 4：11 17 的演算法。此演算法併入 ALIGN 程式（第 2.0 版），其為 GCG 序列排列軟體套件之部分。當運用 ALIGN 程式比對胺基酸序列時，可使用 PAM120 權重殘基表（weight residue table）、12 之缺口長度罰、與 4 之缺口罰。

[0268] 二序列之間的百分比相似度可使用類似於上

述者之技術，在有或無容許缺口下確定。計算百分比相似度，典型僅計算完全相配者。

[0269] 在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於抗體 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如 SEQ ID NO：202、204、205、207、208 或 400 至 518 或 SEQ ID NO：519）之 VL 功能域之胺基酸序列。在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於抗體 Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、Hum231#1、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161（例如 SEQ ID NO：202、204、205、207、208 或 400 至 518 或 SEQ ID NO：519）之 VL 功能域之胺基酸序列，其中抗體或抗原-結合片段包括 CDR（例如 VL CDR），其與表 1 及/或表 2

所列之抗體的 CDR（例如 VL CDR）相同（例如 CDR 為與表 1 及/或 2 按名稱所指之特別抗體的 CDR 相同）。

[0270] 在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 VL 框架區，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於選自下列所組成群組之框架區之胺基酸序列：SEQ ID NO：202、204、205、207、208 及 400 至 518。在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VL 功能域，其包括 VL 框架區，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於 SEQ ID NO：519 之胺基酸序列。於一特別具體實施例中，抗體包括相同於表 1 所列抗體 VL CDR（例如表 1 之一列中的 VL CDR）之 VL CDR。

[0271] 在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於 SEQ ID NO：201、203、206 或 215 至 389 之 VH 功能域之胺基酸序列。在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於 SEQ ID NO：201、203、206 或 215 至 389 之 VH 功能域之胺基酸序列，其中抗體或抗原-結合片段包括 CDR（例如 VL

CDR），其為與表 1 及/或表 2 所列之抗體的 CDR（例如 VL CDR）相同（例如 CDR 與表 1 及/或 2 按名稱所指之特別命名抗體的 CDR 相同）。

[0272] 在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 VH 框架區，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於選自下列所組成群組之框架區之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389。於一特別具體實施例中，抗體包括與表 2 所列抗體之 VH CDR（例如表 2 之一列中的 VH CDR）相同的 VH CDR。

[0273] 在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括：（i）VL 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於選自下列所組成群組之 VL 功能域之胺基酸序列：SEQ ID NO：202、204、205、207、208 及 400 至 518；且（ii）VL 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於 SEQ ID NO：201、203、206 或 215 至 389 之 VH 功能域之胺基酸序列。在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括：（i）VL 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於 SEQ ID NO：519 之胺基酸序列；且（ii）VL 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少

90%、至少 95%或至少 98%序列相同於 SEQ ID NO：304 之 VH 功能域之胺基酸序列。在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括：（i）VL 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於選自下列所組成群組之 VL 功能域之胺基酸序列：SEQ ID NO：202、204、205、207、208 及 400 至 518；且（ii）VH 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於選自下列群組之 VH 功能域之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389，其中抗體或抗原-結合片段包括 CDR（例如 VL CDR），其為相同於表 1 及/或表 2 所列之抗體的 CDR（例如 VL CDR）（例如 CDR 相同於表 1 及/或 2 按名稱所指之特別抗體的 CDR）。在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括：（i）VL 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於 SEQ ID NO：519 之胺基酸序列；且（ii）VH 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於 SEQ ID NO：304 之胺基酸序列，其中抗體或抗原-結合片段包括 CDR（例如 VL CDR），其為相同於表 1 及/或表 2 所列之抗體的 CDR（例如 VL CDR）（例如 CDR 相同於表 1 及/或 2 按名稱所指之特別抗體的 CDR）。

[0274] 在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR

（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括：（i）VL 功能域，其包括 VL 框架區，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於選自下列所組成群組之框架區之胺基酸序列：SEQ ID NO：202、204、205、207 及 208；且（ii）VH 功能域，其包括 VH 框架區，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於選自下列所組成群組之框架區之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389。於一特別具體實施例中，該抗體包括 VL CDR（為相同於表 3 所列抗體之 VL CDR）及/或 VH CDR（為相同於表 4 所列抗體之 VH CDR）。

[0275] 在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於選自下列群組之 VH 功能域之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389。在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於選自下列群組之 VH 功能域之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389，其中抗體或抗原-結合片段包括 CDR（例如 VL CDR），其為相同於表 1 及/或表 2 所列之抗體的 CDR（例如 VL CDR）（例如 CDR 相同於表 1 及/或 2 所指特別抗體的 CDR）。

[0276] 在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段包括 VH 功能域，其包括 VH 框架區，其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%序列相同於選自下列所組成群組之框架區之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389。於一特別具體實施例中，該抗體包括 VH CDR，其為相同於表 2 所列抗體之 VH CDR（例如表 2 之一列中的 VH CDR）。

[0277] 於另一態樣中，本文提供為結合 GITR 之相同或重疊表位（例如人類 GITR 的表位）之抗體，如本文所述抗體（例如抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107）或抗體 pab2159、pab2160、pab2161 或 Hum231#2w。在某些具體實施例中，抗體之表位可由例如 NMR 光譜術、X 光繞射結晶學研究、ELISA 分析、偶合質譜術（例如液相層析電噴灑質譜術）之氫/氘交換、陣列為主之寡-胜肽掃描分析及/或突變繪圖（例如位置導向突變繪圖）確定。對於 X 光結晶學，可使用本領域中已知方法任一完成結晶化（例如 Giegé R et al.,（1994）Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50（Pt 4）：339-350；McPherson A（1990）Eur J Biochem 189：1-23；Chayen NE（1997）Structure 5：

1269-1274；McPherson A（1976）J Biol Chem 251：6300-6303）。抗體：抗原晶體可使用廣知之 X 光繞射技術研究且可使用電腦軟體諸如 X-PLOR（Yale University, 1992, distributed by Molecular Simulations, Inc.；see e.g., Meth Enzymol（1985）volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.,；U.S. Patent Application No. 2004/0014194）及 BUSTER（Bricogne G（1993）Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49（Pt 1）：37-60；Bricogne G（1997）Meth Enzymol 276A：361-423, ed Carter CW；Roversi P et al.,（2000）Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56（Pt 10）：1316-1323）精煉。突變繪圖研究可使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之任一方法完成。見例如上述 Champe M et al.,（1995）及上述 Cunningham BC & Wells JA（1989）關於突變技術的描述，包括丙胺酸掃描突變技術。於一特定具體實施例中，抗體之表位或其抗原-結合片段由使用丙胺酸掃描突變研究，諸如以下章節 6 所述確定。此外，識別且結合 GITR（例如，人類 GITR）之相同或重疊表位的抗體可使用常規技術諸如免疫分析法辨識，例如，藉由顯示一抗體阻擋另一抗體結合標的抗原之能力，即競爭性結合分析。亦可使用競爭結合分析確定二抗體是否對表位具有類似結合特異性。競爭性結合可在在分析中確定，其中測試下的免疫球蛋白抑制參考抗體特異性結合共同抗原，諸如 GITR。已知許多類型之競爭性結合分析，例如固相直接或間接放射性免疫分析

（RIA）、固相直接或間接酵素免疫分析法（EIA）、三明治競爭分析（見 Stahli C et al.,（1983）Methods Enzymol 9：242-253）；固相直接生物素-抗生物素蛋白 EIA（見 Kirkland TN et al.,（1986）J Immunol 137：3614-9）；固相直接經標幟之分析、固相直接經標幟之三明治分析（見 Harlow E & Lane D,（1988）Antibodies：A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press）；使用 I-125 標籤之固相直接標籤 RIA（見 Morel GA et al.,（1988）Mol Immunol 25（1）：7-15）；固相直接生物素-抗生物素蛋白 EIA（Cheung RC et al.,（1990）Virology 176：546-52）；且直接經標幟之 RIA（Moldenhauer G et al.,（1990）Scand J Immunol 32：77-82）。典型地，此分析涉及使用結合帶有該些未經標幟之測試免疫球蛋白及經標幟之參考免疫球蛋白任一之固體表面或細胞的純化之抗原（例如 GITR，諸如人類 GITR）。競爭性抑制可在測試免疫球蛋白存在下，由測定結合固體表面或細胞之標籤量而測量。通常，測試免疫球蛋白以過量存在。通常，當競爭抗體過量存在時，其將會抑制參考抗體特異性結合共同抗原至少 50-55%、55-60%、60-65%、65-70% 70-75%或更多。競爭結合分析可使用經標幟之抗原或經標幟之抗體以許多不同形式配置。在此分析之共同版本中，抗原經固定化於 96 孔盤。未經標幟之抗體阻擋經標幟之抗體結合抗原的能力之後使用放射性或酵素標籤測量。進一步細節見，例如，Wagener C et al.,

（1983）J Immunol 130：2308-2315；Wagener C et al.,（1984）J Immunol Methods 68：269-274；Kuroki M et al.,（1990）Cancer Res 50：4872-4879；Kuroki M et al.,（1992）Immunol Invest 21：523-538；Kuroki M et al.,（1992）Hybridoma 11：391-407 and Antibodies：A Laboratory Manual, Ed Harlow E & Lane D editors supra, pp. 386-389。

[0278] 於一具體實施例中，使用表面電漿共振（BIAcore®），例如藉由'以串聯方式'諸如述於 Abdiche YN et al.,（2009）Analytical Biochem 386：172-180 者，進行競爭分析，於此 GITR 抗原經固定化於晶片表面，例如，CM5 感應器晶片，且抗 GITR 抗體之後於晶片上跑過。為了確定抗體是否與本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段競爭，抗 GITR 抗體先在晶片表面跑過以達到飽和，之後潛在競爭抗體加入。相對於非競爭控制組，競爭抗體的結合可經確定且量化。

[0279] 在某些態樣中，可使用競爭結合分析確定抗體是否例如以劑量依賴性方式被另一抗體競爭性阻擋，舉例而言，當二抗體在競爭結合分析諸如競爭 ELISA 分析中識別相同或空間重疊表位時，抗體結合與參考抗體基本上相同表位或重疊表位，其可在許多不同形式中使用經標幟之抗原或經標幟之抗體配置。於一特別具體實施例中，競爭結合分析中抗體可與本文所述抗體（例如抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、

pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107, 或抗體 pab2159、pab2160、pab2161 或 Hum231#2w）或其嵌合或 Fab 抗體或包括本文所述抗體（例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160、pab2161 或 Hum231#2w）之 VH CDR 及 VL CDR 的抗體測試。

[0280] 於另一態樣中，本文提供為與本文所述抗體（例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107）或抗體 pab2159、pab2160、pab2161 或 Hum231#2w 競爭（例如以劑量依賴性方式）結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體，其使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之分析或本文所述之分析（例如 ELISA 競爭性分析或表面電漿共振）確定。於另一態樣中，本文提供為競爭性抑制（例如以劑量依賴性方式）本文所述抗體（例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、

pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160、pab2161 或 Hum231#2w）結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體，其使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之分析或本文所述之分析（例如述於以下實施例 6 之 ELISA 競爭性分析或懸浮陣列或表面電漿共振分析）確定。於特別具體實施例中，此競爭性阻擋抗體活化、誘導或增強一或多 GITR 活性。於特定態樣中，本文所提供為（例如，人類 GITR）與包括本文所述之胺基酸序列（例如抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 或 Hum231#2w 之 VL 及/或 VH 胺基酸序列）的抗體競爭（例如以劑量依賴性方式）特異性結合 GITR 之抗體，其使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之分析或本文所述之分析（例如述於以下實施例 6 之 ELISA 競爭性分析或懸浮陣列或表面電漿共振分析）確定。

[0281] 在某些具體實施例中，本文所提供為與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）的程度與本文所述抗體自體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）的程

度相同的抗體。在一些具體實施例中，本文提供為第一抗體，其與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR），其中該第一抗體在分析中競爭結合，該分析包括下述步驟：（a）以呈未經標幟之形式的第一抗體在容器中培養 GITR 轉染之細胞；且（b）添加呈經標幟之形式的本文所述抗體至容器中且培養容器中的細胞；且（c）偵測呈經標幟之形式的本文所述抗體結合細胞。在某些具體實施例中，本文提供為第一抗體，其與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR），其中競爭呈現為降低第一抗體結合 GITR 超過 80%（例如 85%、90%、95%或 98%或介於 80%至 85%、80%至 90%、85%至 90%或 85%至 95%）。

[0282] 於特定態樣中，本文所提供為與包括具有選自下列所組成群組之胺基酸序列的 VL 功能域：SEQ ID 202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-452、454-464、467-477、481-486、488-513 及 515-518 以及具有選自下列所組成群組之胺基酸序列的 VH 功能域：SEQ ID NO：201、206、215、217-234、236-256、258、259、261-265、267、268、271-273、276、277、280、281、283-285、287、288、290、291、294、296-299、301、304-306、308、313-316、319、320、322-325、327、328、333、336、338-340、342、343、350、354-356、358-360、362-368、380、384 及 387 的抗體競爭（例如以劑量依賴性方式）特異性結合 GITR（例如，

人類 GITR）之抗體。於特定態樣中，本文所提供為與包括具有選自下列所組成群組之胺基酸序列的 VL 功能域：SEQ ID 202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-452、454-464、467-477、481-486、488-513 及 515-519 以及具有選自下列所組成群組之胺基酸序列的 VH 功能域：SEQ ID NO：201、206、215、217-234、236-256、258、259、261-265、267、268、270-273、276、277、280、281、283-285、287、288、290、291、294、296-299、301、304-306、308、313-316、319、320、322-325、327、328、333、336、338-340、342、343、345、350、354-356、358-360 及 362-368 之抗體競爭（例如以劑量依賴性方式）特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體。

[0283] 於特定態樣中，本文所提供為與包括（i）VL 功能域，其包括 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，具有表 1 所列抗體之 VL CDR 的胺基酸序列；且（ii）VH 功能域，其包括 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，具有表 2 所列抗體之 CDR 之胺基酸序列（例如表 1 按名稱所指特別抗體，諸如 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2 的 VH CDR）之抗體競爭（例如以劑量依賴性方式）特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的抗體。

[0284] 於一特別具體實施例中，本文所提供為與包括 231-32-15 之 VH 及 VL CDR（SEQ ID NO：201 及 202）之抗體競爭（例如以劑量依賴性方式）特異性結合

GITR（例如，人類 GITR）的抗體。

[0285] 於一特定具體實施例中，本文所述抗體為被下述抗體競爭性阻擋（例如以劑量依賴性方式）特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）者，該抗體包括具有選自下列所組成群組之胺基酸序列的 VL 功能域：SEQ ID NO：202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-452、454-464、467-477、481-486、488-513 及 515-518，以及具有選自下列所組成群組之胺基酸序列之 VH 功能域：SEQ ID NO：201、206、215、217-234、236-256、258、259、261-265、267、268、271-273、276、277、280、281、283-285、287、288、290、291、294、296-299、301、304-306、308、313-316、319、320、322-325、327、328、333、336、338-340、342、343、345、350、354-356、358-360、362-368、380、384 及 387。於一特定具體實施例中，本文所述抗體為被下述抗體競爭性阻擋（例如以劑量依賴性方式）特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）者，該抗體包括具有選自下列所組成群組之胺基酸序列之 VL 功能域：SEQ ID NO：202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-464、467-477、481-486、488-513 及 515-519，以及具有選自下列所組成群組之胺基酸序列的 VH 功能域：SEQ ID NO：201、206、215、217-234、236-256、258、259、261-265、267、268、270-273、276、277、280、281、283-285、287、288、290、291、294、296-299、301、304-

306、308、313-316、319、320、322-325、327、328、333、336、338-340、342、343、345、350、354-356、358-360 及 362-368。

[0286] 於一具體實施例中，本文所述抗體為被下述抗體競爭性阻擋特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）者，該抗體包括具有 SEQ ID NO：207 或 208 之胺基酸序列的 VL 功能域，以及具有 SEQ ID NO：206 之胺基酸序列的 VH 功能域。

[0287] 在另一特定具體實施例中，本文所述抗體為被下述抗體競爭性阻擋（例如以劑量依賴性方式）者，該抗體包括（i）VL 功能域，其包括 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，具有表 1 所列抗體的 CDR 之胺基酸序列（例如表 1 按名稱所指的特別抗體的 VL CDR）；且（ii）VH 功能域，其包括 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，具有表 2 所列抗體的 CDR 之胺基酸序列。

[0288] 於特定態樣中，本文所提供為免疫特異性結合與包括本文所述之胺基酸序列（見例如表 1 至 4）的抗體（例如抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160、pab2161 或 Hum231#2w）相同之表位的抗體或其抗原-結合片段，以特異性結合 GITR（例如，人類

GITR）。發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之分析或本文所述之分析（例如X光結晶學、ELISA分析等）可用於確定是否二抗體結合相同表位。

[0289] 於一特定具體實施例中，本文所述抗體或其抗原-結合片段免疫特異性結合與下述抗體（例如抗體Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15任一或抗體1-107）相同之表位，該抗體包括具有選自下列所組成群組之胺基酸序列之VL功能域：SEQ ID NO：202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-452、454-464、467-477、481-486、488-513及515-518,，以及具有選自下列所組成群組之胺基酸序列之VH功能域：SEQ ID NO：201、206、215、217-234、236-256、258、259、261-265、267、268、271-273、276、277、280、281、283-285、287、288、290、291、294、296-299、301、304-306、308、313-316、319、320、322-325、327、328、333、336、338-340、342、343、345、350、354-356、358-360、362-368、380、384及387）。於一特定具體實施例中，本文所述抗體或其抗原-結合片段免疫特異性結合與下述抗體（例如抗體Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、

pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160、pab2161 或 Hum231#2w）相同之表位，該抗體包括具有選自下列所組成群組之胺基酸序列的 VL 功能域：SEQ ID NO：202、207、208、400-411、413-416、418-421、423-448、450-464、467-477、481-486、488-513 及 515-519，以及具有選自下列所組成群組之胺基酸序列的 VH 功能域：SEQ ID NO：201、206、215、217-234、236-256、258、259、261-265、267、268、270-273、276、277、280、281、283-285、287、288、290、291、294、296-299、301、304-306、308、313-316、319、320、322-325、327、328、333、336、338-340、342、343、345、350、354-356、358-360 及 362-368）。

[0290] 於一特定具體實施例中，本文所述抗體或其抗原-結合片段免疫特異性結合與下述抗體結合相同之表位，該抗體包括抗體 Hum231#1 或 Hum231#2 的 VH 功能域及 VL 功能域（分別為 SEQ ID NO：206 及 207 或 SEQ ID NO：206 及 208），或結合與下述抗體表位重疊之表位，該抗體包括抗體 Hum231#1 或 Hum231#2 之 VH 功能域及 VL 功能域（分別為 SEQ ID NO：206 及 207 或 SEQ ID NO：206 及 208）。

[0291] 在另一特定具體實施例中，本文所述抗體或其抗原-結合片段免疫特異性結合與下述抗體相同之表

位，該抗體包括（i）VL 功能域，其包括 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，具有表 1 所列抗體的 CDR 之胺基酸序列（例如表 1 按名稱所指特別抗體的 VL CDR）及（ii）VH 功能域，其包括 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，具有表 2 所列抗體的 CDR 之胺基酸序列（例如表 2 按名稱所指之特別抗體的 VH CDR）。

[0292] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）且競爭性阻擋（例如以劑量依賴性方式）抗體 231-32-15、Hum231#1、Hum231#2 或 Hum231#2w 結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變區（VL）及重鏈可變區（VH），其中

（i）VL 包括：

（a）VL CDR1，其包括胺基酸序列 $KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8YLX_9$（SEQ ID NO：4），其中

X_1 為 L、A、V、I、P、F 或 M

X_2 為 L、A、V、I、P、F、M 或 S

X_3 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_4 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A

X_5 為 G、N、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_6 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_7 為 Q、G、N、S、T、C、W、Y 或 A

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_9 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 A；及/或

（b）VL CDR2，其包括胺基酸序列 $X_1ASTRX_2X_3$（SEQ ID NO：5），其中

X_1 為 W、G、N、Q、S、T、C、Y、F、H 或 A

X_2 為 E、D 或 A

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A；及/或

（c）VL CDR3，其包括胺基酸序列 $QX_1X_2YX_3X_4PYT$（SEQ ID NO：6），其中

X_1 為 N、G、Q、S、T、C、W 或 Y

X_2 為 D、E 或 Y

X_3 為 S、G、N、Q、T、C、W、Y 或 A

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H、L 或 A；且（ii）VH 包括：

（a）VH CDR1，其包括胺基酸序列 $X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：1），其中

X_1 為 D、E、G 或 A

X_2 為 A、V、L、I、P、F、M 或 Y

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F 或 H；及/或

（b）VH CDR2，其包括胺基酸序列 $X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$（SEQ ID NO：2），其中

X_1 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T

X_2 為 R、K、H、Q 或 A

X_3 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I 或 P

X_4 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 A

X_5 為 D、E、G 或 A

X_6 為 V、A、L、I、P、F、M 或 T

X_7 為 T、G、N、Q、S、C、W、Y、V、I、P 或 A

X_8 為 N、G、Q、S、T、C、W、Y 或 A

X_9 為 K、R、H、Q 或 A

X_{10} 為 D、E、G 或 A；及/或

（c）VH CDR3，其包括胺基酸序列 $SGTVRGX_1X_2X_3$（SEQ ID NO：3），其中

X_1 為 F、A、V、L、I、P、M、Y、W、H 或 S

X_2 為 A 或 D

X_3 為 Y、G、N、Q、S、T、C、W、F、H 或 V。

[0293] 於一特別具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）且競爭性阻擋（例如以劑量依賴性方式）抗體 231-32-15、Hum231#1、Hum231#2 或 Hum231#2w 結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其抗原-結合片段包括輕鏈可變區（VL）及重鏈可變區（VH），其中

（i）VL 包括：

（a）VL CDR1，其包括胺基酸序列 $KSSQSLLNSX_1NQKNYLX_2$（SEQ ID NO：10），其中

X_1 為 G 或 S

X_2 為 T 或 S；及/或

（b）VL CDR2，其包括胺基酸序列 WASTRES（SEQ ID NO：11）；及/或

（c）VL CDR3，其包括胺基酸序列 QNX_1YSX_2PYT（SEQ ID NO：12），其中

X_1 為 D 或 E

X_2 為 Y、F 或 S 及（ii）VH 包括：

（a）VH CDR1，其包括胺基酸序列 $X_1YX_2MX_3$（SEQ ID NO：7），其中

X_1 為 D、E 或 G

X_2 為 A 或 V

X_3 為 Y 或 H；及/或

（b）VH CDR2，其包括胺基酸序列 $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$（SEQ ID NO：8），其中

X_1 為 V 或 L

X_2 為 R、K 或 Q

X_3 為 Y 或 F

X_4 為 D、E 或 G

X_5 為 V 或 L

X_6 為 T 或 S

X_7 為 K、R 或 Q

X_8 為 D、E 或 G；及/或

（c）VH CDR3，其包括胺基酸序列 SGTVRGFAY（SEQ ID NO：9）。

[0294] 在一些具體實施例中，與本文所述抗體競爭

結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體（例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160、pab2161 或 Hum231#2w）之相同或重疊表位的抗體避免 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或 10%，其由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之分析或本文所述之分析評估。於一特定具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其抗原-結合片段抑制 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或 10%，其由以下實施例 2（例如以下章節 6.2.5.2 或 6.2.5.4）所述之分析評估。在另一特定具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其抗原-結合片段（濃度為 1000 ng/ml、950 ng/ml、900 ng/ml、850 ng/ml、800 ng/ml、750 ng/ml、700 ng/ml、650 ng/ml、600 ng/ml、550 ng/ml、500 ng/ml、450 ng/ml、400 ng/ml、350 ng/ml、

333 ng/ml、300 ng/ml、250 ng/ml、200 ng/ml、100 ng/ml、50 ng/ml 或 10 ng/ml）抑制 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如 GITRL-PE）結合偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml）少於 85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或 10%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml）而言。在另一特定具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其抗原-結合片段（濃度為 1000 ng/ml 至 750 ng/ml、1000 ng/ml 至 500 ng/ml、850 ng/ml 至 500 ng/ml、750 ng/ml 至 500 ng/ml、600 ng/ml 至 500 ng/ml、500 ng/ml 至 400 ng/ml、400 ng/ml 至 300 ng/ml 或 300 ng/ml 至 200 ng/ml）抑制 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM

或 0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如 GITRL-PE）結合偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml）少於 85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或 10%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml）而言。

[0295] 在另一特定具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位的抗體或其抗原-結合片段（濃度為 3500 ng/ml、3400 ng/ml、3300 ng/ml、3200 ng/ml、3100 ng/ml、3000 ng/ml、2900 ng/ml、2800 ng/ml、2700 ng/ml、2600 ng/ml、2500 ng/ml、2400 ng/ml、2300 ng/ml、2200 ng/ml、2100 ng/ml、2000 ng/ml、1900 ng/ml、1800 ng/ml、1700 ng/ml、1600 ng/ml、1500 ng/ml、1400 ng/ml、1300 ng/ml、1200 ng/ml 或 1100 ng/ml）抑制 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如 GITRL-

PE）結合偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）（濃度為 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml 每珠粒）少於 85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或 10%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml）而言。在另一特定具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位的抗體或其抗原-結合片段（濃度為 3500 ng/ml 至 3200 ng/ml、3500 ng/ml 至 3000ng/ml、3200 ng/ml 至 2500 ng/ml、3000 至 2200 ng/ml、2500 ng/ml 至 1800 ng/ml、2000 ng/ml 至 1500 ng/ml、1700 ng/ml 至 1200 ng/ml 或 1500 ng/ml 至 1000 ng/ml）抑制 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如 GITRL-PE）結合偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml）少於 85%、80%、75%、70%、65%、

60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或10%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml）而言。

[0296] 在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 3000ng/ml）避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 85%或少於 80%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 1000ng/ml）避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 85%、少於 80%或少於

75%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 333ng/ml）避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 70%或少於 65%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 111ng/ml）避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 65%、少於 60%或少於 55%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠

粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 37ng/ml）避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 40%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 12ng/ml）避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）少於 20%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。

[0297] 於另一具體實施例中，在與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR 或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體之存在下，一定量之經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL-PE）結合偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR），其在包括下述之方法中：（a）濃度為每珠粒 5pg/ml 偶合 GITR（例如，人類 GITR）至珠粒（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類

GITR）；（b）每孔中，將濃度為 40 珠粒/μl 之 GITR 偶合珠粒與 3000ng/ml、2500ng/ml、2000ng/ml、1500ng/ml、1000ng/ml、750ng/ml、500ng/ml、250ng/ml、100ng/ml、50ng/ml 或 10ng/ml 之競爭抗體或結合相同或重疊表位的抗體培養第一時間期間（例如 30 分鐘、60 分鐘、1.5 小時、2 小時、2.5 小時或 3 小時），其中孔包括 700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400 或 1500 珠粒；（c）添加經標幟之 GITRL（例如，人類 GITRL-PE）至孔中以獲得最終濃度為 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM（在特定具體實施例中，為 0.5nM）之經標幟之 GITRL 及 20 珠粒/μl 之 GITR 偶合珠粒，並培養第二時間期間（例如 30 分鐘、1 小時、1.5 小時、2 小時、2.5 小時或 3 小時）；且（d）在例如懸浮陣列分析諸如 Luminex® 200 系統中，偵測結合 GITR 偶合珠粒的經標幟之 GITRL。在特定具體實施例中，在競爭抗體或結合相同或重疊表位之抗體之存在下，結合 GITR 偶合珠粒的經標幟之 GITRL 量相對於在無競爭抗體或結合相同或重疊表位之抗體之存在下結合 GITR 偶合珠粒的經標幟之 GITRL 量確定。在某些具體實施例中，不存在競爭抗體或結合相同或重疊表位之抗體意指無抗體或其抗原-結合片段存在於孔中。在其他具體實施例中，不存在競爭抗體或結合相同或重疊表位之抗體意指於孔中存在未結

合 GITR 的同型控制組抗體。依據這些具體實施例，在競爭抗體或結合相同或重疊表位之抗體之存在下，結合 GITR 偶合珠粒的經標幟之 GITRL 量確定為，在一些具體實施例中，在無競爭抗體或結合相同或重疊表位之抗體之存在下，結合 GITR 偶合珠粒的經標幟之 GITRL 量的至少 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或 60%或 20%至 60%、30%至 50%或 20%至 70%。

[0298] 在某些具體實施例中，在與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位的抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或 75%之 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR），此由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之分析或本文所述之分析評估。於一特定具體實施例中，在與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位的抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或 75%之 GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）其由以下實施例 2（例如以下章節 6.2.5.2 或 6.2.5.4）所述之分析評估。在另一特定具體實施例中，在 1000 ng/ml、950 ng/ml、900 ng/ml、850 ng/ml、800 ng/ml、750 ng/ml、700 ng/ml、650 ng/ml、600 ng/ml、550 ng/ml、500

ng/ml、450 ng/ml、400 ng/ml、350 ng/ml、333 ng/ml、300 ng/ml、250 ng/ml、200 ng/ml、100 ng/ml、50 ng/ml 或 10 ng/ml 的與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或 75%之 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml），此在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml）而言。在另一特定具體實施例中，在 3500 ng/ml、3400 ng/ml、3300 ng/ml、3200 ng/ml、3100 ng/ml、3000 ng/ml、2900 ng/ml、2800 ng/ml、2700 ng/ml、2600 ng/ml、2500 ng/ml、2400 ng/ml、2300 ng/ml、2200 ng/ml、2100 ng/ml、2000 ng/ml、1900 ng/ml、1800 ng/ml、1700

ng/ml、1600 ng/ml、1500 ng/ml、1400 ng/ml、1300 ng/ml、1200 ng/ml 或 1100 ng/ml 的與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其抗原-結合片段存在下，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或 75%之 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL（例如經標幟之人類 GITRL，諸如 hGITRL-PE）結合偶合至珠粒的 GITR（例如，偶合至 Luminex®珠粒之人類 GITR）（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml），此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 1.5nM、1.4nM、1.3nM、1.2nM、1.1nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM 或 0.1nM 的經標幟之 GITRL 結合 GITR 偶合珠粒（濃度為每珠粒 9pg/ml、8pg/ml、7pg/ml、6pg/ml、5pg/ml、4pg/ml 或 3pg/ml）而言。

[0299] 在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 3000ng/ml）未避免 0.5nM

GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 15%或超過 20%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 1000ng/ml）未避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 15%、超過 20%或超過 25%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 333ng/ml）未避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 30%或超過 35%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某些具體實施例

中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為每珠粒 5pg/ml 的珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 111ng/ml）未避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 35%、超過 40%或超過 45%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為 5pg/ml 之珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 37ng/ml）未避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 60%，此為在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中每珠粒無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。在某些具體實施例中，當 GITR（例如，人類 GITR）偶合至濃度為 5pg/ml 之珠粒（例如 Luminex® 珠粒）時，與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位的抗體（濃度為 12ng/ml）未避免 0.5nM GITRL（例如，人類 GITRL）結合 GITR（例如，人類 GITR）超過 85%，此為

在懸浮陣列分析（例如 Luminex® 200 系統）中每珠粒無抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段存在下，相對於 0.5nM 的經標幟之 GITRL 結合濃度為 5pg/ml/珠粒之 GITR 偶合珠粒而言。

[0300] 在某些具體實施例中，本文所提供為與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位之抗體（以濃度為 150nM、145nM、140nM、135nM、130nM、125nM、120nM、115nM、110nM、105nM 或 100nM 結合固定於晶片（例如 CM5 感應器晶片）上的 GITR（例如，人類 GITR））抑制 150nM、145nM、140nM、135nM、130nM、125nM、120nM、115nM、110nM、105nM 或 100nM 之 GITRL（例如人類 GITRL 之非共價連接三聚體）結合固定於晶片上之 GITR 少於 60%、少於 55%、少於 50%、少於 45%、少於 40%、少於 35%、少於 30%、少於 25%、少於 20%或少於 15%。在某些具體實施例中，本文所提供為與本文所述抗體競爭結合以結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合本文所述抗體之相同或重疊表位之抗體，其中競爭抗體或結合相同或重疊表位之抗體（以濃度為 125nM 結合固定於晶片上（例如 CM5 感應器晶片）的 GITR（例如，人類 GITR））抑制 125nM 之 GITRL（例如人類 GITRL 之非共價連接三聚體）結合固定於晶片上之 GITR 少於 60%、少於 55%、少於 50%、少於 45%、少於 40%、少於 35%、少於 30%、少於 25%、少於

20%或少於 15%。

[0301] 在某些具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其片段以解離速率常數（$k_{關}$）為 8.5×10^{-3} s^{-1} 或更少、3.5×10^{-3} s^{-1} 或更少、5×10^{-3} s^{-1} 或更少、2.5×10^{-3} s^{-1} 或更少、1×10^{-3} s^{-1} 或更少、8.5×10^{-4} s^{-1} 或更少、5×10^{-4} s^{-1} 或更少、3.5×10^{-4} s^{-1} 或更少、2.5×10^{-4} s^{-1} 或更少、1×10^{-4} s^{-1} 或更少、$8.5\times10^{-5-}$ s^{-1} 或更少、$3.5\times10^{-5-}$ s^{-1} 或更少、$5\times10^{-5-}$ s^{-1} 或更少、$2.5\times10^{-5-}$ s^{-1} 或更少、$1\times10^{-5-}$ s^{-1} 或更少、$8.5\times10^{-6-}$ s^{-1} 或更少、$5\times10^{-6-}$ s^{-1} 或更少、$3.5\times10^{-6-}$ s^{-1} 或更少、$2.5\times10^{-6-}$ s^{-1} 或更少、$1\times10^{-6-}$ s^{-1} 或更少、$8.5\times10^{-7-}$ s^{-1} 或更少、$5\times10^{-7-}$ s^{-1} 或更少、$2.5\times10^{-7-}$ s^{-1} 或更少、$1\times10^{-7-}$ s^{-1} 或更少、$8.5\times10^{-8-}$ s^{-1} 或更少、$5\times10^{-8-}$ s^{-1} 或更少、$2.5\times10^{-8-}$ s^{-1} 或更少、$1\times10^{-8-}$ s^{-1} 或更少、$8.5\times10^{-9-}$ s^{-1} 或更少、5×10^{-9} s^{-1} 或更少、$2.5\times10^{-9-}$ s^{-1} 或更少或 $1\times10^{-9-}$ s^{-1} 或更少結合 GITR（例如，人類 GITR）。在一些具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其片段以 $k_{關}$為介於 $9.5\times10^{-5-}$ s^{-1} 至 $1\times10^{-9-}$ s^{-1}、$8.5\times10^{-5-}$ s^{-1} 至 $1\times10^{-9-}$ s^{-1}、$5\times10^{-5-}$ s^{-1} 至 $1\times10^{-9-}$ s^{-1}、$9.5\times10^{-5-}$ s^{-1} 至 $1\times10^{-8-}$ s^{-1}、5×10^{-5} s^{-1} 至 $1\times10^{-8-}$ s^{-1}、$9.5\times10^{-5-}$ s^{-1} 至 $1\times10^{-7-}$ s^{-1}、$5\times10^{-5-}$ s^{-1} 至 $1\times10^{-7-}$ s^{-1}、$9.5\times10^{-5-}$ s^{-1} 至 $5\times10^{-6-}$ s^{-1}、$9.5\times10^{-5-}$ s^{-1} 至 $1\times10^{-5-}$ s^{-1}、

8.5×10^{-3} s^{-1} 至 1×10^{-4} s^{-1}、5×10^{-3} s^{-1} 至 2.5×10^{-4} s^{-1}、8.5×10^{-3} s^{-1} 至 1×10^{-5} s^{-1}、8.5×10^{-5} s^{-1} 至 5×10^{-5} s^{-1} 之間結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些具體實施例中，使用單價抗體，諸如 Fab 片段、由例如 BIAcore®表面電漿共振技術測量確定 $k_{關}$。在其他具體實施例中，使用二價抗體由例如 BIAcore®表面電漿共振技術測量確定 $k_{關}$。於一特別具體實施例中，使用以下章節 6 所述之分析確定 $k_{關}$。

[0302] 在某些具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其片段以締合速率常數（$k_{開}$）為至少 10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少 2.5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少 3.5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少 5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$、至少 10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少 2.5×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少 3.5×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少 5×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、至少 10^7 $M^{-1}s^{-1}$、至少 5×10^7 $M^{-1}s^{-1}$、至少 10^8 $M^{-1}s^{-1}$、至少 5 10^8 $M^{-1}s^{-1}$ 或至少 10^9 $M^{-1}s^{-1}$ 結合 GITR（例如，人類 GITR）。在一些具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其片段以 $k_{開}$ 為介於 1×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$、1×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、3.5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 2.5×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、3.5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 3.5×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、1×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 5×10^6 $M^{-1}s^{-1}$、1×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^7 $M^{-1}s^{-1}$、1×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 5×10^7 $M^{-1}s^{-1}$、1×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 10^8 $M^{-1}s^{-1}$、1×10^5 $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^9 $M^{-1}s^{-1}$、

1×10^{6} $M^{-1}s^{-}$ 至 1×10^{7} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{6} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{8} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{6} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{9} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{7} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{8} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{7} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{9} $M^{-1}s^{-1}$、1×10^{8} $M^{-1}s^{-1}$ 至 1×10^{9} $M^{-1}s^{-1}$ 之間結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些具體實施例中，使用單價抗體，諸如 Fab 片段，由例如 BIAcore®表面電漿共振技術測量確定 $k_{開}$。在其他具體實施例中，使用二價抗體，由例如 BIAcore® 表面電漿共振技術測量確定 $k_{開}$。於一特別具體實施例中，使用以下章節 6 所述之分析確定 $k_{開}$。

[0303] 在某些具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其片段以 K_D 為少於 7 nM、6nM、5 nM、4.5 nM、4 nM、3.5 nM、3 nM、2.5 nM、2 nM、1.5 nM、1 nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nM 或 0.1 nM 結合 GITR（例如，人類 GITR）。在一些具體實施例中，與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其片段以 K_D 為約 7nM、6nM、5 nM、4.5 nM、4 nM、3.5 nM、3 nM、2.5 nM、2 nM、1.5 nM、1 nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nM 或 0.1 nM 結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些具體實施例中，本文所述與本文所述抗體競爭結合 GITR（例如，人類 GITR）或結合與本文所述抗體相同之表位或重疊表位之抗體或其片段以 K_D 為 7 nM 至 4 nM、7 nM 至 5 nM、6 nM 至 4 nM、5 nM 至 3 nM、5

nM至1 nM、5 nM至0.5 nM、4 nM至3 nM、4 nM至2 nM、4 nM至1 nM、4 nM至0.5 nM、3 nM至2 nM、3 nM至1 nM、3 nM至0.5 nM、2 nM至1 nM、2 nM至0.5 nM、3 nM至0.1 nM、2 nM至0.1 nM、1 nM至0.1 nM或0.5 nM至0.1 nM結合GITR（例如，人類GITR）。在某些具體實施例中，K_D計算為$k_{關}/k_{開}$之商數，而$k_{開}$及$k_{關}$為使用單價抗體，諸如Fab片段，由例如BIAcore®表面電漿共振技術測量確定。在其他具體實施例中，K_D計算為$k_{關}/k_{開}$之商數，而$k_{開}$及$k_{關}$為使用二價抗體，諸如Fab片段，由例如BIAcore®表面電漿共振技術測量確定。於一特定具體實施例中，K_D如以下章節6中之實施例（例如實施例2）所列確定。

[0304] 在某些具體實施例中，本文所述抗體的表位被用作為免疫原以產生抗體。見例如以下章節5.2產生抗體之方法。

[0305] 於特定態樣中，特異性結合GITR（例如，人類GITR）之所述抗體或其片段在發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之分析或本文所述之分析中未抑制（例如以劑量依賴性方式）鼠科抗體6C8結合GITR（例如，人類GITR）。見例如U.S.專利號7,812,135描述鼠科抗體6C8。在某些具體實施例中，在特異性結合GITR（例如，人類GITR）之所述抗體或其片段存在下，至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多之鼠科

抗體 6C8 結合 GITR（例如，人類 GITR），其在發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之分析或本文所述之分析中評估。於一特定具體實施例中，特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之所述抗體或其片段未抑制（例如以劑量依賴性方式）鼠科抗體 6C8 結合 GITR（例如，人類 GITR），如以下實施例 6 所述之分析中評估。在某些具體實施例中，在特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之所述抗體或其片段存在下，至少 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多之鼠科抗體 6C8 結合 GITR（例如，人類 GITR），於以下實施例 6 所述之分析評估。

[0306] 在一些具體實施例中，本文所述抗 GITR 抗體可為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。於一特別具體實施例中，本文所述抗 GITR 抗體為雙特異性抗體，其中抗體對至少二種不同、典型非重疊表位具有特異性。於一特別具體實施例中，雙特異性抗體包括一臂，其包括對 GITR（例如，人類 GITR）具有特異性的本文所述抗體，及第二臂，其包括對在 GITR（例如，人類 GITR）上之不同表位或在不同分子，例如 PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3 或 OX40 上之表位具有特異性的抗體。舉例來說，雙特異性抗體可包括一臂，其包括對 GITR（例如，人類 GITR）具有特異性之本文所述抗體，及第二臂，其包括對 CTLA-4 具特異性之抗體，諸如曲力

莫單抗（tremelimumab）（Pfizer）、易普利姆瑪（ipilimumab）（Yervoy®, Bristol-Meyers Squibb）、結合與曲力莫單抗（tremelimumab）相同表位或對此重疊表位之抗體或結合與易普利姆瑪（ipilimumab）相同表位或對此重疊表位之抗體。

[0307] 於特定態樣中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段作用為促效劑。

[0308] 在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段增加 GITR（例如，人類 GITR）活性至少約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍，由本文所述之方法及/或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法，相對於在無任何抗體或有不相關抗體（例如不會免疫特異性結合 GITR 之抗體），有或無 GITRL（例如，人類 GITRL）刺激存在下之 GITR（例如，人類 GITR）活性評估。在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段增加 GITR（例如，人類 GITR）活性至少 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%，由本文所述之方法及/或發明所屬技術領域中

具有通常知識者已知之方法，相對於在無任何抗體或有不相關抗體（例如不會免疫特異性結合 GITR 之抗體），有或無 GITRL（例如，人類 GITRL）刺激存在下之 GITR（例如，人類 GITR）活性評估。非限制性例子之 GITR（例如，人類 GITR）活性可包括細胞增殖、GITR（例如，人類 GITR）傳訊、細胞存活及細胞激素產生（例如 IL-2、IL-6、IL-10、TNF-α 及 IFN-γ）。在特定具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段誘導或增加與 GITRL（例如，人類 GITRL）一起之 GITR（例如，人類 GITR）活性。在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段誘導、增強或增加在無 GITRL（例如，人類 GITRL）存在下之 GITR（例如，人類 GITR）活性。在特定具體實施例中，抗體或抗體-結合片段誘導、增強或增加 GITR 活性，且未抑制（例如未完全抑制或僅部分抑制）GITRL 結合 GITR。在特定具體實施例中，GITR 活性增加如以下實施例中所述評估。

[0309] 在某些態樣中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段誘導、增強或增加表現 GITR 且回應 GITR 傳訊之細胞（例如回應 GITR 刺激及 GITR 傳訊而增殖之細胞，諸如 T 細胞）的細胞性增殖。細胞增殖分析如本領域所述，諸如 ^{3}H-胸腺嘧啶核苷摻入法、BrdU 摻入法或 CFSE 法，諸如述於實施例 3，且可由發明所屬技術領域中具有通常知識者輕易進行。在

特定具體實施例中，以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞（例如 $CD4^+$或 $CD8^+$效應子 T 細胞）在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加細胞性增殖，此相對於僅以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞。見以下實施例 3，證實在免疫特異性結合 GITR 之本文所述抗體之存在下，T 細胞增殖增加。

[0310] 於一具體實施例中，以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 $CD8^+$T 細胞，在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加細胞性增殖，此相對於僅以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞。於另一具體實施例中，以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複

合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 $CD4^+$T 細胞，在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加細胞性增殖，此相對於僅以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞。於另一具體實施例中，以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 $CD4^+$T 細胞及 $CD8^+$T 細胞，在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加細胞性增殖，此相對於僅以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞。在一些具體實施例中，未以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞，在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，具有增加之 GITR 活性及/或增加之 NF-κB 活性，此相對於未在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下之 T 細

胞。

[0311] 在特定具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段增加細胞增殖（例如 T 細胞，諸如 CD4 及 CD8 效應子 T 細胞）至少約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍，由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如 ^{3}H-胸腺嘧啶核苷摻入法、BrdU 摻入法或 CFSE 法，諸如以下實施例 3 所述），相對於在無任何抗體或有不相關抗體（例如不會免疫特異性結合 GITR 之抗體），有或無 GITRL（例如，人類 GITRL）刺激存在下之 GITR（例如，人類 GITR）活性評估。在特定具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段增加細胞增殖（例如 T 細胞，諸如 CD4 及 CD8 效應子 T 細胞）至少至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%，由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如 ^{3}H-胸腺嘧啶核苷摻入法、BrdU 摻入法或 CFSE 法，諸如以下實施例 3 所述），相對於在無任何抗體或有不相關抗體（例如不會免疫特異性結合 GITR 之抗體），有或無 GITRL（例如，人類 GITRL）刺激存在下之 GITR

（例如，人類 GITR）活性評估。

[0312] 在一些具體實施例中，以 T 細胞促分裂原（例如抗 CD3 抗體或巴豆酯）刺激之 T 細胞（例如 $CD4^+$ 或 $CD8^+$效應子 T 細胞）在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加細胞性增殖至少約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍，此相對於僅以 T 細胞促分裂原刺激之 T 細胞，由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如 ^3H-胸腺嘧啶核苷摻入法、BrdU 摻入法或 CFSE 法，諸如以下實施例 3 所述）評估。在一些具體實施例中，以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞（例如 $CD4^+$或 $CD8^+$效應子 T 細胞）在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加細胞性增殖至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%，此相對於僅以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗

CD28 抗體）刺激之 T 細胞，由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如 ^{3}H-胸腺嘧啶核苷摻入法、BrdU 摻入法或 CFSE 法，諸如以下實施例 3 所述）評估。於一特定具體實施例中，細胞增殖如以下實施例 3 所述評估。

[0313] 在某些態樣中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段增加細胞（例如 T 細胞，諸如 CD4 及 CD8 效應子 T 細胞）之存活。於一特定具體實施例中，以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞（例如 $CD4^{+}$或 $CD8^{+}$效應子 T 細胞）在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加存活，此相對於僅以 T 細胞促分裂原刺激之 T 細胞。細胞存活分析如本領域中所述（例如台盼藍染色法（trypan blue exclusion assay））且可由發明所屬技術領域中具有通常知識者輕易進行。

[0314] 在特定具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段增加細胞存活（例如 T 細胞，諸如 CD4 及 CD8 效應子 T 細胞）至少約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、

70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍，由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如台盼藍染色法（trypan blue exclusion assay）），相對於無任何抗體或有不相關抗體（例如不會免疫特異性結合 GITR 之抗體），有或無 GITRL（例如，人類 GITRL）刺激存在下之細胞存活評估。在特定具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段增加細胞存活（例如 T 細胞，諸如 CD4 及 CD8 效應子 T 細胞）至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%，由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如台盼藍染色法（trypan blue exclusion assay）），相對於無任何抗體或有不相關抗體（例如不會免疫特異性結合 GITR 之抗體），有或無 GITRL（例如，人類 GITRL）刺激存在下之細胞存活評估。

[0315] 在一些具體實施例中，以 T 細胞促分裂原（例如抗 CD3 抗體或巴豆酯）刺激之 T 細胞（例如 $CD4^+$ 或 $CD8^+$效應子 T 細胞）在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加細胞存活至少約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍，此相對於僅以 T 細

胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞，由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如台盼藍染色法（trypan blue exclusion assay））評估。在一些具體實施例中，以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞（例如 $CD4^+$或 $CD8^+$效應子 T 細胞）在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加細胞存活至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%，此相對於僅以 T 細胞促分裂原刺激之 T 細胞，由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如台盼藍染色法（trypan blue exclusion assay））評估。

[0316] 在某些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段保護效應子 T 細胞（例如 $CD4^+$及 $CD8^+$效應子 T 細胞）免於活化-誘導性細胞死亡。在一些具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段誘導效應子 T 細胞（例如 $CD4^+$及 $CD8^+$效應子 T 細胞）對 Treg-媒介之抑制之抗性。

[0317] 在特定具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段誘導、增強或增加細胞激素產生（例如 IL-2、IL-6、IL-10、TNF-α及 IFN-γ）至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%，此由本文所述之方法（見以下實施例，諸如實施例 3）或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法，相對於在無任何抗體或有不相關抗體（例如不會免疫特異性結合 GITR 之抗體），有或無 GITRL（例如，人類 GITRL）刺激存在下之細胞激素產生評估。在特定具體實施例中，免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段誘導或增強細胞激素產生（例如 IL-2、IL-6、IL-10、TNF-α及 IFN-γ）至少約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍，由本文所述之方法（見以下實施例，諸如實施例 3）或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法，相對於在無任何抗體或有不相關抗體（例如不會免疫特異性結合 GITR 之抗體），有或無 GITRL（例如，人類 GITRL）刺激存在下之細胞激素產生評估。

[0318] 在某些具體實施例中，以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或

佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞（例如 $CD4^+$或 $CD8^+$效應子 T 細胞）在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加細胞激素產生（例如 IL-2、IL-6、IL-10、TNF-α 及 IFN-γ）至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%，此相對於僅以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞，由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如 ELISA 分析或如以下實施例中所述）評估。在一些具體實施例中，以 T 細胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞（例如 $CD4^+$或 $CD8^+$ 效應子 T 細胞）在免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體或其片段存在下，已增加細胞激素產生（例如 IL-2、IL-6、IL-10、TNF-α 及 IFN-γ）至少約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍，此相對於僅以 T 細

胞促分裂原或 T 細胞受體複合物刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）刺激之 T 細胞，由本文所述之方法或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法（例如 ELISA 分析或如以下實施例中所述）評估。

[0319] 在某些具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原結合片段在無 TCR 促效劑（例如抗 CD3 抗體）存在下，誘導、增強或活化 GITR 之活性。GITR 活性可藉由測量典型及非典型 NF-κB 途徑之活化評估。GITR 活性可藉由測量 TRAF 接合子媒介之訊號途徑之活化評估。TRAF 接合子選自下列所組成群組：TRAF1、TRAF2、TRAF3、TRAF4 及 TRAF5。GITR 活性可藉由測量 MAPK/ERK 途徑（亦稱為 Ras-Raf-MEK-ERK 途徑）之活化評估。“TCR 促效劑”的例子包括但不限於靶向 T 細胞受體複合物（例如抗 CD3 抗體）之抗體及結合人類白血球抗原，例如第 I 型 MHC 及第 II 型 MHC 之胜肽，其中胜肽源自自身、突變之自身或病原體相關之蛋白質（例如病毒或細菌）。

[0320] 抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段可融合或共軛（例如共價或非共價鍵結）至可偵測標籤或物質。可偵測標籤或物質的例子包括酵素標籤，諸如葡萄糖氧化酶；放射性同位素，諸如碘（^{125}I、^{121}I）、碳（^{14}C）、硫（^{35}S）、氚（^{3}H）、銦（^{121}In）及鎝（^{99}Tc）；發光標籤，諸如流明諾；且螢光標籤，諸如螢光素及玫瑰紅及生

物素。此經標幟之抗體或抗原-結合片段可用以偵測 GITR（例如，人類 GITR）蛋白質。見例如以下章節 5.4.2。

5.2 抗體產生

[0321] 免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其片段可由本領域已知的任何合成抗體方法產生，例如，由化學合成或由重組表現技術。本文所述之方法應用，除非另有指明，分子生物學、微生物學、遺傳分析、重組 DNA、有機化學、生物化學、PCR、寡核苷酸合成及修飾、核酸雜交及技術領域中相關領域的習知技術。這些技術描述於，例如，本文引用之文獻且於文獻中完整解釋。見例如 Maniatis T et al., (1982) Molecular Cloning：A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press；Sambrook J et al., (1989) , Molecular Cloning：A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press；Sambrook J et al., (2001) Molecular Cloning： A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY；Ausubel FM et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987 and annual updates)；Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (1987 and annual updates) Gait (ed.) (1984) Oligonucleotide Synthesis：A Practical Approach, IRL Press；Eckstein (ed.) (1991) Oligonucleotides and Analogues：A

Practical Approach, IRL Press；Birren B et al., (eds.) (1999) Genome Analysis：A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press。

[0322] 於一特定具體實施例中，本文所述抗體為由任何涉及創造之手段，例如透過 DNA 序列之合成、基因工程而製備、表現、創造或單離之抗體（例如重組抗體）。在某些具體實施例中，此抗體包括未在動物或哺乳動物（例如人類）活體內之抗體種系譜中天然存在的序列（例如 DNA 序列或胺基酸序列）。

[0323] 在某一態樣中，本文提供製造免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其抗原-結合片段之方法，其包括培養細胞或本文所述之宿主細胞。在某一態樣中，本文提供製造免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體或其抗原-結合片段之方法，其包括使用細胞或本文所述之宿主細胞（例如細胞或宿主細胞，其包括編碼本文所述抗體之多核苷酸）表現（例如重組表現）抗體或其抗原-結合片段。於一特別具體實施例中，細胞為經單離之細胞。於一特別具體實施例中，外源性多核苷酸已經導入至細胞中。於一特別具體實施例中，方法進一步包括純化從細胞或宿主細胞獲得之抗體或其抗原-結合片段的步驟。

[0324] 產生多株抗體之方法為本領域已知（見，例如 Short Protocols in Molecular Biology,（2002）5th Ed., Ausubel FM et al., eds., John Wiley and Sons, New York 中

第 11 章）。

[0325] 單株抗體可使用本領域中已知的各種技術製備，包括使用融合瘤、重組及噬菌體顯示技術或其組合。舉例來說，單株抗體可使用融合瘤技術產生，包括本領域已知且教示的技術，例如，Harlow E & Lane D, Antibodies：A Laboratory Manual,（Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988）；Hammerling GJ et al., in：Monoclonal Antibodies and T-細胞 Hybridomas 563 681（Elsevier, N.Y., 1981）。本文所用之術語“單株抗體”不限於由融合瘤技術產生之抗體。舉例來說，單株抗體可從外源表現本文所述抗體或其片段之宿主細胞重組產生，（例如，此抗體之輕鏈及/或重鏈）。

[0326] 在特定具體實施例中，如本文所使用之“單株抗體”為單一細胞（例如生產重組抗體之融合瘤或宿主細胞）所產生之抗體，其中由例如 ELISA 或本領域已知或本文實施例提供之其他抗原-結合或競爭性結合分析，確定抗體免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）。於特別具體實施例中，單株抗體可為嵌合抗體或擬人化抗體。在某些具體實施例中，單株抗體為單價抗體或多價（例如雙價）抗體。於特別具體實施例中，單株抗體為單特異性或多特異性抗體（例如雙特異性抗體）。本文所述單株抗體可例如，由 Kohler G & Milstein C（1975）Nature 256：495 所述之融合瘤方法製造或可例如使用例如本文所述之技術從噬菌體庫單離。其他製備選殖細胞株及從而

表現之單株抗體之方法為本領域中廣知（見，例如，上述 Short Protocols in Molecular Biology,（2002）5th Ed., Ausubel FM et al.,中第 11 章）。

[0327] 使用融合瘤技術產生及篩選特定抗體之方法為本領域中常規且廣知。舉例來說，在融合瘤方法中，小鼠或其他適當的宿主動物，諸如綿羊、山羊、兔、大鼠、倉鼠或獼猴，經免疫以引出產生或能夠產生將特異性結合用於免疫之蛋白質（例如 GITR（例如，人類 GITR））的抗體之淋巴球。或者，活體外可免疫淋巴球。淋巴球之後使用適當融合劑（諸如聚乙二醇）與骨髓瘤細胞融合以形成融合瘤細胞（Goding JW (Ed), Monoclonal Antibodies：Principles 及 Practice, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)）。此外，可使用 RIMMS（多位點重複免疫）技術免疫動物（Kilpatrick KE et al., (1997) Hybridoma 16：381-9，其全文以引用方式併入）。

[0328] 在一些具體實施例中，小鼠（或其他動物，諸如大鼠、猴、驢、豬、綿羊、倉鼠或狗）可以抗原（例如 GITR（例如，人類 GITR））免疫且一旦偵測到免疫反應，例如特異性對抗原之抗體在小鼠血清中偵測到，收集小鼠脾臟且單離脾細胞。脾細胞之後以廣知的技術融合至任何適當的骨髓瘤細胞，例如來自細胞株 SP20（得自 American Type Culture Collection（ATCC®）（Manassas, VA）的細胞，以形成融合瘤。以有限的稀釋選擇及選殖融合瘤。在某些具體實施例中，收集經免疫小鼠之淋巴結

且與 NS0 骨髓瘤細胞融合。

[0329] 因而製備的融合瘤細胞種且生長在適當的培養基，其較佳地包含一或多種物質能夠抑制未融合之親代骨髓瘤細胞的生長或存活。舉例來說，若親代骨髓瘤細胞缺少酵素次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶（HGPRT 或 HPRT），融合瘤之培養基典型將包括次黃嘌呤、胺喋呤及胸腺嘧啶核苷（HAT 介質），該物質避免 HGPRT-缺陷之細胞生長。

[0330] 特定具體實施例應用有效融合之骨髓瘤細胞支持藉由所選之抗體-生產細胞穩定大量產生抗體，且對介質，諸如 HAT 介質敏感。在這些骨髓瘤細胞株中，鼠科骨髓瘤株，諸如 NS0 細胞株或源自 MOPC-21 及 MPC-11 小鼠腫瘤者得自 Salk Institute 細胞 Distribution Center, San Diego, CA, USA，而 SP-2 或 X63-Ag8.653 細胞得自 American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA。人類骨髓瘤及小鼠-人類雜骨髓瘤細胞株亦經描述為產生人類單株抗體（Kozbor D (1984) J Immunol 133：3001-5；Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production 技術 and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)）。

[0331]為了針對 GITR（例如，人類 GITR）之單株抗體的產生，分析融合瘤細胞生長於其中之培養基。融合瘤細胞所產生之單株抗體的結合特異性由本領域中已知的方法確定，例如，免疫沉澱法或活體外結合分析，諸如放射

性免疫分析（RIA）或酵素-連結免疫吸附分析法（ELISA）。

[0332] 在鑑定產生所欲特異性、親和性及/或活性之抗體的融合瘤細胞之後，可將選殖株藉由有限之稀釋程序次選殖且藉由標準方法（上述 Goding JW（Ed），Monoclonal Antibodies：Principles and Practice）生長。針對此目的的適當培養基包括，例如，D-MEM 或 RPMI 1640 介質。此外，融合瘤細胞可為動物中的腹水性腫瘤在活體內生長。

[0333] 次選殖株所分泌之單株抗體可適當地自培養基、腹水或血清藉由習知免疫球蛋白純化程序，諸如，例如，蛋白質 A-瓊脂糖、羥基磷灰石層析法、膠體電泳、透析或親和性層析法來分離。

[0334] 本文所述抗體包括辨識特定 GITR（例如，人類 GITR）之抗體片段且可由發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的任何技術產生。舉例來說，本文所述之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段可使用酵素諸如木瓜酵素（以產生 Fab 片段）或胃蛋白酶（以產生 $F(ab')_2$ 片段）由免疫球蛋白分子之蛋白酶切割產生。Fab 片段對應抗體分子二相同臂之一者且包含與重鏈之 VH 及 CH1 功能域配對的完整輕鏈。$F(ab')_2$ 片段包含抗體分子之二抗原-結合臂，由鉸鏈區中二硫化物鍵連結。

[0335] 再者，本文所述抗體或其抗原-結合片段亦可使用各種本領域已知的噬菌體顯示方法產生。在噬菌體顯

示方法，功能性抗體功能域被顯示在噬菌體粒子（其攜帶編碼彼等的多核苷酸序列）表面。特別是，編碼 VH 及 VL 功能域之 DNA 序列自動物 cDNA 庫（例如，受影響組織的人類或鼠科 cDNA 庫）被放大。編碼 VH 及 VL 功能域之 DNA 藉由 PCR 與 scFv 連接子一起被重組且選殖到噬粒載體。載體經電穿孔到大腸桿菌（E. coli）且以輔助噬菌體感染大腸桿菌（E. coli）。這些方法中所使用之噬菌體典型為絲狀噬菌體，包括 fd 及 M13，且 VH 及 VL 功能域通常重組融合至噬菌體基因 III 或基因 VIII。表現結合特別抗原之抗原結合功能域的噬菌體可以抗原，例如使用經標幟之抗原或鍵結或捕捉至固體表面或珠粒的抗原，選擇或辨識。可使用來製造本文所述抗體之噬菌體顯示方法的例子包括描述於 Brinkman U et al.,（1995）J Immunol Methods 182：41-50；Ames RS et al.,（1995）J Immunol Methods 184：177-186；Kettleborough CA et al.,（1994）Eur J Immunol 24：952-958；Persic L et al.,（1997）Gene 187：9-18；Burton DR & Barbas CF（1994）Advan Immunol 57：191-280；PCT 申請案號 PCT/GB91/001134；國際公開案號 WO 90/02809、WO 91/10737、WO 92/01047、WO 92/18619、WO 93/1 1236、WO 95/15982、WO 95/20401 及 WO 97/13844；且 U.S.專利號 5,698,426、5,223,409、5,403,484、5,580,717、5,427,908、5,750,753、5,821,047、5,571,698、5,427,908、5,516,637、5,780,225、5,658,727、5,733,743

及 5,969,108 之彼等。

[0336] 如上述文獻所述，噬菌體選擇之後，來自噬菌體的抗體編碼區可經經單離且用於產生整個抗體，包括人類抗體或任何其他所欲抗原結合片段，並表現在任何所欲宿主，包括哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞、酵母菌及細菌，例如所下所述。重組產生抗體片段，諸如 Fab、Fab'及 $F(ab')_2$ 片段之技術亦可使用本領域已知的方法，諸如下述揭露的彼等：PCT 公開案號 WO 92/22324；Mullinax RL et al., (1992) Bio 技術 12 (6)：864-9；Sawai H et al., (1995) Am J Reprod Immunol 34：26-34；且 Better M et al., (1988) Science 240：1041-1043 運用。

[0337] 於一態樣中，為了產生整個抗體，包括 VH 或 VL 核苷酸序列之 PCR 引子、限制位及保護限制位之毗鄰序列可用以從模板（例如 scFv 選殖株）放大 VH 或 VL 序列。利用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的選殖技術，PCR 放大之 VH 功能域可被選殖到表現 VH 恆定區之載體，而 PCR 放大之 VL 功能域可被選殖到表現 VL 恆定區（例如，人類卡帕（kappa）或拉姆達（lambda）恆定區）之載體。VH 及 VL 功能域亦可被選殖到表現必需恆定區的一載體。使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術，重鏈轉化載體及輕鏈轉化載體之後被共轉染至細胞株以產生表現全長抗體，例如 IgG 之穩定或短暫細胞株。

[0338] 嵌合抗體為分子，其中抗體不同部分源自不

同免疫球蛋白分子。舉例來說，嵌合抗體可包含小鼠或大鼠單株抗體的可變區融合至人類抗體恆定區。產生嵌合抗體之方法為本領域中已知。見例如 Morrison SL（1985）Science 229：1202-7；Oi VT & Morrison SL（1986）Bio技術 4：214-221；Gillies SD et al.,（1989）J Immunol Methods 125：191-202；且 U.S.專利號 5,807,715、4,816,567、4,816,397 及 6,331,415。

[0339] 擬人化抗體能夠結合預確定之抗原且包括框架區，其具有實質上人類免疫球蛋白之胺基酸序列，而 CDR 具有實質上非人類免疫球蛋白（例如鼠科免疫球蛋白）之胺基酸序列。於特別具體實施例中，擬人化抗體亦包括至少之部分免疫球蛋白恆定區（Fc），典型為人類免疫球蛋白者。抗體亦可包括重鏈之 CH1、鉸鏈、CH2、CH3 及 CH4 區。擬人化抗體可為選自任何類型之免疫球蛋白，包括 IgM、IgG、IgD、IgA 及 IgE 及任何同型，包括 IgG_1、IgG_2、IgG_3 及 IgG_4。擬人化抗體可使用本領域中已知各種技術產生，包括但不限於，CDR-移植（歐洲專利號 EP 239400；國際公開案號 WO 91/09967；且 U.S.專利號 5,225,539、5,530,101 及 5,585,089），貼面（veneering）或重鋪（resurfacing）（歐洲專利號 EP 592106 及 EP 519596；Padlan EA（1991）Mol Immunol 28（4/5）：489-498；Studnicka GM et al.,（1994）Prot Engineering 7（6）：805-814；且 Roguska MA et al.,（1994）PNAS 91：969-973），鏈置換（chain

shuffling）（U.S.專利號 5,565,332）及揭露於例如 U.S. Pat. No. 6,407,213、U.S. Pat. No. 5,766,886、國際公開案號 WO 93/17105；Tan P et al.,（2002）J Immunol 169：1119-25；Caldas C et al.,（2000）Protein Eng. 13（5）：353-60；Morea V et al.,（2000）Methods 20（3）：267-79；Baca M et al.,（1997）J Biol Chem 272（16）：10678-84；Roguska MA et al.,（1996）Protein Eng 9（10）：895 904；Couto JR et al.,（1995）Cancer Res. 55（23 Supp）：5973s-5977s；Couto JR et al.,（1995）Cancer Res 55（8）：1717-22；Sandhu JS（1994）Gene 150（2）：409-10 及 Pedersen JT et al.,（1994）J Mol Biol 235（3）：959-73 之技術。亦見 U.S.申請公開案號 US 2005/0042664 A1（Feb. 24, 2005）其整體以引用方式併入本文。

[0340] 製造多特異性（例如雙特異性抗體）之方法已描述於見，例如，U.S.專利號 7,951,917；7,183,076；8,227,577；5,837,242；5,989,830；5,869,620；6,132,992 及 8,586,713。

[0341] 單功能域抗體，例如，缺少輕鏈之抗體，可由本領域中廣知的方法產生。見 Riechmann L & Muyldermans S（1999）J Immunol 231：25-38；Nuttall SD et al.,（2000）Curr Pharm Biotechnol 1（3）：253-263；Muyldermans S,（2001）J Biotechnol 74（4）：277-302；U.S.專利號 6,005,079；且國際公開案號 WO

94/04678、WO 94/25591 及 WO 01/44301。

[0342] 再者，免疫特異性結合 GITR 抗原之抗體可接著被用於產生"模擬"抗原之抗個體遺傳型抗體，使用發明所屬技術領域中具有通常知識者廣知的方法。（見例如 Greenspan NS & Bona CA（1989）FASEB J 7（5）：437-444；且 Nissinoff A（1991）J Immunol 147（8）：2429-2438）。

[0343] 於特別具體實施例中，同本文所述抗 GITR 抗體，結合 GITR（例如，人類 GITR）的相同表位之本文所述抗體為人類抗體或其抗原-結合片段。於特別具體實施例中，競爭性阻擋（例如以劑量依賴性方式）本文所述抗體之任一（例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160、pab2161 或 Hum231#2w）結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體為人類抗體或其抗原-結合片段。人類抗體可使用本領域中已知之任何方法產生。舉例來說，可使用基因轉殖小鼠，其不能表現功能性內源免疫球蛋白，但可表現人類免疫球蛋白基因。特別是，人類重及輕鏈免疫球蛋白基因複合物可隨機或同源重組導入小鼠胚胎幹細胞。或者，除了人類重及輕鏈基因之外，人類可變區、恆定區及多樣區可被導入小鼠胚胎幹細胞。小鼠重

及輕鏈免疫球蛋白基因可分別或與由同源重組導入人類免疫球蛋白基因座的同時變得無功能。特別是，JH 區同型接合（homozygous）缺失避免內源性抗體產生。經修飾之胚胎幹細胞經擴張及顯微注射至囊胚以產生嵌合小鼠。之後飼養嵌合小鼠以產生表現人類抗體之同型接合（homozygous）後代。基因轉殖小鼠以正常方用選定之抗原，例如全部或部分抗原（例如 GITR）免疫。可從經免疫、基因轉殖小鼠，使用習知融合瘤技術，獲得針對抗原之單株抗體。基因轉殖小鼠所帶有的人類免疫球蛋白轉基因在 B 細胞分化期間重排，且之後經歷種類轉換及體突變。因此，使用此等技術，可能產生治療有用之 IgG、IgA、IgM 及 IgE 抗體。對產生人類抗體此項技術的綜述，見 Lonberg N & Huszar D（1995）Int Rev Immunol 13：65-93。對產生人類抗體與人類單株抗體此項技術及生產此抗體的程序的細節討論，見例如國際公開案號 WO 98/24893、WO 96/34096 及 WO 96/33735；且 U.S.專利號 5,413,923、5,625,126、5,633,425、5,569,825、5,661,016、5,545,806、5,814,318 及 5,939,598。能夠產生人類抗體小鼠的例子包括 Xenomouse™（Abgenix, Inc.；U.S.專利號 6,075,181 及 6,150,184）、HuAb-Mouse™（Mederex, Inc./Gen Pharm；U.S.專利號 5,545,806 及 5,569, 825）、Trans Chromo Mouse™（Kirin）及 KM Mouse™（Medarex/Kirin）。

[0344] 特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之人

類抗體可由各種本領域已知的方法製造，包括上述噬菌體顯示方法，使用源自人類免疫球蛋白序列之抗體庫。亦見U.S.專利號 4,444,887、4,716,111 及 5,885,793；且國際公開案號 WO 98/46645、WO 98/50433、WO 98/24893、WO 98/16654、WO 96/34096、WO 96/33735 及 WO 91/10741。

[0345] 在一些具體實施例中，可使用小鼠-人類融合瘤產生人類抗體。舉例而言，與艾司坦氏-巴爾氏病毒（EBV）轉形之人類周邊血淋巴球可與小鼠骨髓瘤細胞融合以產生分泌人類單株抗體之小鼠-人類融合瘤，且該些小鼠-人類融合瘤可被篩選確定分泌免疫特異性結合標的抗原（例如 GITR（例如，人類 GITR））之人類單株抗體者。此方法已知且述於本領域中，見例如 Shinmoto H et al.,（2004）Cytotechnology 46：19-23；Naganawa Y et al.,（2005）Human Antibodies 14：27-31。

5.2.1 多核苷酸

[0346] 在某些態樣中，本文提供為多核苷酸，其包括編碼免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）抗原之本文所述抗體或其片段（例如可變輕鏈區及/或可變重鏈區）之核苷酸序列，及載體，例如包括此多核苷酸之載體，用於在宿主細胞（例如大腸桿菌（E. coli）及哺乳動物細胞）重組表現。本文提供為多核苷酸，其包括編碼本文提供之抗體任一的核苷酸序列，以及載體，其包括此多

核苷酸序列，例如其有效表現於宿主細胞，例如哺乳動物細胞之表現載體。

[0347] 如本文所使用，“經單離之”多核苷酸或核酸分子為存在於核酸分子之天然來源（例如在小鼠或人類）的其他核酸分子分離出來者。再者，“經單離之”核酸分子，諸如 cDNA 分子，可為實質上無其他細胞性材料或當由重組技術產生時，無培養基，或當化學合成時實質上無化學前驅物或其他化學品。舉例來說，文字“實質上無”包括製備具有少於約 15%、10%、5%、2%、1%、0.5%或 0.1%（特別是少於約 10%）之其他材料，例如細胞性材料、培養基、其他核酸分子、化學前驅物及/或其他化學品，之多核苷酸或核酸分子。於一特定具體實施例中，編碼本文所述抗體之核酸分子（群）經單離或經純化。

[0348] 在特別態樣中，本文提供為多核苷酸，其包括編碼免疫特異性結合 GITR 多胜肽（例如，人類 GITR）且包括本文所述之胺基酸序列之抗體或其抗原-結合片段之核苷酸序列，以及抗體，其與結合 GITR 多胜肽（例如以劑量依賴性方式）之此抗體競爭，或與此抗體相同結合相同表位。

[0349] 在某些態樣中，本文提供為多核苷酸，其包括編碼本文所述抗體輕鏈或重鏈之核苷酸序列。多核苷酸可包括編碼輕鏈（包括本文所述抗體之 VL FR 及 CDR（見例如表 1 及 3））之核苷酸序列。多核苷酸可包括編碼重鏈（包括本文所述抗體之 VH FR 及 CDR（見例如表

2 及 4））之核苷酸序列。在特定具體實施例中，本文所述之多核苷酸編碼 VL 功能域，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：202、204、205、207、208 及 400 至 518。在特定具體實施例中，本文所述之多核苷酸編碼 VL 功能域，其包括 SEQ ID NO：519 之胺基酸序列。在特定具體實施例中，本文所述之多核苷酸編碼 VH 功能域，其包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389。在特定具體實施例中，本文所述之多核苷酸編碼 VL 功能域，其包括抗體 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2（例如 SEQ ID NO：202、207 或 208）任一之胺基酸序列。在特定具體實施例中，本文所述之多核苷酸編碼 VH 功能域，其包括抗體 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2（例如 SEQ ID NO：201 或 206）任一之胺基酸序列。在特定具體實施例中，本文所述之多核苷酸編碼 VL 功能域以及 VH 功能域，其包括抗體 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2（例如 SEQ ID NO：201-202 及/或 206-208）任一之胺基酸序列。

[0350] 在特別具體實施例中，本文提供為多核苷酸，其包括編碼包括三個 VL 鏈 CDR，例如包含本文所述抗體任一之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（例如見表 1，例如，表 1 之一列中的 VL CDR）的抗 GITR 抗體之核苷酸序列。在特定具體實施例中，本文提供為多核苷酸，其包括三 VH 鏈 CDR，例如包含本文所述抗體任一之 VH

CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（例如見表 2，例如，表 2 之一列中的 VH CDR）。在特定具體實施例中，本文提供為多核苷酸，其包括編碼抗 GITR 抗體之核苷酸序列，該抗體包括三個 VH 鏈 CDR，例如包含本文所述抗體任一之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3（例如見表 1，例如表 1 之一列中的 VL CDR）及三個 VH 鏈 CDR，例如包含本文所述抗體任一之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3（例如見表 2，例如表 2 之一列中的 VH CDR）。在特定具體實施例中，本文所述之多核苷酸編碼抗體 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2（例如 SEQ ID NO：16、17 或 18）任一之 VL CDR。在特定具體實施例中，本文所述之多核苷酸編碼抗體 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2（例如 SEQ ID NO：13、14 或 15）任一之 VH CDR。在特定具體實施例中，本文所述之多核苷酸編碼抗體 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2（例如 SEQ ID NO：13-18）任一之 VL CDR 及 VH CDR。

[0351] 在特別具體實施例中，本文提供為多核苷酸，其包括編碼抗 GITR 抗體之核苷酸序列，抗體包括 VL 功能域，例如包含 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，包括本文所述之胺基酸序列（例如見表 1 及 3，例如表中按名稱所辨識特別抗體的 VL CDR 及 VL FR）。在特定具體實施例中，本文提供為多核苷酸，其包括編碼抗 GITR 抗體之核苷酸序列，抗體包括 VH 功能域，例如包含 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，包括本文所述

之胺基酸序列（例如見表 2 及 4，例如表中按名稱所辨識特別抗體的 VH CDR 及 VH FR）。

[0352] 在某些具體實施例中，本文所述之多核苷酸包括編碼本文提供抗體之核苷酸序列，抗體包括輕鏈可變區，其包括本文所述之胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：202、204、205、207、208 及 400 至 518 或 SEQ ID NO：519），其中抗體免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某一具體實施例中，本文所述之多核苷酸包括編碼本文提供抗體 Hum231#1 或 Hum231#2 或 Hum231#2w 之核苷酸序列，抗體包括輕鏈可變區，其包括本文所述之胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：207 或 208）。

[0353] 在某些具體實施例中，本文所述之多核苷酸包括編碼本文提供抗體之核苷酸序列，抗體包括重鏈可變區，其包括本文所述之胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389），其中抗體免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某一具體實施例中，本文所述之多核苷酸包括編碼本文提供之抗體 Hum231#1, Hum231#2 or Hum231#2w 之核苷酸序列，抗體包括重鏈可變區，其包括本文所述之胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：206）。

[0354] 在某些態樣中，多核苷酸包括編碼本文所述抗體之核苷酸序列，抗體包括 VL 功能域，其包括具有本文所述之胺基酸序列（例如見表 3，例如表之一列中的框

架區）之一或多 VL FR，其中抗體免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些態樣中，多核苷酸包括編碼本文所述抗體之核苷酸序列，抗體包括 VH 功能域，其包括具有本文所述之胺基酸序列（例如見表 4，例如表之一列中的框架區）之一或多 VH FR，其中抗體免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）。

[0355] 在特定具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼本文所述抗體之核苷酸序列，抗體包含：為人類框架區之框架區（例如 VL 功能域及 VH 功能域之框架區），其中抗體免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）。在某些具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼述於上述章節 5.1 之抗體或其片段（例如 CDR 或可變功能域）之核苷酸序列。

[0356] 於特定態樣中，本文提供為多核苷酸，其包括編碼抗體之核苷酸序列，抗體包括 輕鏈及重鏈，例如分別的輕鏈及重鏈。關於輕鏈，於一特定具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼卡帕（kappa）輕鏈之核苷酸序列。在另一特定具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼拉姆達（lambda）輕鏈之核苷酸序列。於又另一特定具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼包括人類卡帕（kappa）輕鏈或人類拉姆達（lambda）輕鏈的本文所述抗體之核苷酸序列。於一特別具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體的核苷酸序列，其中該抗體

包括輕鏈，且其中 VL 功能域之胺基酸序列可包括本文所述之任何胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：202、204、205、207、208 及 400 至 518 或 SEQ ID NO：519），且其中輕鏈之恆定區包括人類卡帕（kappa）輕鏈恆定區之胺基酸序列。於另一特別具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）且包括輕鏈之抗體的核苷酸序列，其中 VL 功能域之胺基酸序列可包括本文所述之任何胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：202、204、205、207、208 及 400 至 518 或 SEQ ID NO：519），且其中輕鏈之恆定區包括人類拉姆達（lambda）輕鏈恆定區之胺基酸序列。舉例而言，人類恆定區序列可為述於 U.S.專利號 5,693,780 者。

[0357] 於一特別具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體的核苷酸序列，其中該抗體包括重鏈，其中 VH 功能域之胺基酸序列可包括本文所述之任何胺基酸序列（例如 SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389），且其中重鏈之恆定區包括人類加馬（γ）重鏈恆定區之胺基酸序列。

[0358] 在某一具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的本文所述抗體（例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、

pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107，諸如針對 VH 功能域，SEQ ID NO：209 或 800-974，或針對 VL 功能域，SEQ ID NO：210、211 或 1001-1126）之 VH 功能域及/或 VL 功能域的核苷酸序列（群）。在某一具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體（例如 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161，諸如針對 VH 功能域，SEQ ID NO：209 或 800-974，或針對 VL 功能域，SEQ ID NO：210、211 或 1000-1118）的 VH 功能域及/或 VL 功能域之核苷酸序列（群）。在某一具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼抗體 Hum231#1 或 Hum231# 之 VH 功能域及/或 VL 功能域（例如 SEQ ID NO：209-211）之核苷酸序列（群）。

[0359] 於又另一特定具體實施例中，本文提供之多核苷酸包括編碼免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的本文所述抗體（或其抗原-結合片段）之核苷酸序列，其中該抗體包括包含本文所述之任何胺基酸序列的 VL 功能域以及 VH 功能域，且其中恆定區包括人類 IgG_1（例如異型 1、17 或 3）或人類 IgG_4 恆定區的胺基酸序

列。

[0360] 於一特定具體實施例中，本文提供為多核苷酸，其包括編碼抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或功能域，如本文所指定，見例如表 1-4，例如抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160、pab2161 或 Hum231#2w 之核苷酸序列。

[0361] 再者，本文提供為編碼例如由密碼子/RNA 最佳化、以異源訊號序列取代及減少 mRNA 不穩定元素而最佳化之抗 GITR 抗體或其片段的多核苷酸。藉由導入密碼子改變及/或消除 mRNA 中抑制區而產生編碼抗 GITR 抗體或其片段（例如輕鏈、重鏈、VH 功能域或 VL 功能域）重組表現最佳化之核酸的方法可因而由適用例如 U.S. 專利號 5,965,726；6,174,666；6,291,664；6,414,132；且 6,794,498 所述之最佳化方法進行。舉例來說，RNA 中潛在剪接位點及不穩定元素（例如 A/T 或 A/U 豐富之元素）可經突變而不會改變核酸序列編碼之胺基酸，以增加 RNA 穩定性重組表現。改變利用遺傳密碼之退化，例如對相同胺基酸使用替代密碼子。在一些具體實施例中，可期望改變一或多密碼子以編碼保留性突變，例如與原胺基酸具有類似化學結構及特性及/或功能之類似胺基酸。此

方法可增加抗 GITR 抗體或其片段表現至少 1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍或更多，此為相對於未經最佳化多核苷酸編碼之抗 GITR 抗體的表現。

[0362] 在某些具體實施例中，編碼本文所述抗 GITR 抗體或其片段（例如 VL 功能域及/或 VH 功能域）之最佳化多核苷酸序列可與編碼本文所述抗 GITR 抗體或其片段（例如 VL 功能域及/或 VH 功能域）的未最佳化多核苷酸序列之反義（例如互補）多核苷酸雜交。在特定具體實施例中，編碼本文所述抗 GITR 抗體或片段之最佳化核苷酸序列在高度嚴苛條件下與編碼本文所述抗 GITR 抗體或其片段的未最佳化多核苷酸序列之反義多核苷酸雜交。於一特定具體實施例中，編碼本文所述抗 GITR 抗體或其片段之最佳化核苷酸序列在高度嚴苛、中度或較低嚴苛雜交條件下與編碼本文所述抗 GITR 抗體或其片段的未最佳化核苷酸序列之反義多核苷酸雜交。關於雜交條件之資訊已述於，見例如 U.S.專利申請公開案號 US 2005/0048549（例如第 72-73 段），其以引用方式併入本文。

[0363] 可由本領域中已知之任何方法獲得多核苷酸，且確定多核苷酸之核苷酸序列。編碼本文所述抗體，例如表 1-4 所述之抗體及這些抗體之修飾版本的核苷酸序列可由領域中廣知之方法確定，即以此方法組合已知編碼特別胺基酸之核苷酸密碼子以產生編碼抗體之核酸。編碼抗體之此多核苷酸可從化學合成之寡核苷酸組合（例如如

Kutmeier G et al.,（1994），Bio技術 17：242-6所述），其簡言之，涉及包含藉 PCR 編碼抗體、彼等寡核苷酸之退火及連接、然後放大所連結之寡核苷酸的序列部分的重疊寡核苷酸合成。

[0364] 或者，編碼本文所述抗體之多核苷酸可使用本領域中廣知之方法（例如 PCR 及其他分子選殖方法）從適當來源（例如融合瘤）之核酸產生。舉例來說，使用與已知序列之 3'及 5 端可雜交的合成引子之 PCR 放大可使用得自生產有興趣抗體之融合瘤細胞的基因體 DNA 進行。可使用此 PCR 放大方法獲得核酸，其包括編碼抗體之輕鏈及/或重鏈的序列。可使用此 PCR 放大方法獲得核酸，其包括編碼抗體可變輕鏈區及/或可變重鏈區之序列。可選殖放大之核酸至載體，以在宿主細胞表現及進一步選殖，例如，產生嵌合及擬人化抗體。

[0365] 若包含編碼特別抗體的核酸之選殖株無法獲得，但抗體分子之序列已知，則編碼免疫球蛋白之核酸可化學合成或得自適當來源（例如抗體 cDNA 庫或得自下述的 cDNA 庫，或自下述單離之核酸，較佳地為多A+RNA：表現抗體之任何組織或細胞，諸如選擇表現本文所述抗體之融合瘤細胞），藉由 PCR 放大，使用可雜交至序列 3'及 5'端的合成引子，或藉由選殖，使用特異性針對特別基因序列之寡核苷酸探針以從 cDNA 庫識別，例如編碼抗體的 cDNA 選殖株。PCR 產生的放大核酸之後可使用本領域中廣知之任何方法被選殖到可複製選殖載

體。

[0366] 編碼本文所述抗 GITR 抗體的 DNA 可使用習知程序（例如藉由使用能夠特異性結合編碼抗 GITR 抗體重及輕鏈的基因之寡核苷酸探針）輕易單離並定序。融合瘤細胞可做為此 DNA 的來源。一旦經單離，DNA 可被置於表現載體，其之後被轉染至不產生免疫球蛋白蛋白質的宿主細胞諸如大腸桿菌（E. coli）細胞、類人猿 COS 細胞、中國倉鼠卵巢（CHO）細胞（例如來自 CHO GS System™（Lonza）之 CHO 細胞）或骨髓瘤細胞，以在重組宿主細胞中獲得合成抗 GITR 抗體。

[0367] 產生整個抗體，包括 VH 或 VL 核苷酸序列之 PCR 引子、限制位及保護限制位之毗鄰序列可用以放大 scFv 選殖株中之 VH 或 VL 序列。利用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的選殖技術，PCR 放大之 VH 功能域可被選殖到表現重鏈恆定區，例如人類伽馬（gamma）4 恆定區，的載體，而 PCR 放大之 VL 功能域可被選殖到表現輕鏈恆定區，例如，人類卡帕（kappa）或拉姆達恆定區，之載體。在某些具體實施例中，表現 VH 或 VL 功能域之載體包括 EF-1α 啟動子、分泌訊號、可變功能域之選殖位點、恆定功能域及選擇標記諸如新黴素。VH 及 VL 功能域亦可被選殖到表現必需恆定區的一載體。使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術，重鏈轉化載體及輕鏈轉化載體之後被共轉染到細胞株以產生表現全長抗體，例如 IgG 之穩定或短暫細胞株。

[0368] DNA 亦可被修飾，例如，藉由以鼠科序列取代人類重及輕鏈恆定功能域之編碼序列，或藉由共價結合免疫球蛋白編碼序列之非免疫球蛋白多胜肽全部或部分的編碼序列。

[0369] 亦提供為在高度嚴苛、中度或較低嚴苛雜交條件下雜交到編碼本文所述抗體之多核苷酸的多核苷酸。在特定具體實施例中，本文所述之多核苷酸在高度嚴苛、中度或較低嚴苛雜交條件下雜交到編碼本文提供之 VH 功能域（例如 SEQ ID NO：201、203、206 及 215 至 389）及/或 VL 功能域（例如 202、204、205、207、208 及 400 至 518 或 SEQ ID NO：519）的多核苷酸。

[0370] 雜交條件已述於本領域中且為發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法。舉例來說，在嚴苛條件下之雜交可涉及下述：對約 45°C 下在 6x 氯化鈉/檸檬酸鈉（SSC）中之濾膜結合之 DNA 雜交，接著在 0.2xSSC/0.1% SDS 中約 50-65°C 下一或多次洗滌；在高度嚴苛條件下的雜交可涉及下述：對約 45°C 下在 6xSSC 中之濾膜結合之核酸雜交，接著在 0.1xSSC/0.2% SDS 中約 68°C 下一或多次洗滌。在其他嚴苛雜交條件之雜交為發明所屬技術領域中具有通常知識者已知且已被描述於，見，例如，Ausubel FM et al., eds.,（1989）Current Protocols in Molecular Biology, Vol. I, Green Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc., New York at pages 6.3.1-6.3.6 及 2.10.3。

5.2.2 細胞及載體

[0371] 在某些態樣中，本文提供為表現（例如重組）特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體（或其抗原-結合片段）的細胞（例如 宿主細胞）及相關多核苷酸及表現載體。本文提供為載體（例如表現載體），其包括多核苷酸，其包括編碼抗 GITR 抗體或片段之核苷酸序列以重組表現在宿主細胞中，較佳地在哺乳動物細胞中。本文亦提供為宿主細胞，其包括此載體以重組表現本文所述抗 GITR 抗體（例如，人類或擬人化抗體）。於一特別態樣中，本文提供為產生本文所述抗體之方法，其包括從宿主細胞表現此抗體。

[0372] 特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之本文所述抗體（例如本文所述全長抗體、抗體重及/或輕鏈或單鏈抗體）的重組表現涉及建構表現載體，其包含編碼抗體的多核苷酸。一旦獲得編碼本文所述之抗體分子、抗體之重及/或輕鏈或其片段（例如重及/或輕鏈可變功能域）的多核苷酸，可使用本領域中廣知的技術藉重組 DNA 技術產生生產抗體分子的載體。因此，本文描述藉由表現包含抗體或抗體片段（例如輕鏈或重鏈）編碼核苷酸序列的多核苷酸製備蛋白質之方法。發明所屬技術領域中具有通常知識者廣知的方法可用以建構表現載體，其包含抗體或抗體片段（例如輕鏈或重鏈）編碼序列及適當的轉錄及轉譯控制訊號。這些方法包括，例如，活體外重組

DNA 技術、合成技術及活體內基因重組。亦提供為可複製載體，其包括編碼本文所述抗體分子、抗體重或輕鏈、抗體或其片段重或輕鏈可變功能域或重或輕鏈 CDR 之核苷酸序列，可操作地連接至啟動子。此載體可，例如，包括編碼抗體分子恆定區之核苷酸序列（見例如國際公開案號 WO 86/05807 及 WO 89/01036；且 U.S.專利號 5,122,464）且抗體可變功能域可被選殖到此載體，以表現整個重鏈、整個輕鏈或整個重及輕鏈兩者。

[0373] 由習知技術可轉移表現載體到細胞（例如宿主細胞），而所得細胞之後可由習知技術培養以產生本文所述抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）或其片段。因此，本文提供為宿主細胞，其包含編碼本文所述抗體或其片段或其重或輕鏈或其片段或本文所述單鏈抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）之多核苷酸，可操作

地連接至啟動子，以表現此序列在宿主細胞。在某些具體實施例中，為了表現雙鏈抗體，分別編碼重及輕鏈兩者之載體可被共表現在宿主細胞，以表現整個免疫球蛋白分子，細節如下。在某些具體實施例中，宿主細胞包含載體，其包括編碼本文所述抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）之重鏈及輕鏈兩者，或其片段的多核苷酸。在特定具體實施例中，宿主細胞包含兩種不同載體，第一載體包括編碼本文所述抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）重鏈或重鏈可變區或其片段之多核苷酸，及第二載體包括編碼本文所述抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-

107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）輕鏈或輕鏈可變區或其片段之多核苷酸。在其他具體實施例中，第一宿主細胞包括第一載體，其包括編碼本文所述抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）重鏈或重鏈可變區或其片段之多核苷酸，而第二宿主細胞包括第二載體，其包括編碼本文所述抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）輕鏈或輕鏈可變區之多核苷酸。在特定具體實施例中，第一細胞表現的重鏈/重鏈可變區連同第二細胞的輕鏈/輕鏈可變區形成本文所述抗 GITR 抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或

pab2161 之 CDR 的抗體）或其抗原-結合片段。在某些具體實施例中，本文提供為宿主細胞群，其包括此第一宿主細胞及此第二宿主細胞。

[0374] 於一特別具體實施例中，本文提供為載體群，其包括第一載體，包括編碼本文所述抗 GITR 抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）輕鏈/輕鏈可變區的多核苷酸，及第二載體，其包括編碼本文所述抗 GITR 抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）重鏈/重鏈可變區的多核苷酸。

[0375] 可利用各種宿主-表現載體系統表現本文所述之抗體分子（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、

pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體（見例如 U.S.專利號 5,807,715）。此宿主表現系統代表載具，其中可產生有興趣之編碼序列且之後純化，亦可代表當以適當核苷酸編碼序列轉形或轉染時原位表現本文所述之抗體分子的細胞。這些包括但不限於，微生物，諸如以重組噬菌體 DNA 轉形之細菌（例如大腸桿菌（E. coli）及枯草芽孢桿菌（B. subtilis））、包含抗體編碼序列之質體 DNA 或黏粒（cosmid）DNA 表現載體；以包含抗體編碼序列之重組酵母菌表現載體轉形之酵母菌（例如畢赤酵母（Saccharomyces Pichia））；以包含抗體編碼序列之重組病毒表現載體（例如桿狀病毒）感染之昆蟲細胞系統；以重組病毒表現載體（例如花椰菜花葉病毒（cauliflower mosaic virus）、CaMV；煙草嵌紋病毒，TMV）感染或以包含抗體編碼序列之重組質體表現載體（例如 Ti 質體）轉形之植物細胞系統（例如，綠藻，諸如萊茵衣藻（Chlamydomonas reinhardtii））；或哺乳動物細胞系統（例如 COS（例如 COS1 或 COS）、CHO、BHK、MDCK、HEK 293、NS0、PER.C6、VERO、CRL7O3O、HsS78Bst、HeLa 及 NIH 3T3、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20 及 BMT10 細胞），其帶有包含源自哺乳動物細胞基因體之啟動子（例如金屬硫蛋白啟動子）或源自哺乳動物病毒之啟動子（例如腺病毒晚期啟動子；牛痘病毒 7.5K 啟動

子）的重組表現構築體。於一特定具體實施例中，表現本文所述抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）或其抗原-結合片段之細胞為 CHO 細胞，例如來自 CHO GS System™（Lonza）之 CHO 細胞。於一特別具體實施例中，表現本文所述抗體之細胞為人類細胞，例如，人類細胞株。於一特定具體實施例中，哺乳動物表現載體為 pOptiVEC™或 pcDNA3.3。於一特別具體實施例中，使用細菌細胞，諸如大腸桿菌（Escherichia coli）或真核細胞（例如哺乳動物細胞），特別是表現整個重組抗體分子，於表現重組抗體分子。舉例來說，哺乳動物細胞諸如中國倉鼠卵巢（CHO）細胞聯用載體，諸如來自人類細胞巨大病毒之主要中期早期基因啟動子元素為有效之抗體表現系統（Foecking MK & Hofstetter H（1986）Gene 45：101-5；且 Cockett MI et al.,（1990）Biotechnology 8（7）：662-7）。在某些具體實施例中，本文所述抗體為由 CHO 細胞或 NS0 細胞產生。於一特定具體實施例中，編碼免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）的本文所述抗體之核苷酸序列表現由組成型啟動子、可誘導啟動子或組織特異型啟動子調控。

[0376] 在細菌系統，依據表現之抗體分子所欲之用途可有利地選擇許多表現載體。舉例來說，當欲產生大量的此抗體用於產生抗體分子之醫藥組成物時，引導高水平輕易純化之融合蛋白產物的表現的載體可為理想的。此載體包括但不限於大腸桿菌（E. coli）表現載體 pUR278（Ruether U & Mueller-Hill B（1983）EMBO J 2：1791-1794），其中抗體編碼序列可個別連接至載體（框入 lac Z 編碼區），而產生融合蛋白；pIN 載體（Inouye S & Inouye M（1985）Nuc Acids Res 13：3101-3109；Van Heeke G & Schuster SM（1989）J Biol Chem 24：5503-5509）；等。舉例來說，pGEX 載體亦可用來表現外來多胜肽群，與麩胱甘肽 5-轉移酶（GST）作為融合蛋白質。一般而言，此融和蛋白質為可溶性且可輕易地從裂解細胞藉由吸附及結合基質麩胱甘肽瓊脂糖珠粒，接著在游離麩胱甘肽存在下洗提而純化。pGEX 載體設計為包括凝血酶或因子 Xa 蛋白酶切割位點，使得所選殖之標的基因產物可從 GST 部分釋出。

[0377] 在昆蟲系統中，例如夜蛾（Autographa californica）核型多角體病毒（AcNPV）可用作為載體來表現外來基因。病毒生長於草地夜蛾（Spodoptera frugiperda）細胞中。抗體編碼序列可個別選殖到病毒的非必需區（例如多角體蛋白基因）且在 AcNPV 啟動子（例如多角體蛋白啟動子）控制下放置。

[0378] 在哺乳動物宿主細胞中，可利用許多病毒-為

主之表現系統。在使用腺病毒作為表現載體之例子中，有興趣之抗體編碼序列可連接到腺病毒轉錄/轉譯控制複合物，例如晚期啟動子及三方領導序列。此嵌合基因之後可由活體外或活體內重組插入腺病毒基因體。在病毒基因體非必需區（例如區 El 或 E3）插入會導致可行且能夠在感染宿主中表現抗體分子之重組病毒（例如見 Logan J & Shenk T（1984）PNAS 81（12）：3655-9）。亦可需要特定起動訊號來有效轉譯所插入的抗體編碼序列。這些訊號包括 ATG 啟動密碼子及相鄰序列。再者，起動密碼子必須與所欲編碼序列之讀取框同相以確保整個插入的轉譯。這些外源性轉譯控制訊號及起動密碼子可為多種來源，天然與合成兩者。表現的效能可由包括適當的轉錄增強子元素、轉錄終止子等增強（見例如 Bitter G et al.,（1987）Methods Enzymol. 153：516-544）。

[0379] 此外，可選擇調節插入序列表現或以所欲特定方式修飾及處理基因產物之宿主細胞株。此蛋白質產物之修飾（例如醣基化）及處理（例如切割）對蛋白質功能可為重要的。不同宿主細胞對於轉譯後處理及蛋白質及基因產物之修飾具有特徵及特定機制。可選擇適當的細胞株或宿主系統以確保正確的修飾及處理表現的外來蛋白質。為此，可使用處理細胞性機械以適當處理基因產物之初級轉錄、醣基化及磷酸化的真核宿主細胞。此哺乳動物宿主細胞包括但不限於 CHO、VERO、BHK、Hela、MDCK、HEK 293、NIH 3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、

BT2O 及 T47D、NS0（不會內源性產生任何免疫球蛋白鏈的鼠科骨髓瘤細胞株）、CRL7O3O、COS（例如 COS1 或 COS）、PER.C6、VERO、HsS78Bst、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20、BMT10 及 HsS78BsT 細胞。在某些具體實施例中，本文所述抗 GITR 抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）在哺乳動物細胞，諸如 CHO 細胞產生。

[0380] 於一特定具體實施例中，本文所述抗體或其抗原-結合片段具有降低之岩藻糖含量或無岩藻糖含量。使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術可製造此抗體。舉例而言，可表現抗體在缺陷或缺少岩藻糖化能力之細胞。於一特定實例中，具有剔除 α1,6-岩藻糖基轉移酶之二對偶基因的細胞株可用以產生具有降低之岩藻糖含量的抗體或其抗原-結合片段。Potelligent® system（Lonza）為此系統的例子，可用以產生具有降低之岩藻糖含量的抗體或其抗原-結合片段。

[0381] 對於長期、高產量產生重組蛋白質，可產生穩定表現細胞。舉例來說，可設計穩定表現本文所述抗 GITR 抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、

pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）或其抗原-結合片段的細胞株。在特定具體實施例中，本文提供之細胞穩定表現關於形成本文所述抗體（例如包括抗體 Hum231#1、Hum231#2、pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、231-32-15 任一或抗體 1-107 或抗體 pab2159、pab2160 或 pab2161 之 CDR 的抗體）或其抗原-結合片段的輕鏈/輕鏈可變功能域及重鏈/重鏈可變功能域。

[0382] 在某些態樣中，不是使用含有病毒複製起點的表現載體，可以由適當表現控制元素（例如啟動子、增強子、序列、轉錄終止子、多腺核苷酸化位點等）控制的 DNA 及可篩選標記轉形宿主細胞。在導入外來 DNA/多核苷酸之後，可使經設計的細胞在強化培養基中生長 1 至 2 天，之後轉換到選擇性培養基。重組質體中的可篩選標記賦予對選擇的抗性，及使得細胞穩定結合質體到其染色體且生長形成細胞簇（foci），接著可選殖及擴張成細胞株。此方法可有利地用於設計表現本文所述抗 GITR 抗體或其片段的細胞株。此經設計之細胞株可特別有用於篩選

及評直接或間接與抗體分子互動之組成物。

[0383] 可使用許多選擇系統，包括但不限於，單純皰疹病毒胸腺嘧啶核苷激酶（Wigler M et al.,（1977）細胞 11（1）：223-32）、次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶（Szybalska EH & Szybalski W（1962）PNAS 48（12）：2026-2034）及腺嘌呤磷酸核糖轉移酶（Lowy I et al.,（1980）細胞 22（3）：817-23）基因可分別用在 tk-、hgprt-或 aprt-細胞。亦者，可使用抗代謝物抗性作為選擇下述基因的依據：dhfr，其賦予對胺甲喋呤之抗性（Wigler M et al.,（1980）PNAS 77（6）：3567-70；O'Hare K et al.,（1981）PNAS 78：1527-31）；gpt，其賦予對黴酚酸之抗性（Mulligan RC & Berg P（1981）PNAS 78（4）：2072-6）；neo，其賦予對胺基糖苷 G-418之抗性（Wu GY & Wu CH (1991) Biotherapy 3：87-95；Tolstoshev P (1993) Ann Rev Pharmacol Toxicol 32：573-596；Mulligan RC (1993) Science 260：926-932；且 Morgan RA & Anderson WF (1993) Ann Rev Biochem 62：191-217；Nabel GJ & Felgner PL (1993) Trends Biotechnol 11 (5)：211-5）；且 hygro，其賦予對濕黴素之抗性（Santerre RF et al.,（1984）Gene 30（1-3）：147-56）。重組 DNA 技術本領域中常知方法可常規應用以選擇所欲重組選殖株且此方法描述於，例如，在 Ausubel FM et al., (eds.) , Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)；Kriegler M, Gene

Transfer 及 Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990) ；且在第 12 及 13 章，Dracopoli NC et al., (eds.) , Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994) ；Colbère-Garapin F et al., (1981) J Mol Biol 150：1-14，其整體以引用方式併入本文。

[0384]抗體分子表現量可由載體放大（回顧來看，見 Bebbington CR & Hentschel CCG, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987)）增加。當標記在表現抗體的載體系統中可放大時，增加存在於宿主細胞培養的抑制劑量將增加標記基因的複製數量。因為被放大區與抗體基因相關，抗體之產生亦將增加（Crouse GF et al., (1983) Mol Cell Biol 3：257-66）。

[0385] 宿主細胞可與本文所述之二或更多表現載體（第一載體編碼重鏈衍生多胜肽與第二載體編碼輕鏈衍生多胜肽）共轉染。兩載體可包含相同可篩選標記，其使得重及輕鏈多胜肽群相等表現。宿主細胞可與不同量之二或更多表現載體共轉染。舉例來說，宿主細胞可被任一下述比例的第一表現載體及第二表現載體轉染：1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：12、1：15、1：20、1：25、1：30、1：35、1：40、1：45 或 1：50。

[0386] 或者，可使用單一載體，編碼且能夠表現重及輕鏈多胜肽群兩者。在此情況中，輕鏈應置於重鏈之前，避免過多毒性游離重鏈（Proudfoot NJ（1986）Nature 322：562-565；且 Köhler G（1980）PNAS 77：2197-2199）。重及輕鏈編碼序列可包括 cDNA 或基因體 DNA。表現載體可為單順反子（monocistronic）或多順反子（multicistronic）。多順反子核酸構築體可編碼 2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更多，或者 2 至 5、5 至 10 或 10 至 20 個基因/核苷酸序列範圍。舉例來說，雙順反子核酸構築體可以下述順序包括啟動子、第一基因（例如本文所述抗體重鏈）及第二基因及（例如本文所述抗體輕鏈）。在此表現載體中，兩基因的轉錄可由啟動子驅動，而來自第一基因 mRNA 的轉譯可為藉由帽（cap）依賴性掃描機制，且來自第二基因 mRNA 的轉譯可為帽（cap）獨立性掃描機制，例如藉由 IRES。

[0387] 一旦本文所述之抗體分子由重組表現產生，其可由本領域中已知之任何方法純化以純化出免疫球蛋白分子，例如，藉層析法（例如離子交換、親和性、特別是蛋白質 A 之後藉由對特定抗原的親和性及分級管柱層析法）、離心、差示溶解度或藉由任何其他純化蛋白質的標準技術。再者，本文所述抗體可融合到本文所述之異源多胜肽序列或者本領域中已知者以協助純化。

[0388] 在特定具體實施例中，本文所述抗體或其抗原-結合片段為經單離或經純化。一般而言，經單離之抗

體為實質上無其他具有比經單離之抗體不同抗原性特異性之抗體者。舉例來說，於一特別具體實施例中，本文所述抗體的製劑實質上無細胞性材料及/或化學前驅物。文字"實質上無細胞性材料"包括抗體製劑，其中抗體是從細胞的細胞性成分分離，從中其經單離或重組產生。因此，為實質上無細胞性材料之抗體包括具有少於約 30%、20%、10%、5%、2%、1%、0.5%或 0.1%（乾重）之異源蛋白質（本文亦稱為"汙染蛋白質"）及/或抗體變體（例如，不同轉譯後修飾形態的抗體或其他不同版本之抗體（例如抗體片段））之抗體製劑。當抗體重組產生時，其亦一般實質上無培養基，即培養基代表少於約 20%、10%、2%、1%、0.5%或 0.1%的蛋白質製劑體積。當抗體化學合成產生時，其一般實質上無化學前驅物或其他化學品，即，從涉及合成蛋白質之化學前驅物或其他化學品分離之。據此，此抗體製劑具有少於約 30%、20%、10%或 5%（乾重）之非有興趣抗體的化學前驅物或成分。於一特定具體實施例中，本文所述抗體經單離或經純化。

5.3 醫藥組成物

[0389] 本文所提供為組成物，其包括具有所欲程度之純度的本文所述抗體或其抗原-結合片段在生理可接受之載劑、賦形劑或穩定劑（Remington's Pharmaceutical Sciences（1990）Mack Publishing Co., Easton, PA）中。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑所運用之劑量及濃度為對

接受者無毒且包括緩衝液諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑（諸如十八基二甲基苄基氯化銨；氯化六羥季銨；氯化苄烷銨、氯化本索寧（benzethonium chloride）；酚、丁基或苄基醇；烷基對羥基苯甲酸酯諸如甲基或丙基對羥基苯甲酸酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；且間甲酚）；低分子量（少於約 10 殘基）多胜肽群；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑諸如 EDTA；糖類諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；鹽形成相對離子諸如鈉；金屬錯合物（例如 Zn-蛋白質錯合物）；及/或非離子界面活性劑諸如 TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇（PEG）。

[0390] 於一特定具體實施例中，醫藥組成物包括本文所述抗體或其抗原-結合片段及任意地 一或多額外預防或治療劑在醫藥上可接受之載劑中。於一特定具體實施例中，醫藥組成物包括有效量之本文所述抗體或其抗原-結合片段及任意地一或多額外預防之治療劑在醫藥上可接受之載劑中。見以下章節 5.4，關於預防或治療劑的例子。在一些具體實施例中，抗體為包含在醫藥組成物中之唯一活性成分。本文所述的醫藥組成物可用於增強、誘導或活化 GITR 活性且治療病症，諸如癌症及感染性疾病。

[0391] 用於腸胃外製劑之醫藥上可接受之載劑包括水性媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑、等滲劑、緩衝液、抗氧化劑、區性麻醉劑、懸浮及分散劑、乳化劑、鉗合或螯合劑及其他醫藥上可接受之物質。水性媒劑的例子包括氯化鈉注射液、林格氏注射液（Ringers Injection）、等滲葡萄糖注射液、無菌水注射液、葡萄糖及乳酸林格氏注射液。非水性腸胃外媒劑包括蔬菜來源之固定油、棉籽油、玉米油、芝麻油及花生油。抑菌或抑真菌濃度的抗微生物劑可加到腸胃外製劑，以多劑量容器包裝，其包括酚或甲酚、汞劑、苄基醇、氯丁醇、甲基及丙基對羥苯甲酸酯、乙汞硫柳酸鈉、氯化苄烷銨及氯化本索寧。等滲劑包括氯化鈉及葡萄糖。緩衝液包括磷酸鹽及檸檬酸鹽。抗氧化劑包括硫酸氫鈉。區性麻醉劑包括普羅卡因鹽酸鹽。懸浮及分散劑包括羧甲基纖維素鈉、羥基丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮。乳化劑包括 Polysorbate 80（TWEEN® 80）。金屬離子的鉗合或螯合劑包括 EDTA。醫藥載劑亦包括乙醇、聚乙二醇及丙二醇為水可混溶媒劑；且氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸或乳酸為 pH 調整。

[0392] 醫藥組成物可調配成任何投予至個體的途徑。投予途徑特定的例子包括鼻內、口內、肺部、經皮、皮內及腸胃外。腸胃外投予，特徵為皮下、肌內或靜脈內注射，亦可於本文考量。注射液可以習知形式製備，呈液態溶液或懸浮液、適於在液體之溶液或懸浮液注射之前為固態形式或呈乳液。注射液、溶液及乳液亦包含一或多賦

形劑。適當賦形劑為，例如，水、食鹽水、葡萄糖、甘油或乙醇。此外，若需要，欲投予的醫藥組成物亦可包含微量之無毒性輔助物質諸如濕潤或乳化劑、pH 緩衝劑、穩定劑、溶解度增強劑及其他此等劑，諸如例如，乙酸鈉、去水山梨醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯及環糊精。

[0393] 腸胃外投予抗體的製劑包括用於注射液的無菌溶液、無菌乾可溶性產物，諸如凍乾粉末，準備好在使用前與溶劑組合，包括皮下錠劑、準備好注射用的無菌懸浮液、在使用前準備好與媒劑組合的無菌乾不可溶性產物及無菌乳液。溶液可為水性或非水性。

[0394] 若靜脈投予，適當載劑包括生理食鹽水或磷酸鹽緩衝食鹽水（PBS）及溶液包含增稠及助溶劑，諸如葡萄糖、聚乙二醇及聚丙二醇及其混合物。

[0395] 包括抗體的局部混合物如區性及全身投予般所述製備。所得混合物可為溶液、懸浮液、乳液等且可調配成霜劑、凝膠、軟膏、乳液、溶液、酏劑、洗劑、懸浮液、酊劑、糊料、泡沫、氣溶膠、沖洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶、皮膚貼片或任何其他適於局部投予的調配物。

[0396] 本文所述抗體或其抗原-結合片段可調配成局部施用的氣溶膠，諸如藉由吸入（見例如 U.S.專利號 4,044,126、4,414,209 及 4,364,923，其描述用於遞送有用於治療發炎疾病，特別是氣喘的類固醇之氣溶膠）。這些投予至呼吸道的調配物可呈用於噴霧器的氣溶膠或溶液形式或呈用於吸入的微細粉末，單獨或與惰性載劑（諸如乳

糖）組合。在此情形中，調配物粒於一具體實施例中將具有少於 50 微米之直徑，於一具體實施例中，少於 10 微米之直徑。

[0397] 本文所述抗體或其抗原-結合片段可調配成用於區性或局部施用，諸如局部施用到皮膚及黏膜，諸如眼中，呈凝膠、霜劑及洗劑形式且用於施用在眼或腦池內或脊椎內施用。局部投予考量為經皮遞送及亦用於投予至眼睛或黏膜或用於吸入治療。亦可投予抗體之鼻溶液單獨或組合其他醫藥上可接受之賦形劑。

[0398] 經皮貼片，包括離子導入及電泳裝製，為發明所屬技術領域中具有通常知識者廣知，且可用來投予抗體。舉例來說，此貼片揭露於 U.S.專利號 6,267,983、6,261,595、6,256,533、6,167,301、6,024,975、6,010715、5,985,317、5,983,134、5,948,433 及 5,860,957。

[0399] 在某些具體實施例中，包括本文所述抗體或其抗原-結合片段之醫藥組成物為凍乾粉末，其可復原作為溶液、乳液及其他混合物用於投予。其亦可復原及調配為固體或凝膠。凍乾粉末將本文所述抗體或其抗原-結合片段或其醫藥上可接受之衍生物溶解於適當溶劑中製備。在一些具體實施例中，凍乾粉末為無菌。溶劑可包含改良穩定性的賦形劑或其他粉末或復原溶液之藥理成分，從粉末製備。可使用的賦形劑包括但不限於葡萄糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖漿、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其

他適當劑。溶劑亦可包含緩衝液，諸如檸檬酸鹽、磷酸鈉或磷酸鉀或其他此等發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的緩衝液，於一具體實施例中，為約中性 pH。發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的後續無菌過濾溶液接著在標準條件下凍乾提供所欲調配物。於一具體實施例中，所得溶液將分到小瓶以凍乾。各小瓶將包含化合物單一劑量或多劑量。凍乾粉末可在適當條件（諸如在約 4°C 至室溫）下儲存。

[0400] 以用於注射的水復原此凍乾粉末提供用於腸胃外投予的調配物。對於復原，將凍乾粉末加到無菌水或其他適當載劑。精確的量有賴於所選的化合物。此量可憑經驗確定。

[0401] 本文所述之抗體或其抗原-結合片段及其他本文提供之組成物亦可調配成靶向特別組織、受體或欲治療個體身體其他區域。許多此靶向方法為發明所屬技術領域中具有通常知識者廣知。所有此靶向方法於本文考量用於本組成物。非限定靶向方法的例子，見例如 U.S.專利號 6,316,652、6,274,552、6,271,359、6,253,872、6,139,865、6,131,570、6,120,751、6,071,495、6,060,082、6,048,736、6,039,975、6,004,534、5,985,307、5,972,366、5,900,252、5,840,674、5,759,542 及 5,709,874。於一特定具體實施例中，本文所述抗體或其抗原-結合片段靶向腫瘤。

[0402] 欲用於活體內投予的組成物可為無菌。此可

由透過例如無菌過濾膜之過濾輕易完成。

5.4 用途及方法

5.4.1 治療用途及方法

[0403] 於一態樣中，本文所呈為調節個體中一或多免疫功能或反應之方法，其包括對有需要的個體投予本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物。於一特定態樣中，本文所呈為活化、增強或誘導個體中一或多免疫功能或反應之方法，其包括對有需要的個體投予抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物。於一特定具體實施例中，本文所呈為預防及/或治療其中期望活化或增強一或多免疫功能或反應的疾病之方法，其包括投予至有需要的個體本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物。在其他特定具體實施例中，方法包括組合療法，其中抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合另一療法投予至個體，諸如以下描述活化或增強一或多免疫功能或反應者。在某些具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段作為佐劑組合抗原性組成物投予。在某些具體實施例中，抗原性組成物包括癌症或腫瘤抗原（例如白血病中 bcr/abl 抗原、與子宮頸癌相關致癌病毒的 HPVE6 及 E7 抗原、在或與黑色素瘤相關之 MAGE1 及 MZ2-E 抗原或在或與乳癌相關之 MVC-1 及 HER-2 抗原）。在一些具體實施例中，抗原性組成物包括衍生自病原體（例如病毒抗原、寄生蟲抗原、細菌抗原或真菌抗原）的抗原。病毒抗

原的例子包括流感病毒核蛋白（NP）、HIV 抗原（例如 HIV 之 gag 蛋白質、HIV env 蛋白質（例如 gp120 及/或 gp41）、HIV Nef 蛋白質、HIV Pol 蛋白質、HIV 反轉錄酶或 HIV 蛋白酶）、Ebola 病毒（EBOV）抗原（例如 EBOV NP 或醣蛋白）、天花抗原、肝炎 A、B 或 C 病毒抗原、人類鼻病毒抗原、單純皰疹病毒抗原、脊髓灰白質病毒抗原、口蹄疫病毒（FMDV）抗原、狂犬病病毒抗原、輪狀病毒抗原、柯薩奇病毒抗原及人類乳突病毒（HPV）抗原。細菌抗原的例子包括百日咳嗜血桿菌（Bordetella pertussis）（例如 P69 蛋白質及絲狀血球凝集素（FHA）抗原）、霍亂弧菌（Vibrio cholerae）、炭疽桿菌（Bacillus anthracis）及大腸桿菌（E. coli）抗原，諸如大腸桿菌（E. coli）熱不穩定毒素 B 次單元（LT-B）、大腸桿菌（E. coli）K88 抗原及腸毒素大腸桿菌（E. coli）抗原。

[0404] 如本文所使用，術語“組合”指超過一種療法（例如一或多預防及/或治療劑）的使用。術語“組合”的使用不是限制療法投予至具疾病或疾病個體之順序或投予途徑。第一療法（例如預防或治療劑）可在第二療法（例如預防或治療劑）之前（例如 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時、96 小時、1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、8 週或 12 週之前）、伴隨第二療法（例如預防或治療劑）或在第二療法（例如預防或治療

劑）之後（例如 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時、96 小時、1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、8 週或 12 週之後）投予至具疾病或疾病或其症狀之個體。在某些具體實施例中，療法（例如劑）組合投予抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段至個體是在相同組成物（例如醫藥組成物）投予。在其他具體實施例中，療法（例如劑）組合投予抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段是在不同組成物（例如二或更多醫藥組成物）投予至個體。二組成物可在相同或不同時間及/或由相同或不同投予途徑投予。於一特別具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合疫苗組成物投予至個體以誘導、活化或增強疫苗組成物引發之免疫反應。於一具體實施例中，疫苗組成物為癌症疫苗。癌症疫苗為劑、分子或免疫原，其刺激或引發個人或個體內源性免疫反應對抗一或多癌症抗原。癌症抗原可為腫瘤相關之胜肽或蛋白質，其誘導或增強免疫反應且源自腫瘤相關基因及所編碼之蛋白質，包括，例如 MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-A13、GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、BAGE-1、RAGE-1、LB33/MUM-1、PRAME、NAG、MAGE-Xp2（MAGE-B2）、MAGEXp3（MAGE-B3）、MAGE-Xp4

（AGE-B4）、酪胺酸酶、腦糖原磷酸化酶、Melan-A、MAGE-C1、MAGE-C2、NY-ESO-1、LAGE-1、SSX-1、SSX-2（HOM-MEL-40）、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1、CT-7、阿法-輔肌動蛋白-4、Bcr-Abl 融合蛋白、Casp-8、β-鏈蛋白、cdc27、cdk4、cdkn2a、coa-1、dek-can 融合蛋白、EF2、ETV6-AML1 融合蛋白、LDLR-岩藻糖基轉移酶 AS 融合蛋白、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAAO205、Mart2、Mum-2 及 3、neo-PAP、第 I 型肌凝蛋白、OS-9、pml-RARα 融合蛋白、PTPRK、K-ras、N-ras、磷酸丙糖（triosephosphate）異構酶、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、Mage-C2、NA-88、/Lage-2、SP17 及 TRP2-Int2,（MART-I）、gp100（Pmel 17）、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、p15（58）、CEA、NY-ESO（LAGE）、SCP-1、Hom/Mel-40、p53、H-Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、艾司坦氏-巴爾氏病毒（Epstein Barr virus）抗原、EBNA、人類乳突病毒（HPV）抗原 E6 及 E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、β-鏈蛋白、CDK4、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、PSCA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、791Tgp72、.阿法.-胎兒蛋白、13HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3（CA 27.29\BCAA）、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、

CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733（EpCAM）、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\170K、NYCO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90（Mac-2 結合蛋白質\親環素（cyclophilin）C-相關蛋白質）、TAAL6、TAG72、TLP 及 TPS。癌症疫苗有用於增加免疫系統辨認癌症細胞或透過淋巴球活化增強抗腫瘤反應。已透過以完整腫瘤細胞或萃取物、純化原,、使用胜肽最佳化結合 MHC 及 TcR 兩者、免疫主導胜肽、編碼腫瘤抗原之 DNA、編碼腫瘤抗原之重組病毒或抗原衝擊抗原呈現細胞免疫成功產生效應子 T 細胞。在一些具體實施例中，藉由使用共刺激劑及細胞激素、注射載體以表現細胞激素、活體外抗原-衝擊及活化之自體樹狀細胞及藉由阻擋負調節劑（例如使用免疫查核點靶向劑）及藉由消耗 T 調控性細胞可改良免疫識別增強及細胞擴張。

[0405] 於一特定具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合熱休克蛋白質為主之腫瘤疫苗或熱休克蛋白質為主之病原體疫苗投予至個體。見以下章節 5.4.1.1 及 5.4.1.2 關於熱休克蛋白質為主之腫瘤疫苗或熱休克蛋白質為主之病原體疫苗，用於組合本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段。

[0406] 於一特別具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合佐劑投予以誘導、活化或增強抗 GITR 抗體之促效效果。依據治療內容，可使用各種佐劑。適當佐劑非限制性例子包括，例如，弗氏完全佐劑

（Complete Freund's Adjust（CFA））、弗氏不完全佐劑（Incomplete Freund's Adjust（IFA））、motanide ISA（不完全 seppic 佐劑）、Ribi 佐劑系統（RAS）、Titer Max、胞壁醯胜肽、Syntex 佐劑調配物（SAF）、明礬（氫氧化鋁及/或磷酸鋁）、鋁鹽佐劑、Gerbu®佐劑、硝化纖維素吸附之抗原、囊封或陷入抗原、免疫刺激錯合物諸如皂苷、Quil A、QS-21 及其他。其他佐劑包括 CpG 寡核苷酸及雙股 RNA 分子，諸如多（A）、多（U）。亦可使用上述佐劑的組合。在一些具體實施例中，一或多佐劑為皂苷，諸如 QS-21、QS-21 及 3 De-O-醯化單磷酸基脂質 A（3 D-MPL）及免疫刺激性寡核苷酸及皂苷佐劑，如分別述於 U.S.專利號 6,645,495；7,029,678 及 7,858,589。

[0407] 在某些具體實施例中，本文提供為之方法增強 GITR-反應細胞（例如 T 細胞，諸如效應子 T 細胞）的刺激，其包括以本文所述抗體或其抗原-結合片段活體外培養 GITR-反應細胞（例如 T 細胞）。在一些具體實施例中，以抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養之前、同時或之後，以刺激劑（例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）培養 GITR-反應細胞。在某些具體實施例中，GITR-反應細胞（例如 T 細胞）從個體（例如人類）單離。在一些具體實施例中，以抗 GITR 抗體或其抗原結合片段刺激之後，將 GITR-反應細胞投予至個體（例如人類）。GITR-反應細胞（例如 T 細胞）可投

予至相同個體或與細胞原始單離出來不同的個體。

[0408] 在一些具體實施例中，本文提供為活化GITR-反應細胞（例如 T 細胞）之方法，其包括以本文所述抗體或其抗原-結合片段培養 GITR-反應細胞（例如 T 細胞）。在某些具體實施例中，在以抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養之前、同時或之後，以刺激劑（例如 T 細胞受體複合物刺激劑諸如，例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）培養 GITR-反應細胞。在一些具體實施例中，GITR-反應細胞（例如 T 細胞）自個體（例如人類）單離。在某些具體實施例中，以抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段活化之後將 GITR-反應細胞投予至個體（例如人類）。GITR-反應細胞（例如 T 細胞）可投予至相同個體或與細胞原始單離出來不同的個體。

[0409] 在一些具體實施例中，對 GITR 反應之細胞（即 GITR-反應細胞）以本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養在細胞培養中，且投予至個體以增強免疫功能（例如以增強 GITR-反應細胞，諸如 T 細胞之擴張/增殖及/或增強 T 細胞效應子功能）及/或治療癌症及/或預防或治療感染性疾病。癌症及感染性疾病的例子為本文所提供者。見例如下述實施例 7 例示性方法。在特定具體實施例中，GITR-反應細胞為效應子 T 細胞（例如 $CD4^+$及 $CD8^+$）。在一些具體實施例中，GITR-反應細胞為單離自

個體。在一些具體實施例中，在以本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養之前，評估 GITR-反應細胞之 GITR 表現。在某些具體實施例中，在以本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養之前、同時或之後，以促分裂原（例如 T 細胞促分裂原，諸如，例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體）培養 GITR-反應細胞。GITR 反應細胞可以本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養例如 5 分鐘、10 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、6 小時、8 小時、12 小時、18 小時、24 小時或更久。在某些具體實施例中，投予至個體之 GITR-反應細胞源自該個體（即 GITR-反應細胞為自體）。在其他具體實施例中，投予至個體之 GITR-反應細胞源自不同個體。以抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養後之 GITR-反應細胞藉由發明所屬技術領域中具有通常知識者任何已知之途徑（例如腸胃外投予，諸如皮下、靜脈內或肌內投予、腫瘤內投予），可區性或全身性投予至個體。在某些具體實施例中，以抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養後，投予至個體適當劑量之 GITR-反應細胞可為至少 100、200、300、400、500、700、1,000、5,000、10,000、25,000、50,000、100,000、1 $x10^6$、1 $x10^7$ 或 1 $x10^8$ 細胞。可投予以抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養後之 GITR-反應細胞 1、2、3、4、5、6、7、8 或更多

次。以抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段培養之後，投予至個體之 GITR-反應細胞的頻率及劑量依數個因素變化，包括例如患者的病症。於另一具體實施例中，本文提供增強個體中 T 細胞之擴張（例如 $CD4^+$及/或 $CD8^+$T 細胞）的方法，其包括投予至個體有效量的本文所述抗體或其抗原-結合片段或本文所述的醫藥組成物。於另一具體實施例中，本文提供增強個體中 $CD8^+$T 細胞之擴張的方法，其包括投予至個體有效量的本文所述抗體或其抗原-結合片段或本文所述的醫藥組成物。於另一具體實施例中，本文提供增強個體中 $CD4^+$T 細胞擴張的方法,，其包括投予至個體有效量的本文所述抗體或其抗原-結合片段或本文所述的醫藥組成物。於一特定具體實施例中，個體為人類。

[0410] 於另一具體實施例中，本文提供增強個體中 T 細胞（例如 $CD4^+$及/或 $CD8^+$T 細胞）擴張及/或 T 細胞效應子功能的方法，其包括投予至個體有效量的本文所述抗體或其抗原-結合片段或本文所述的醫藥組成物。於另一具體實施例中，本文提供增強個體中 $CD8^+$T 細胞擴張及/或 T 細胞效應子功能的方法，其包括投予至個體有效量的本文所述抗體或其抗原-結合片段或本文所述的醫藥組成物。於另一具體實施例中，本文提供增強個體中 $CD4^+$T 細胞擴張及/或 T 細胞效應子功能的方法，其包括投予至個體有效量的本文所述抗體或其抗原-結合片段或本文所述的醫藥組成物。於一特定具體實施例中，個體為人類。

[0411] 於另一具體實施例中，本文提為較擴張 T 調

控性細胞優先擴張效應子 T 細胞的方法，其包括以本文所述抗體或其抗原-結合片段活體外培養 T-細胞。在某些具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段較 T 調控性細胞擴張效應子 T 細胞 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或更多。在一些具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段較 T 調控性細胞擴張效應子 T 細胞 10%至 20%、15%至 25%、25%至 50%、30%至 60%、50%至 75%或 65%至 85%。效應子 T 細胞及 T 調控性細胞可由細胞表面標記區分彼此，諸如以下實施例中所述者。在一些具體實施例中，T-細胞單離自個體（例如人類）。在某些具體實施例中，擴張後 之 T-細胞投予至個體（例如人類）。

[0412] 於另一具體實施例中，本文提供個體中較擴張 T 調控性細胞優先擴張效應子 T 細胞的方法，其包括投予至個體有效量的本文所述抗體或其抗原-結合片段或其組成物。在某些具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段較 T 調控性細胞擴張效應子 T 細胞 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或更多。在一些具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段較 T 調控性細胞擴張效應子 T 細胞 10%至 20%、15%至 25%、25%至 50%、30%至 60%、50%至 75%或 65%至 85%。效應子 T 細胞及 T 調控性細胞可由細胞表面標記及/或細胞內標記區分彼此，諸如以下實施例中所述者。於一特定具體實施例中，個體為

人類。

[0413] 在某些具體實施例中，以本文所述之抗 GITR 抗體或抗原-結合片段或其組成物治療個體達到一、二、三、四或更多下述效果：（i）減少或改善疾病或與之相關的症狀的嚴重性；（ii）減少與疾病相關症狀的持續期間；（iii）抑制疾病或與之相關的症狀發展；（iv）疾病或與之相關的症狀的復原；（v）預防與存在於患者中之疾病相關的症狀的發展或開始；（vi）抑制與疾病相關之症狀復發；（vii）減少個體住院治療；（viii）減少住院治療長度；（ix）增加帶疾病個體之存活；（x）減少與疾病相關之症狀之數量；且（xi）增強、改良、補充、互補或擴大另一療法之治療效果。於替代性具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段用於預防疾病，諸如感染性疾病。

[0414] 在一些具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物組合免疫治療劑投予至個體。本文揭露用於組合療法之免疫治療劑包括但不限於 Her2/neu 受體抗體諸如曲妥珠單抗（trastuzumab）（銷售為 Herceptin®）、抗 CD52 抗體諸如阿侖珠單抗（alemtuzumab）（銷售為 Campath®. MabCampath®或 Campath-1H）、抗 CD33 抗體 諸如連接至卡奇黴素（calicheamicin）之吉妥珠單抗（gemtuzumab）（銷售為 Mylotarg®）、抗 CD20 抗體諸如利妥昔單抗（rituximab）（銷售為 Rituxan®及 MabThera®）、替坦異貝莫單抗

（Ibritumomab tiuxetan）（銷售為 Zevalin®）、抗 TNFα 抗體諸如英利昔單抗（infliximab）（銷售為 Remicade®）或阿達木單抗（adalimmumab）（銷售為 Humira®）、可溶性 TNFR2 分子諸如依那西普（etanercept）（銷售為 Enbrel®）、針對 IL-2 受體之 CD25 鏈的抗體諸如巴利昔單抗（basiliximab）（銷售為 Simulect®）、抗 CD40/CD40L 抗體諸如擬人化 IgG_1 抗人類 CD40 抗體（SGN-40）、Toll-樣受體促效劑諸如單磷醯基（monophosphoril）脂質 A（MPL®）、CpG、單股 RNA、核苷酸、核苷酸類似物、CL087（TLR7-特異性配體）、洛索瑞拜（loxoribine）、聚肌苷酸-聚胞苷酸（polyinosinepolycytidylic acid）、鞭毛蛋白、瑞喹莫德（resiquimod）、咪喹莫特（immiquimod）、格敵喹莫德（gardiquimod）、NOD 配體諸如胞壁醯二胜肽、莫拉丁酯（murabutide）、肽聚醣及胞壁醯二胜肽、CD1d 促效劑，諸如 α-半乳糖苷基神經醯胺（α-GalCer）及蘇糖醇醯胺（threitol ceramide）（ThrCer）、抗體 諸如 Fresolimumab®（GC1008）、抗體靶向抑制 TGF-β 異型體 1、2 或 3、Fc 融合、單藍特普（Dalantercept）（Alk-Fc）與小分子 LY2157299（受體激酶抑制劑）。

[0415] 可藉由增強免疫功能治療的疾病包括癌症及感染性疾病。各種癌症及感染性疾病於以下描述。於一特定具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段可用於治療與癌症相關之病症或因投予抗癌症療法

（諸如，例如化療或放射）之病症。於一特別具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段可用於治療或管理淋巴球減少症。於另一具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段投予至診斷具癌症的患者已增加患者中一或多免疫細胞群（例如 T 細胞效應子細胞，諸如 $CD4^+$及 $CD8^+$T 細胞）的增殖及/或效應子功能。

[0416] 於一特定具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段活化或增強或誘導個體中一或多免疫功能或反應至少 99%、至少 98%、至少 95%、至少 90%、至少 85%、至少 80%、至少 75%、至少 70%、至少 60%、至少 50%、至少 45%、至少 40%、至少 45%、至少 35%、至少 30%、至少 25%、至少 20%或至少 10%或在 10%至 25%、25%至 50%、50%至 75%或 75%至 95%之間的範圍，此相對於個體中未投予本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段之免疫功能而言，使用本領域中廣知的分析，例如 ELISPOT、ELISA 及細胞增殖分析。於一特定具體實施例中，免疫功能為細胞激素產生（例如干擾素-加馬、IL-2、IL-5、IL-10、IL-12 或轉形生長因子（TGF）–阿法產生）。於另一具體實施例中，免疫功能為 T 細胞增殖/擴張，其可例如由流式細胞儀分析以偵測表現 T 細胞（例如 CD3、CD4 或 CD8）標記的細胞數量。於另一具體實施例中，免疫功能為抗體產生，其可例如由 ELISA 分析。在一些具體實施例中，免疫功能為效應子功能，其可例如由細胞毒性分析或其他本領域中廣知

的分析來分析。於另一具體實施例中，免疫功能為 Th1 反應。於另一具體實施例中，免疫功能為 Th2 反應。於另一具體實施例中，免疫功能為記憶反應。

[0417] 在特定具體實施例中，可被抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段增強或誘導之免疫功能非限制性例子為作用淋巴球之增殖/擴張（例如增加作用 T 淋巴球之數量）、抑制作用淋巴球（例如作用 T 淋巴球）細胞凋亡及抑制 Treg。於特別具體實施例中，由本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段增強或誘導之免疫功能為增殖/擴張 $CD4^+$T 細胞（例如 Th1 及 Th2 輔助 T 細胞）、$CD8^+$T 細胞（例如細胞毒性 T 淋巴球、阿法/貝他（beta）T 細胞及加馬/戴爾它（delta）T 細胞）、B 細胞（例如漿細胞）、記憶 T 細胞、記憶 B 細胞、腫瘤-駐留 T 細胞（tumor-resident T cell）、$CD122^+$T 細胞、自然殺手（NK）細胞）、巨噬細胞、單核球、樹狀細胞、肥胖細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球或多形核（polymorphonucleated）白血球之活化數量。於一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段活化或增強淋巴球先驅細胞（progenitor）之增殖/擴張或數量。在一些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段增加 $CD4^+$T 細胞（例如 Th1 及 Th2 輔助 T 細胞）、$CD8^+$T 細胞（例如細胞毒性 T 淋巴球、阿法/貝他 T 細胞及加馬/戴爾它（delta）T 細胞）、B 細胞（例如漿細胞）、記憶 T 細胞、記憶 B 細胞、腫瘤-駐留 T 細

胞（tumor-resident T cell）、$CD122^+$T 細胞、自然殺手細胞（NK 細胞）、巨噬細胞、單核球、樹狀細胞 s、肥胖細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球或多形核（polymorphonucleated）白血球之數量大約至少 99%、至少 98%、至少 95%、至少 90%、至少 85%、至少 80%、至少 75%、至少 70%、至少 60%、至少 50%、至少 45%、至少 40%、至少 45%、至少 35%、至少 30%、至少 25%、至少 20%或至少 10%或在 10%至 25%、25%至 50%、50%至 75%或 75%至 95%之範圍，此相對於陰性控制組（例如未以本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段處理、培養或接觸之個別細胞數量）而言。

[0418] 於特別具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體獨立於 TCR 觸發而誘導、活化或增強人類 GITR 之活性。在特定具體實施例中，本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體獨立於 TCR 觸發而誘導、活化或增強 NF-κB 之活性。在某些具體實施例中，NF-κB 之活性可在例如分析中評估，該分析包括下述步驟：（a）在無抗 CD3 抗體之存在下，以本文所述抗體或同型控制組抗體（抗體濃度為例如 12.5、10、5、2.5、1.25 或 0.625 μg/ml）培養表現 NF-κB-螢光素酶報告子構築體（例如 GloResponse NF-κB-luc2P 構築體）及 GITR（例如，人類 GITR）之 T 細胞（例如 Jurkat 細胞）；且（b）在例如 2、5、6、8 或 18 小時培養之後使用例如 EnVision 多標籤讀取器 2100 讀

取螢光素酶訊號，其中相對於同型控制組抗體之正螢光素酶訊號表示 NF-κB 之活性。於一特別具體實施例中，螢光素酶訊號在 5 小時培養之後讀取。

[0419] 於另一具體實施例中，本文提供獨立於 TCR 觸發而活化 T 細胞之方法，其包括接觸 T 細胞與本文所述抗體或其抗原-結合片段。在特別具體實施例中，本文提供之方法獨立於 TCR 觸發而誘導、活化或增強 NF-κB 之活性，其包括接觸 T 細胞與本文所述抗體或其抗原-結合片段。在某些具體實施例中，NF-κB 之活性可在例如分析中評估，該分析包括下述步驟：（a）在無抗 CD3 抗體之存在下，以本文所述抗體或同型控制組抗體（抗體濃度為例如 12.5、10、5、2.5、1.25 或 0.625 μg/ml）培養表現 NF-κB-螢光素酶報告子構築體（例如 GloResponse NF-κB-luc2P 構築體）及 GITR（例如，人類 GITR）之 T 細胞（例如 Jurkat 細胞）；且（b）在例如 2、5、6、8 或 18 小時培養之後使用例如 EnVision 多標籤讀取器 2100 讀取螢光素酶訊號，其中相對於同型控制組抗體之正螢光素酶訊號表示 NF-κB 之活性。於一特別具體實施例中，螢光素酶訊號在 5 小時培養之後讀取。

[0420] 在特別具體實施例中，本文提供之方法增加多功能性（IFNγ+ TNFα+）T 細胞之百分比，其包括接觸 T 細胞與本文所述抗體或其抗原-結合片段。多功能性（IFNγ+ TNFα+）T 細胞之百分比的增加可在例如分析評估，該分析包括下述步驟：（a）在 37°C 及 5% CO_2 下，

以例如各種次優濃度（例如 0.3-5 μg/ml）之抗 CD3 抗體；且例如本文所述免疫特異性結合 GITR（例如，人類 GITR）之抗體（例如 5 μg/ml）或同型控制組抗體培養，例如，人類 PBMC 達例如 3 至 4 天；（b）在 37°C 及 5% CO_2 下，以例如布雷非德菌素 A（Brefeldin A）處理細胞達例如 6 小時；（c）使用例如抗 CD3 抗體、抗 CD4 抗體及抗 CD8α 抗體染細胞表面；（d）使用例如抗 IFNγ 抗體與抗 TNFα 抗體細胞內染色；且（e）相對於同型控制組抗體，測定多功能性（IFNγ+ TNFα+）T 細胞之百分比。在特定具體實施例中，多功能性（IFNγ+ TNFα+）T 細胞為選自下列所組成群組：多功能性（IFNγ+ TNFα+）CD4+T 細胞及多功能性（IFNγ+ TNFα+）CD8+T 細胞。

[0421] 在特別具體實施例中，本文提供之方法增加 OX40 及 PD-1 在活化之 T 細胞中之表面表現，其包括接觸 T 細胞與本文所述抗體或其抗原-結合片段。可增加 OX40 及 PD-1 在活化之 T 細胞中之表面表現至少約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、200 倍、300 倍、400 倍、500 倍、600 倍、700 倍、800 倍、900 倍或 1000 倍，此由本文所述之方法及/或發明所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法，相對於無本文所述抗體，OX40 及 PD-1 在活化之 T 細胞中之表面表現來評估。

5.4.1.1 癌症

[0422] 於一特定態樣中，本文所呈現為治療癌症之方法，其包括投予至有需要的個體有效量的本文所述之抗GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物。於一特定具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物為投予至個體的唯一活性劑。

[0423] 本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段對癌症細胞增殖的效果可由常規分析偵測，諸如由測量經放射標幟之胸腺嘧啶核苷攝入的分析。或者，細胞生存力可由測量乳酸鹽脫氫酶（LDH）、細胞裂解時釋出的穩定細胞溶質酵素或由細胞裂解時[^{51}Cr]的釋出之分析來測量。於一具體實施例中，由細胞攝入染料諸如中性紅、台盼藍或 ALAMAR™ 藍（Page B et al.,（1993）Intl J Oncology 3：473-6）之能力或無能力測量壞死。在此分析中，細胞在包含染料之介質中培養、洗滌細胞且分光光度計測量剩餘染料（反映染料之細胞性攝入）。

[0424] 於另一具體實施例中，染料為磺醯羅丹明（sulforhodamine）B（SRB）、其結合蛋白質可用作為測量細胞毒性（Skehan P et al.,（1990）J Nat Cancer Inst 82：1107-12）。在又另一具體實施例中，四唑鎓鹽，諸如 MTT，用於藉由偵測活的、非死的細胞，對哺乳動物細胞存活及增殖定量比色檢定（見例如 Mosmann T（1983）J Immunol Methods 65：55-63）。

[0425] 在其他具體實施例中，在培養物之貼附及"漂浮"小格兩者中測量細胞凋亡的細胞。移除上清液、胰蛋白酶切貼附的細胞及合併製劑接著離心洗滌步驟（10 分鐘，2000 rpm）收集兩小格。以舒林酸（sulindac）及相關化合物處理腫瘤細胞培養物以獲得顯著量之細胞凋亡的程序已見於文獻中（見例如 Piazza GA et al.,（1995）Cancer Res 55：3110-6）。此方法的特徵包括收集漂浮與貼附細胞兩者、辨別觀察細胞凋亡之最佳處理時間與及劑量範圍及辨別最佳細胞培養條件。

[0426] 於另一具體實施例中，藉由測量 DNA 碎片定量細胞凋亡。定量活體外測定 DNA 碎片之商用光度方法為可得。此分析的例子，包括 TUNEL（偵測經標幟之核苷酸併入破碎之 DNA）及 ELISA-為主之分析，描述於 Biochemica,（1999）2：34 37（Roche Molecular Biochemicals）。在又另一具體實施例中，可形態觀察細胞凋亡。

[0427] 此分析可進行的癌症細胞株為發明所屬技術領域中具有通常知識者廣知。細胞凋亡、壞死及增殖分析亦可在初級細胞，例如組織移出物進行。

[0428] 在特定具體實施例中，投予本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物至帶有癌症個體（在一些具體實施例中，癌症之動物模式）達到至少一、二、三、四或更多之下述效果：（i）減少或改善癌症之一或多症狀之嚴重性；（ii）減少一或多與癌症相關症狀

之持續期間；（iii）預防與癌症相關症狀之復發；（iv）減少個體住院治療；（v）減少住院治療長度；（vi）增加個體之存活；（vii）增強或改良另一療法之治療效果；（viii）抑制一或多與癌症相關症狀的發展或開始；（ix）減少與癌症相關症狀之數量；（x）如本領域中廣知之方法所評估的改良生活品質；（x）抑制腫瘤復發；（xi）腫瘤及/或一或多與其相關之症狀的退化；（xii）抑制腫瘤及/或一或多與其相關症狀之發展；（xiii）減少腫瘤生長；（xiv）減小腫瘤尺寸（例如體積或直徑）；（xv）減少新形成之腫瘤的形成；（xvi）根除、移除或控制初級、區域性及/或轉移性腫瘤；（xvii）減少轉移的量或尺寸；（xviii）減少死亡率；（xix）增加無復發的存活；（xx）在投予發明所屬技術領域中具有通常知識者可得之習知方法所估量之標準療法，諸如磁振造影（MRI）、動態對比增強 MRI（DCE-MRI）、X 光及電腦斷層（CT）掃描或正電子發射斷層攝影術（PET）掃描之後維持腫瘤尺寸及不增加或增加少於腫瘤的增加；及/或（xxi）增加患者中緩解的長度。

[0429] 在某些具體實施例中，二或更多不同本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段投予至個體。在一些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合一或多其他療法，例如抗癌症劑、細胞激素、細胞性疫苗或抗荷爾蒙劑，投予至個體來治療癌症。

[0430] 於一特定具體實施例中，本文所述之抗 GITR

抗體或其抗原-結合片段組合放射療法投予，包括例如使用X光、加馬射線及其他放射來源來摧毀癌症細胞。在特定具體實施例中，放射治療投予為外部光束放射或遠隔治療，其中放射來自遠端來源引導。在其他具體實施例中，放射治療投予為內部療法或近程放射治療，其中放射性來源置於體內接近癌症細胞或腫瘤塊。於一態樣中，本文所述之抗GITR抗體或其抗原-結合片段可活化或增強癌症患者因抗癌症療法受損之免疫系統的免疫功能或反應。

[0431] 於另一具體實施例中，本文所述之抗GITR抗體或其抗原-結合片段組合化療投予至個體。於一具體實施例中，本文所述之抗GITR抗體或其抗原-結合片段可在放射療法或化療之前、期間或之後使用。化學治療劑的例子包括 環磷醯胺、胺甲喋呤、環孢素A、來氟米特（leflunomide）、順鉑、依弗醯胺、紫杉烷諸如紫杉醇及太平洋紫杉醇、拓樸異構酶I抑制劑（例如CPT 11、拓撲替康（topotecan）、9 AC及GG 211）、吉西他濱（gemcitabine）、長春瑞濱（vinorelbine）、奧沙利鉑（oxaliplatin）、5-氟尿嘧啶（5-FU）、甲醯四氫葉酸、長春瑞濱（vinorelbine）、temodal、細胞遲緩素B、短桿菌素D、吐根鹼、絲裂黴素、依托泊苷（etoposide）、替尼泊苷（tenoposide）、長春新鹼（vincristine）、長春花鹼（vinblastine）、秋水仙鹼（colchicin）、多柔比星（doxorubicin）、柔紅黴素（daunorubicin）、二羥基炭疽菌素二酮、米托蒽醌（mitoxantrone）、光輝黴素

（mithramycin）、放線菌素 D、1 二氫睾固酮（dehydrotestosterone）、醣皮質素、普羅卡因、四卡因、利多卡因、心得安（propranolol）及嘌黴素同源物及環磷醯胺（cytoxan）。

[0432] 於一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組環磷醯胺，例如低劑量之環磷醯胺投予至個體。環磷醯胺（Elostan, Cytoxan）為化學治療劑，其當以低劑量使用時（例如當靜脈內投予達 300 mg/m^2、300 mg/m^2 或約 300 mg/m^2）具有免疫調節功能。具體而言，低劑量之環磷醯胺可降低調控性 T 細胞（Treg）（例如 CD4+CD25+FoxP3+ 細胞或，或者，CD45+CD3+CD4+CD8-FOXP3+CD25hiCD127 低細胞）之數量與增殖能力並調節免疫抑制網絡。在一些具體實施例中，環磷醯胺投予劑量為約 50 mg/m^2、100 mg/m^2、200 mg/m^2、300 mg/m^2、500 mg/m^2 或更多。在一些具體實施例中，環磷醯胺投予劑量為 10 mg/m^2 至 100 mg/m^2、50 mg/m^2 至 200 mg/m^2、50 mg/m^2 至 300 mg/m^2、50 mg/m^2 至 500 mg/m^2 之範圍。在一些具體實施例中，環磷醯胺投予至個體在初次投予本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段之前或之後 1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、8 小時、12 小時、1 天、5 天或更多內。在一些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合環磷醯胺使用，例如低劑量環磷醯胺，以治療轉移性腎細胞癌（RCC）。

[0433] 於一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合 Treg-抑制劑 投予至個體。Treg-抑制劑的例子包括 Zenapax®（賽尼哌（daclizumab））（Roche），其為人類抗 CD25 單株抗體，用於例如器官移植中誘導免疫抑制。賽尼哌（daclizumab）阻擋 IL-2 結合 CD25，其亦為維持 Treg 之訊號。抑制 Treg 的另一劑為 Sutent®（舒尼替尼（Sunitinib））（Pfizer），其為小分子、多標的之酪胺酸激酶抑制劑，獲准治療腎細胞癌（RCC）及其他癌症。可抑制 Treg 的另一劑為 1-甲基-D-色胺酸（1-MT）、吲哚胺 2,3-二氧酶（IDO）之競爭性抑制劑。IDO 為表現在某些正常及新生細胞之免疫抑制劑且可為與癌症患者之 Treg 的增加相關。額外 Treg 抑制劑包括阻擋 Treg 通往腫瘤微環境之劑。此劑可包括對某些趨化介素及趨化介素受體諸如 CCL17、CCL22 及 CCR4 之抗體。

[0434] 可依照本文所述之方法使用之 Treg-抑制劑進一步例子揭示於下述專利申請案，為了所有目的，其整體以引用方式併入本文：U.S. 專利公開案號 US 2009/0214533、US 2012/0142750、US 2011/0305713、US 2009/0004213、US 2012/0219559、US 2010/0278844、US 2013/0323283 及 US 2008/0152665。

[0435] 於另一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段可在手術之前、期間或之後投予至個體。

[0436] 在某些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合免疫調節劑或抗體投予至個體。免疫調節劑或抗體可為但不限於佐劑、抗原、抗 CD3（例如 OKT3）、查核點靶向劑或調節劑或介白素。術語“查核點靶向劑”或“查核點調節劑”可交替使用且意指選擇性調節免疫系統查核點之調節性分子（例如共抑制查核點分子（例如蛋白質）或共刺激查核點分子（例如蛋白質），其為例如受體或配體）的表現或活性之劑。查核點靶向劑可為選自下列所組成群組：查核點分子之促效劑、查核點分子之拮抗劑、選擇性靶向查核點分子之多胜肽（例如胜肽配體、抗體、抗體片段）；選擇性靶向查核點分子之小分子；且選擇性調節查核點分子之表現或活性之調控性核酸（例如 siRNA、miRNA）。於一具體實施例中，查核點靶向劑可為選自下列所組成群組：PD-1 之拮抗劑、PD-L1 之拮抗劑、PD-L2 之拮抗劑、CTLA-4 之拮抗劑、TIM-3 之拮抗劑、LAG-3 之拮抗劑、GITR 之促效劑及 OX40 之促效劑。因此，在一些具體實施例中，抗 GITR 促效抗體（例如 Hum231#1、Hum231#2 或 Hum231#2w）或其抗原-結合片段可組合，例如抗 CTLA-4 拮抗劑抗體或其抗原-結合片段或另一查核點靶向劑投予，呈單一醫藥組成物或在不同醫藥組成物一起或分別投予。

[0437] 在一些具體實施例中，本文提供為治療個體中癌症之方法，其包括投予至個體抗 GITR 抗體或其抗原-

結合片段及 OX40 之促效劑及/或 LAG-3、TIM-3、PD-1 及/或 CTLA-4 之拮抗劑。在一些具體實施例中，癌症選自多形性神經膠質母細胞瘤、轉移性黑色素瘤、抗藥轉移性黑色素瘤、轉移性卵巢癌、轉移性腎細胞癌、頭及頸癌症、胃癌症、食道癌、非小細胞肺癌、小兒腦腫瘤、低級星形細胞瘤（低-grade asctrocytoma）、室管膜瘤及髓母細胞瘤（meduloblastoma）。

[0438] 於一特定具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合抑制（部分地或完全地）CTLA-4 訊息傳遞之劑，諸如特異性結合人類 CTLA-4 的抗體（例如曲力莫單抗（tremelimumab）（Pfizer）；易普利姆瑪（ipilimumab）（Yervoy®, Bristol-Myers Squibb））或 CTLA-4-Ig 融合蛋白，投予至個體。在一些具體實施例中，使用抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合 CTLA-4 之拮抗劑（例如曲力莫單抗（tremelimumab）或易普利姆瑪（ipilimumab））治療轉移性卵巢癌。在一些具體實施例中，使用抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合 CTLA-4 之拮抗劑（例如曲力莫單抗（tremelimumab）或易普利姆瑪（ipilimumab））治療轉移性卵巢癌，其對 CTLA-4 之拮抗劑（例如曲力莫單抗（tremelimumab）或易普利姆瑪（ipilimumab））有抗性。在一些具體實施例中，使用抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段與 CTLA-4 之拮抗劑（例如曲力莫單抗（tremelimumab）或易普利姆瑪（ipilimumab））治療多形性神經膠質母細胞瘤。在一些

具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為復發。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為新診斷。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為個體中具有非甲基化 MGMT 啟動子。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為對貝伐單抗（Bevacizumab）療法有抗性。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為個體中尚未接受貝伐單抗（Bevacizumab）療法。可用在本文揭露之治療方法的抗 CTLA-4 抗體的例子揭示於下述專利及專利申請案，為了所有目的，其整體以引用方式併入本文：國際公開案號 WO 00/037504、WO 01/014424 及 WO 09/100140；U.S.專利號 6,207,156 及 7,034,121。可依據本文所述之方法使用之抗 CTLA-4 抗體進一步例子揭示於下述專利及專利申請案，為了所有目的，其整體以引用方式併入本文，U.S.專利號 7,465,446、8,263,073；8,142,778 及 8,226,946；且 U.S.申請號 US 2003/086930、US 2005/226875、US 2007/243184、US 2009/123477 及 US 2011/044953。

[0439] 於另一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合抑制（部分地或完全地）LAG-3 訊息傳遞之劑投予，諸如特異性結合人類 LAG-3 之抗體。可用於本文所述治療方法的抗 LAG-3 抗體或其抗體片段的例子揭示於下述專利及專利申請案，為了所有目的，其整體以引用方式併入本文：U.S.專利號 6,143,273 及 6,197,524；U.S.專利公開案號 US 2011/0150892、US

2010/0233183 及 US 2010/196394。

[0440] 於另一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合抑制（部分地或完全地）TIM-3 訊息傳遞之劑投予，諸如特異性結合人類 TIM-3 之抗體。可用於本文所述治療方法的抗 TIM-3 抗體或其抗體片段的例子揭示於下述專利及專利申請案，為了所有目的，其整體以引用方式併入本文：U.S.專利號 7,470,428 及 8,101,176；U.S.公開案號 US 2013/0022623、US 2010/0100131、US 2010/0100131 及 US 2010/061992。

[0441] 於另一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合抑制（部分地或完全地）PD-1 訊息傳遞之劑投予，諸如特異性結合人類 PD-1 之抗體。在一些具體實施例中，抗 PD-1 抗體或其抗體片段投予至如本文所述個體。在一些具體實施例中，抗 PD-1 抗體為尼沃單抗（Nivolumab）（BMS-936558 或 MDX1106）或拉立珠單抗（Lambrolizumab）（MK-3475）或皮立珠單抗（Pidilizumab）（CT-011）。可用於本文揭露之治療方法的抗 PD-1 抗體進一步非限制性的例子揭示於下述專利及專利申請案，為了所有目的，其整體以引用方式併入本文：U.S.專利號 6,808,710；7,488,802；8,008,449；8,114,845 及 8,168,757、U.S.公開案號 US 2013/0202623 及 PCT 公開案號 WO 2013/033091。

[0442] 於另一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合抑制（部分地或完全地）PD-L1

活性之劑投予，諸如特異性結合人類 PD-L1 之抗體。在一些具體實施例中，抗 PD-L1 抗體為 BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736 或 MSB0010718C。可用於本文揭露之治療方法的抗 PD-L1 抗體進一步非限制性的例子揭示於下述專利及專利申請案，為了所有目的，其整體以引用方式併入本文：U.S.專利號 8,168,179 及 U.S.公開案號 US 2010/0203056 及 US 2003/0232323。於另一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合抑制（部分地或完全地）PD-L2 活性之劑投予，諸如特異性結合人類 PD-L2 之抗體。

[0443] 於另一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合活化或增強 OX-40 訊息傳遞之劑投予，諸如特異性結合人類 OX-40 之抗體。可用於本文所述治療方法的抗 OX40 抗體或其抗體片段的例子揭示於下述專利及專利申請案，為了所有目的，其整體以引用方式併入本文：U.S.專利號 7,550,140；7,807,156；8,283,450；8,614,295 及 7,531,170；U.S.公開案號 US 2010/0196359, US 2010/0136030 及 US 2013/0183315。

[0444] 於另一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合疫苗投予至個體，諸如本文所述者，包括上述章節 5.4.1。於一特定具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合熱休克蛋白質為主之腫瘤-疫苗投予至個體。熱休克蛋白質（HSP）為橫越所有品種無所不在地發現的高度保留蛋白質家族。其表現因為熱

休克或其他型態的壓力，包括曝露於毒素、氧化壓力或葡萄糖剝奪，可經有力地誘導成高許多的量。依據分子量：HSP-110、-90、-70、-60 及-28 分類成五個家族。HSP 通過抗原呈現細胞（APC）諸如巨噬細胞及樹狀細胞（DC）之交互呈現途徑遞送免疫原性胜肽，導致 T 細胞活化。HSP 功能為形成能夠誘導腫瘤-特異性免疫之錯合物的腫瘤相關抗原性胜肽的伴侶載劑。一但從死掉腫瘤細胞釋出，HSP-抗原錯合物被抗原呈現細胞（APC）攝入，其中抗原被處理成結合第 I 型 MHC 及第 II 型分子的胜肽，導致抗腫瘤 CD8+及 CD4+T 細胞之活化。源自腫瘤製劑的 HSP 錯合物引發的免疫為特異性針對各個體癌症所表現之獨特抗原性胜肽譜。

[0445] 熱休克蛋白質胜肽複合物（HSPPC）為蛋白質胜肽複合物，由熱休克蛋白質非共價性複合抗原性胜肽組成。HSPPC 引發先天性及適應性免疫反應兩者。於一特定具體實施例中，抗原性胜肽（群）顯示對被治療之癌症的抗原性。由通過膜受體（主要是 CD91）之 APC 或由結合 Toll-樣受體，HSPPC 可有效地被抓住。HSPPC 內在化導致具趨化介素及細胞激素產生之 APC 的功能成熟，引起自然殺手細胞（NK）、單核球及 Th1 及 Th-2-媒介之免疫反應之活化。在一些具體實施例中，用於本文所揭露之方法之 HSPPC 包括一或多熱休克蛋白質，來自與抗原性胜肽複合的壓力蛋白質 hsp60、hsp70 或 hsp90 家族。在一些具體實施例中，HSPPC 包括 hsc70、hsp70、hsp90、

hsp110、grp170、gp96、鈣網伴護蛋白或其二或更多之組合。

[0446] 於一特定具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合熱休克蛋白質胜肽複合物（HSPPC），例如熱休克蛋白質胜肽複合物-96（HSPPC-96），投予至個體來治療癌症，例如多形性神經膠質母細胞瘤。HSPPC-96 包括與抗原性胜肽複合之 96 kDa 熱休克蛋白質（Hsp），gp96。HSPPC-96 為自個體的腫瘤製造的癌症免疫療法及包含癌症的抗原性“指紋”。在一些具體實施例中，此指紋包含獨特抗原，其僅存在於特別個體的特定癌症細胞，且注射疫苗意於刺激個體免疫系統辨識及攻擊具有特定癌症指紋的任何細胞。

[0447] 在一些具體實施例中，HSPPC，例如 HSPPC-96，從個體的腫瘤組織產生。於一特定具體實施例中，從被治療之癌症類型的腫瘤或其轉移產生 HSPPC（例如 HSPPC-96）。在另一特定具體實施例中，HSPPC（例如 HSPPC-96）對被治療之個體為自體。在一些具體實施例中，腫瘤組織為非壞死性腫瘤組織。在一些具體實施例中，使用至少 1 克（例如至少 1、至少 2、至少 3、至少 4、至少 5、至少 6、至少 7、至少 8、至少 9 或至少 10 克）之非壞死性腫瘤組織以產生疫苗接種方案。在一些具體實施例中，手術切除後，在用於疫苗製劑之前冷凍非壞死性腫瘤組織。在一些具體實施例中，HSPPC，例如 HSPPC-96，藉由純化技術單離自腫瘤組織、過濾及製備

成可注射疫苗。在一些具體實施例中，個體被投予 6 至 12 劑量之 HSPPC，例如 HSPCC-96。在此具體實施例中，HSPPC（例如 HSPPC-96）劑前 4 劑可週投予，之後雙週投予 2 至 8 個額外劑。

[0448] 在一些具體實施例中，使用抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合 HSPPC-96 治療轉移性黑色素瘤（例如抗藥轉移性黑色素瘤）、轉移性卵巢癌或轉移性腎細胞癌。在一些具體實施例中，使用抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合 HSPPC-96 治療多形性神經膠質母細胞瘤。在一些具體實施例中，使用抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段及 CTLA-4 之拮抗劑組合 HSPPC-96 治療多形性神經膠質母細胞瘤。在一些具體實施例中，投予 HSPPC 之前，欲治療之個體經免疫抑制（例如因為感染，例如 HIV，或因為已經過抗癌症療法（例如化療放射）。

[0449] 可用於依據本文所述之方法 HSPPC 進一步的例子揭示於下述專利及專利申請案，為了所有目的，其整體以引用方式併入本文 U.S. 專利號 6,391,306、6,383,492、6,403,095、6,410,026、6,436,404、6,447,780、6,447,781 及 6,610,659。

[0450] 在一些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合靶向免疫調節性酵素（群），諸如 IDO（吲哚胺-(2,3)-二氧酶）及 TDO（色胺酸 2,3-二氧酶）的化合物投予至個體。於特別具體實施例中，此化合物選自下列所組成群組：依帕卡朵絲坦（epacadostat）

（Incyte Corporation）、F001287（Flexus Biosciences）、印朵目德（indoximod）（NewLink Genetics）及 NLG919（NewLink Genetics）。於一具體實施例中，化合物為依帕卡朵絲坦（epacadostat）。於另一具體實施例中，化合物為 F001287。於另一具體實施例中，化合物為印朵目德（indoximod）。於另一具體實施例中，化合物為 NLG919。

[0451] 癌症患者中 $CD4^+CD25^+$ Treg 升高之量避免宿主發動有效抗腫瘤免疫反應。此外，高 Treg 頻率與降低患者存活有關（Curiel TJ et al.,（2004）Nat Medicine 10（9）：942-9；Woo EY et al.,（2002）J Immunol 168：4272-6）。然而，耗盡調控性 T 細胞之後觀察到癌症患者的 PBMC 中免疫活性之增加（Dannull J et al.,（2005）J Clin Invest 115（12）：3623-33）。Treg 在其表面表現高量之 GITR 可被抗 GITR 抗體 DTA-1 耗盡（Coe D et al.,（2010）Cancer Immunol Immunother 59：1367-77）。於一具體實施例中，免疫為主之策略可合併以抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段活體外或或體內 Treg 耗盡，造成耗盡 GITR-陽性 Treg 細胞。

[0452] 在某些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合溶瘤病毒諸如 Talimogene laherparepvec（OncoVEX GM-CSF）及 CGTG-102（Ad5/3-D24-GMCSF）投予至個體。

[0453] 在某些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗

體或其抗原-結合片段組合有效抑制腫瘤生長/轉移之細胞激素（群）投予至個體。此細胞激素、淋巴激素或其他造血因子包括但不限於 M-CSF、GM-CSF、TNF、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IFN、TNFα、TNF1、TNF2、G-CSF、Meg-CSF、GM-CSF、血小板生成素、幹細胞因子及紅血球生成素。

[0454] 在某些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合受體酪胺酸激酶抑制劑（群）諸如甲磺酸伊馬替尼（imatinib mesylate）（銷售為 Gleevec®或 Glivac®）、厄洛替尼（erlotinib）（EGF 受體抑制劑）現銷售為 Tarveca 或舒尼替尼（Sunitinib）（銷售為 Sutent®）投予至個體。

[0455] 在某些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合拮抗性 TGF-貝他抗體，諸如 Fresolimumab®（GC1008）、靶向及抑制 TGF-貝他 1、2 或 3 異型體之抗體投予至個體。

[0456] 在一些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物投予至患有或診斷有癌症之個體。於一特定具體實施例中，抗 GITR 抗體或其組成物投予至患有或診斷有多形性神經膠質母細胞瘤之個體。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤復發。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為新診斷出。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤

為個體中具有非甲基化 MGMT 啟動子。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤復發。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為新診斷出。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為個體中具有非甲基化 MGMT 啟動子。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤對貝伐單抗（Bevacizumab）療法有抗性。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為個體中尚未接受貝伐單抗（Bevacizumab）療法。

[0457] 在某些具體實施例中，依照本文所述之方法治療的患者為已經受抗生素、抗癌劑或其他生物療法/免疫療法治療的患者。儘管以現有療法管理或治療，這些患者中為難治型患者、對習知療法而言太年輕的患者及有再發生之病毒感染的患者。

[0458] 在一些具體實施例中，投予本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物的個體投予該抗體或其組成物之前尚未接受療法。在其他具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物投予至投予該抗體或其組成物之前已接受療法的個體。

[0459] 在某些具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物投予至接受或從免疫抑制療法恢復之個體。在某些具體實施例中，抗 GITR 抗體或其組成物投予至有癌症個體，而癌症細胞表現 GITRL。在一些具體實施例中，依照本文所揭露之方法欲治療的個體為經免疫抑制（例如因為感染，例如 HIV，或由於經歷抗癌症療法

（例如化療放射）。

[0460] 如本文所述，抗 GITR 抗體影響蛋白質表面表現，包括 OX40、CD25 及 PD-1。據此，在某些具體實施例中，在投予結合 OX40、CD25 或 PD-1 的抗體或其抗原-結合片段之前投予抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物。

[0461] 相對於在投予之時個體中 PD-1 的表現，在促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段已增加個體中 PD-1 表面表現之時可投予拮抗劑 PD-1 抗體或其抗原-結合片段。舉例來說，在投予促效劑 GITR 抗體之後至少 12 小時、至少 1 天、至少 2 天、至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天或至少 7 天可投予拮抗劑 PD-1 抗體或其抗原-結合片段。在投予促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段之後 12 小時至二週、1 天至二週、2 天至二週或 3 天至二週可投予拮抗劑 PD-1 抗體或其抗原-結合片段。在投予促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段之後 12 小時至一週、1 天至一週、2 天至一週或 3 天至一週可投予拮抗劑 PD-1 抗體或其抗原-結合片段。

[0462] 相對於在投予之時個體中 OX40 的表現，在促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段已增加個體中 OX40 表面表現之時可投予促效劑 OX40 抗體或其抗原-結合片段。舉例來說，在投予促效劑 GITR 抗體之後至少 12 小時、至少 1 天、至少 2 天、至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天或至少 7 天可投予促效劑 OX40 抗體或其抗

原-結合片段。在投予促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段之後 12 小時至二週、1 天至二週、2 天至二週或 3 天至二週可投予促效劑 OX40 抗體或其抗原-結合片段。在投予促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段之後 12 小時至一週、1 天至一週、2 天至一週或 3 天至一週可投予促效劑 OX40 抗體或其抗原-結合片段。

[0463] 相對於在投予之時個體中 CD25 的表現，在促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段已增加個體中 CD25 表面表現之時可投予抗 CD25 抗體或其抗原-結合片段。舉例來說，在投予促效劑 GITR 抗體之後至少 12 小時、至少 1 天、至少 2 天、至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天或至少 7 天可投予抗 CD25 抗體或其抗原-結合片段。在投予促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段之後 12 小時至二週、1 天至二週、2 天至二週或 3 天至二週可投予抗 CD25 抗體或其抗原-結合片段。在投予促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段之後 12 小時至一週、1 天至一週、2 天至一週或 3 天至一週可投予抗 CD25 抗體或其抗原-結合片段。

[0464] 在投予促效劑 GITR 抗體或抗原-結合片段之後可投予拮抗劑 CTLA-4 抗體或其抗原-結合片段。舉例來說，在投予促效劑 GITR 抗體之後至少 12 小時、至少 1 天、至少 2 天、至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天或至少 7 天可投予拮抗劑 CTLA-4 抗體或其抗原-結合片段。在投予促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段之後

12 小時至二週、1 天至二週、2 天至二週或 3 天至二週可投予拮抗劑 CTLA-4 抗體或其抗原-結合片段。在投予促效劑 GITR 抗體或其抗原-結合片段之後 12 小時至一週、1 天至一週、2 天至一週或 3 天至一週可投予拮抗劑 CTLA-4 抗體或其抗原-結合片段。

[0465] 可依照本文所述之方法治療之癌症的例子包括但不限於 B 細胞淋巴瘤（例如 B 細胞慢性淋巴球性白血病、B 細胞非何杰金氏（non-Hodgkin）淋巴瘤、皮膚 B 細胞淋巴瘤、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤）、基底細胞癌、膀胱癌、胚細胞瘤、腦轉移、乳癌、布凱特氏（Burkitt）淋巴瘤、癌（例如腺癌（例如胃與食道的交界處之腺癌））、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌（結腸癌及直腸癌）、子宮內膜癌、食道癌、尤恩氏肉瘤（Ewing sarcoma）、濾泡淋巴瘤、胃癌、胃與食道的交界處癌、胃腸道癌、神經膠質母細胞瘤（例如多形性神經膠質母細胞瘤、例如新診斷出的或復發的）、神經膠質瘤、頭及頸癌症（例如頭及頸鱗狀細胞癌）、肝轉移、何杰金氏淋巴瘤及非何杰金氏淋巴瘤、腎臟癌（例如腎細胞癌及威爾姆氏（Wilms'）腫瘤）、喉癌、白血病（例如慢性骨髓細胞白血病、髮樣細胞白血病）、肝癌（liver cancer）（例如肝癌（hepatic carcinoma）及肝腫瘤）、肺癌（例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌）、淋巴母細胞淋巴瘤、淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、轉移性腦腫瘤、轉移性癌症、骨髓瘤（例如多發性骨髓瘤）、神經胚細胞瘤、眼黑色素瘤、口

咽癌症、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌（例如胰管腺癌）、前列腺癌（例如荷爾蒙抗性（例如去勢抗性）、轉移性、轉移性荷爾蒙抗性（例如去勢抗性、非雄性素依賴姓））、腎細胞癌（例如轉移性）、唾液腺癌、肉瘤（例如橫紋肌肉瘤）、皮膚癌（例如黑色素瘤（例如轉移性黑色素瘤））、軟組織肉瘤、實性瘤、鱗狀細胞癌、滑液肉瘤、睾丸癌、甲狀腺癌、移行性細胞癌症（泌尿細胞癌症）、葡萄膜黑色素瘤（例如轉移性）、疣狀癌、外陰癌（vulval cancer）及華氏巨球蛋白血症（Waldenstrom macroglobulinemia）。

[0466] 在一些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症為人類肉瘤或癌、例如纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肉瘤、軟骨肉瘤、骨原肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤（endotheliosarcoma）、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮瘤（lymphangioendotheliosarcoma）、滑膜瘤、中皮瘤、尤恩氏（Ewing's）腫瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳突癌、乳突腺癌、囊腺癌、髓狀癌、支氣管癌、腎細胞癌（例如轉移性）、肝腫瘤、膽管癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚癌、威爾姆氏（Wilms'）腫瘤、子宮頸癌、睾丸腫瘤、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、星狀細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、

寡樹突細胞瘤、腦脊髓膜瘤、黑色素瘤、神經胚細胞瘤、視網膜母細胞瘤。在某些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症為急性淋巴球性白血病或急性骨髓細胞白血病（例如骨髓母細胞性、早幼粒細胞性（promyelocytic）、骨髓單核球、單核球性及紅白血病）；慢性白血病（慢性骨髓性（顆粒球性）白血病或慢性淋巴球性白血病）；何杰金氏淋巴瘤疾病；非何杰金氏淋巴瘤疾病；急性骨髓樣白血病；B-細胞淋巴瘤；T-細胞淋巴瘤；退行性大型細胞淋巴瘤；眼內淋巴瘤；濾泡淋巴瘤；小腸淋巴瘤；或脾邊緣區淋巴瘤。在某些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症為多發性骨髓瘤、華氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia）、重鏈疾病、胃腸基質腫瘤、頭及/或頸癌症（例如下咽之鱗狀細胞癌、喉頭之鱗狀細胞癌、口咽之細胞癌或喉頭疣狀癌）、子宮內膜基質肉瘤、肥胖細胞肉瘤、成人軟組織肉瘤、子宮肉瘤、莫克爾氏（merkel）細胞癌、泌尿癌、帶腦轉移之黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、帶肝轉移之葡萄膜黑色素瘤、非小細胞肺癌、直腸癌或骨髓化生不良症候群，在一些具體實施例中，依照方法所治療之癌症為轉移性。

[0467] 在某些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症包括前列腺癌、乳癌、肺癌症、結腸直腸癌、黑色素瘤、支氣管癌症、膀胱癌、腦或中樞神經系統癌症、周邊神經系統癌症、子宮或子宮內膜癌症、口內腔

或咽之癌症、非何杰金氏淋巴瘤、甲狀腺癌、腎臟癌、膽道癌症、小腸或闌尾癌症、唾液腺癌症、甲狀腺癌症、腎上腺癌症、鱗狀細胞癌、中皮瘤、骨癌、胸腺瘤（thyoma）/胸腺癌、神經膠質母細胞瘤、骨髓化生不良症候群、軟組織肉瘤、DIPG、腺癌、骨肉瘤、軟骨肉瘤、白血病或胰腺癌。在一些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症包括癌（例如腺癌）、淋巴瘤、胚細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤或白血病。在某些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症包括鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胃腸道癌、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、胰腺癌、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌（liver cancer）（例如肝癌（hepatic carcinoma）及肝腫瘤）、膀胱癌、乳癌、炎性乳癌、莫克爾氏（merkel）細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌症、泌尿膀胱癌、子宮內膜癌、骨髓瘤（例如多發性骨髓瘤）、唾液腺、癌、腎臟癌（例如腎細胞癌及威爾姆氏（Wilms'）腫瘤）、基底細胞癌、黑色素瘤、前列腺癌、外陰癌（vulval cancer）、甲狀腺癌、睾丸癌、食道癌、漿液性腺癌或各種類型之頭及頸癌症。在某些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症包括結締組織增生性黑素瘤、炎性乳癌、胸腺瘤、直腸癌、肛門癌或手術可治療或非手術可治療之腦幹神經膠質瘤。於一特定具體實施例中，癌症為實性瘤。在另一特定具體實施例中，癌症為多形性神經膠質母細胞瘤。在一些具體

實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤復發。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為新診斷出。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為個體中具有非甲基化 MGMT 啟動子。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為對貝伐單抗（Bevacizumab）療法有抗性。在一些具體實施例中，多形性神經膠質母細胞瘤為在尚未接受貝伐單抗（Bevacizumab）療法之個體中。

[0468] 在一些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症為轉移性黑色素瘤（例如抗藥轉移性黑色素瘤）、轉移性卵巢癌或轉移性腎細胞癌。在某些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症為對易普利姆瑪（ipilimumab）有抗性之黑色素瘤。在一些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症為對尼沃單抗（Nivolumab）有抗性之黑色素瘤。在一些具體實施例中，依照本文所述之方法所治療之癌症為對易普利姆瑪（ipilimumab）及尼沃單抗（Nivolumab）有抗性之黑色素瘤。

5.4.1.2 感染性疾病

[0469] 於一特定態樣中，本文所呈現為預防及/或治療感染性疾病之方法，其包括投予至有需要的個體有效量的本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物。於一具體實施例中，本文提供為預防及/或治療感染（例如病毒感染、細菌感染、真菌感染、原蟲感染或寄生

蟲感染）之方法。依照方法所預防及/或治療之感染可由本文所辨識之感染物所造成。於一特定具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物為唯一活性劑投予至個體。在一些具體實施例中，使用本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物組合抗感染干擾（例如抗病毒藥、抗細菌藥、抗真菌藥或抗蠕蟲藥）治療感染性疾病。

[0470] 可由本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段預防及/或治療之感染性疾病由感染物造成，其包括但不限於細菌、寄生蟲、真菌、原蟲及病毒。於一特定具體實施例中，由本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段所治療及/或預防之感染性疾病由病毒造成。依照本文所述之方法可預防及/或治療之病毒疾病或病毒感染包括但不限於由 A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、流感（例如流感 A 或流感 B）所造成者、水痘、腺病毒、第 I 型單純皰疹（HSV-I）、第 II 型單純皰疹（HSV-II）、牛瘟、鼻病毒、埃可病毒（echovirus）、輪狀病毒、呼吸系融合細胞病毒、乳突病毒、乳多泡病毒、細胞巨大病毒、埃可病毒（echinovirus）、節足動物攜帶性病毒、漢坦病毒（huntavirus）、柯薩奇病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、德國麻疹病毒、小兒麻痺病毒、天花、艾司坦氏-巴爾氏病毒（Epstein Barr virus）、人類免疫缺乏病毒第 I 型（HIV-I）、人類免疫缺乏病毒第 II 型（HIV-II）及病毒疾病之物諸如病毒腦膜炎、腦炎、登革熱或天花。

[0471] 可預防及/或治療之細菌感染包括由大腸桿菌（Escherichia coli）、克留氏肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）、金黃色葡萄球菌（Staphylococcus aureus）、糞腸球菌（Enterococcus faecalis）、普通變形桿菌（Proteus vulgaris）、草綠色鏈球菌（Staphylococcus viridans）及綠膿桿菌（Pseudomonas aeruginosa）造成的感染。依照本文所述之方法可預防及/或治療之由細菌（例如大腸桿菌（Escherichia coli）、克留氏肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）、金黃色葡萄球菌（Staphylococcus aureus）、糞腸球菌（Enterococcus faecalis）、普通變形桿菌（Proteus vulgaris）、草綠色鏈球菌（Staphylococcus viridans）及綠膿桿菌（Pseudomonas aeruginosa））造成的細菌疾病包括但不限於分枝桿菌立克次氏體（Mycobacteria rickettsia）、黴漿菌屬（Mycoplasma）、奈瑟菌屬（Neisseria）、肺炎鏈球菌（S. pneumonia）、伯氏疏螺旋體（Borrelia burgdorferi）（萊姆病）、炭疽桿菌（Bacillus antracis）（炭疽）、破傷風、鏈球菌屬（Streptococcus）、葡萄球菌屬（Staphylococcus）、分枝桿菌屬（mycobacterium）、百日咳、霍亂、瘟疫、白喉、披衣菌屬（chlamydia）、金黃色葡萄球菌及退伍軍人桿菌（legionella）。

[0472] 依照本文所述之方法可預防及/或治療之原蟲所造成之原蟲疾病或原蟲感染包括但不限於利什曼原蟲屬

（leishmania）、球蟲症、錐蟲血吸蟲或瘧疾。依照本文所述之方法可預防及/或治療之寄生蟲造成的寄生蟲疾病或寄生蟲感染包括但不限於披衣菌屬（chlamydia）及立克次體屬（rickettsia）.

[0473] 依照本文所述之方法可預防及/或治療之真菌疾病或真菌感染包括但不限於由念珠菌屬（Candida）感染、接合菌（zygomycosis）、念珠菌性乳腺炎（Candida mastitis）、帶潛伏 trichosporonemia 之漸進散播性毛孢子菌病（trichosporonosis）、散播性念珠菌病、肺部巴西副球黴菌病、肺部麴菌病、肺胞囊蟲（Pneumocystis carinii）肺炎、隱球菌性腦膜炎、球黴菌性（coccidioidal）腦膜腦炎及腦脊血管炎、黑麴菌（Aspergillus niger）感染、鐮刀菌性角膜炎（Fusarium keratitis）、副鼻腔黴菌病、薰煙色麴菌（Aspergillus fumigatus）心內膜炎、脛骨軟骨發育不良（tibial dyschondroplasia）、光滑念珠菌（Candida glabrata）陰道炎、口咽念珠菌病、X-連接慢性肉芽腫疾病、足癬、皮膚念珠菌病、黴菌性胎盤炎、散播性毛孢子菌病（trichosporonosis）、過敏性支氣管與肺部麴菌病、黴菌性角膜炎、新隱球菌（Cryptococcus neoformans）感染、真菌腹膜炎、膝曲彎孢菌（Curvularia geniculata）感染、金黃色葡萄球菌眼內炎、孢子絲菌病及皮癬菌病所造成者。

[0474] 在某些具體實施例中，投予本文所述之抗

GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物至個體（在一些具體實施例中，動物模式）達到一、二、三、四或更多的下述效果（i）減少或改善感染性疾病、感染或與之相關的症狀的嚴重性；（ii）減少感染性疾病、感染或與之相關的症狀之持續期間；（iii）抑制感染性疾病、感染或與之相關的症狀之發展；（iv）復原感染性疾病、感染或與之相關的症狀；（v）抑制感染性疾病、感染或與之相關的症狀之發展或開始；（vi）抑制感染性疾病或與之相關的症狀復發；（vii）減少或抑制感染物從一細胞至另一細胞、一組織至另一組織或一器官至另一器官的擴散；（viii）抑制或減少感染物從一個體至另一個體的的擴張/傳播；（ix）減少與感染性疾病相關的器官衰竭；（x）減少個體住院治療；（xi）減少住院治療長度；（xii）增加患有感染性疾病或感染的個體之存活；（xiii）排除感染性疾病或感染；（xiii）抑制或減少感染物或感染複製；（xiv）抑制或減少感染物進入細胞（群）；（xv）抑制或減少感染物基因體複製；（xvi）抑制或減少感染物蛋白質合成；（xvii）抑制或減少感染物組合；（xviii）抑制或減少感染物從細胞（群）釋出；（xviii）減少感染物之數量或力價；（xix）減少與感染性疾病相關的症狀或感染之數量；（xx）增強、改良、補充、互補或擴大另一療法的預防或治療效果；及/或（xxi）避免第二與感染性疾病相關的感染開始或發展。

[0475] 在某些具體實施例中，二或更多不同本文所

述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段投予至個體。在一些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合一或多其他療法投予至個體。於一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合一或多抗真菌藥投予。

[0476] 於一特定具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合一或多抗生素投予至個體。可組合本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段使用之抗生素的例子包括胺基糖苷抗生素、醣肽、氯黴素（amphenicol）抗生素、安沙黴素（ansamycin）抗生素、頭孢菌素（cephalosporin）、頭黴素類喔唑烷酮（cephamycins oxazolidinone）、青黴素、喹啉酮、鏈黴殺陽素（streptogamin）、四環素（tetracyclins）及其類似物。

[0477] 於另一具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段 組合 一或多抗抗病毒藥投予。可組合本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段使用之抗病毒劑的例子包括非核苷反轉錄酶抑制劑、核苷反轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑及融合抑制劑。於一具體實施例中，抗病毒劑為阿曼他丁（amantadine）、奧司他偉（oseltamivir）磷酸鹽、金剛乙胺（rimantadine）及扎那米偉（zanamivir）。於另一具體實施例中，抗病毒劑為非核苷反轉錄酶抑制劑，諸如拉韋啶（delavirdine）、依非韋倫（efavirenz）或奈韋拉平（nevirapine）。於另一具

體實施例中，抗病毒劑為核苷反轉錄酶抑制劑，諸如阿巴卡韋（abacavir）、去羥肌苷（didanosine）、恩曲他濱（emtricitabine）、恩曲他濱（emtricitabine）、拉米夫定（lamivudine）、司他夫定（stavudine）、替諾福韋（tenofovir）DF、扎西他濱（zalcitabine）或齊多夫定（zidovudine）。於另一具體實施例中，抗病毒劑為蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋（amprenavir）、阿扎那韋（atazanavir）、夫沙那韋（fosamprenav）、茚地那韋（indinavir）、洛匹那韋（lopinavir）、奈非那韋（nelfinavir）、利托那韋（ritonavir）或沙奎那韋（saquinavir）。於另一具體實施例中，抗病毒劑為融合抑制劑，諸如恩夫韋（enfuvirtide）。於另一具體實施例中，抗病毒劑為奧司他偉（oseltamivir）磷酸鹽、雙性黴素（amphotericin）B或帕利珠單抗（palivizumab）。

[0478] 於一特定具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段組合為熱休克蛋白質製劑的疫苗投予至個體，其包括與抗原性胜肽複合之熱休克蛋白質，其包括來自病原體（例如病毒、細菌、真菌等）之抗原。在一些具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段投予至個體組合為熱休克蛋白質製劑之疫苗，其包括與抗原性胜肽複合之熱休克蛋白質，其包括病毒抗原（例如 HSV-1 或 HSV-2 之抗原）。在一些具體實施例中，包括與抗原性胜肽複合之熱休克蛋白質的熱休克蛋白質製劑（包括病毒抗原（例如 HSV-1 或 HSV-2 之抗原）與佐劑，諸如 QS-21

組合。在一些具體實施例中，疫苗為 HerpV（Agenus Inc.），其治療皰疹感染之疫苗。適當疫苗之非限制性例子揭露於 Mo A., et al.,（2011），Vaccine 29：8530-8541，其整體內容以引用方式併入本文。進一步非限制性例子揭露於 U.S.專利號 8,541,002，其整體內容以引用方式併入本文。

[0479] 在一些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物投予至患有因感染物造成之感染性疾病的個體，包括但不限於細菌、真菌、原蟲及病毒。在某些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物投予至診斷為具有由感染物造成之感染性疾病的個體，包括但不限於細菌、真菌、原蟲及病毒。在一些具體實施例中，本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段或其組成物投予至有感染之個體。在一些具體實施例中，依照本文所述之方法治療的個體經免疫受損或免疫抑制。在某些具體實施例中，依照本文所述之方法治療的個體具有、為或將接受另一療法（例如抗病毒劑、抗生素或抗真菌劑）。

5.4.1.3 投予途徑&劑量

[0480] 本文所述之抗體或其抗原-結合片段或組成物可用各種途徑遞送至個體。這些包括但不限於腸胃外、鼻內、氣管內、口內、皮內、局部、肌內、腹膜內、經皮、靜脈內、腫瘤內、結膜及皮下途徑。亦可運用肺部投予，

例如藉由使用吸入器或噴霧器及有霧化劑之調配物作為噴霧。

[0481] 將有效治療及/或預防病症之抗體或其抗原-結合片段或組成物之量將依據疾病性質及由標準臨床技術確定。

[0482] 運用於組成物之精確劑量亦將依據投予途徑、與感染或由其造成之疾病的嚴重度，且應依據醫師診斷及各個體環境決定。舉例來說，有效劑量可依投予方法、標的位置、患者之生理狀態（包括年紀、體重及健康）、患者是人類或動物、其他投予的藥物或治療為預防或治療而異。通常，患者為人類，但亦可治療包括基因轉殖之非人類哺乳動物。治療劑量可最佳化滴定以最佳化安全性及效力。

[0483] 在某些具體實施例中，運用活體外分析以幫助識別最佳化劑量範圍。有效劑量可由源自活體外或動物模式測試系統的劑量反應曲線推斷。

[0484] 以抗體（或其抗原-結合片段）被動免疫，劑量範圍為患者體重的約 0.0001 至 100 mg/kg 及更通常為 0.01 至 15 mg/kg。舉例來說，劑量可為 1 mg/kg 體重、10 mg/kg 體重或在 1 至 10 mg/kg 之範圍，或換句話說，對 70 kg 患者分別為 70 mg 或 700 mg 或在 70 至 700 mg 範圍。在一些具體實施例中，投予至患者的劑量為患者體重的約 1 mg/kg 至約 20 mg/kg。一般而言，人類抗體比來自其他品種的抗體在人體內具有較長半衰期，因為對外來多

胜肽群的免疫反應。因此，較可能較低劑量之人類抗體及較少頻率投予。

[0485] 例示性治療方案需要投予 依每二週一次或一個月一次或每 3 至 6 個月一次，達一年或超過數年的期間或超過數年間隔。在一些方法中，帶不同結合特異性之二或更多抗體或其抗原-結合片段同時投予至個體。抗體或其抗原-結合片段通常可多時機投予。單一劑量之間的間隔可為每週、每月、每 3 個月、每 6 個月或每年。

5.4.2 偵測&診斷用途

[0486] 本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段（見例如章節 5.1）可用於分析生物樣本中 GITR 蛋白質量，使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的典型免疫組織學方法，包括免疫分析，諸如酵素連結免疫吸附分析（ELISA）、免疫沉澱法或西方墨點法。適當抗體分析標籤為本領域中已知且包括酵素標籤，諸如，葡萄糖氧化酶；放射性同位素，諸如碘（^{125}I、^{121}I）、碳（^{14}C）、硫（^{35}S）、氚（^{3}H）、銦（^{121}In）及鎝（^{99}Tc）；發光標籤，諸如流明諾；且螢光標籤，諸如螢光素及玫瑰紅及生物素。此標籤可用於標記本文所述抗體或其抗原-結合片段。或者，辨識本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段之第二抗體可經標幟且組合抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段使用以偵測 GITR 蛋白質量。

[0487] 分析 GITR 蛋白質之表現量意於包括在第一生

物樣本中直接（例如藉由測定或估量可溶性蛋白質量）或相對（例如藉由比較第二生物樣本中疾病相關之蛋白質量）定性或定量測量或估量 GITR 蛋白質之量。可測量或估量且與標準 GITR 蛋白質量比較在第一生物樣本中 GITR 多胜肽表現量，標準採自得自未具有疾病的個人的第二生物樣本或由未具有疾病之個人群的平均量確定。本領域將了解，一旦已知“標準”GITR 多胜肽量，可重複用作為比較的標準品。

[0488] 如本文所使用，術語“生物樣本”指得自個體、細胞株、組織或其他可能表現 GITR 之細胞來源的任何生物樣本。獲得動物（例如人類）組織生物檢體及體液之方法為本領域中廣知。生物樣本包括周邊單核血液細胞。

[0489] 本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段可用於預後、診斷、監控及篩選應用，包括本領域之人員廣知且標準且基於本描述之活體外及活體內應用。活體外評估及免疫系統狀態及/或免疫反應之評量的預後、診斷、監控及篩選分析及套組可用以預測、診斷及監控來評量患者樣本，包括已知具有或懷疑具有免疫系統-功能異常或關於預期或所欲免疫系統反應、抗原反應或疫苗反應者。免疫系統狀態及/或免疫反應之評估及評量亦用於測定患者對於藥物臨床試驗或對於投予特別化學治療劑或抗體或其抗原-結合片段，包括其組合，相對於不同劑或抗體或其抗原-結合片段的合適度。此類型的預後及診斷監

控及評估已實施中，利用對抗乳癌中 HER2 蛋白質的抗體（HercepTest™, Dako），其中該分析使用 Herceptin®亦用於評量抗體療法之患者。活體內應用包括導引細胞療法及免疫系統調節及免疫反應放射性成像。

[0490] 於一具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段可用於生物檢體樣本之免疫組織化學。

[0491] 於另一具體實施例中，抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段可用以偵測 GITR 量或包含 GITR 在其膜表面之細胞量，其量之後可連結到某些疾病症狀。本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段可帶有可偵測或功能性標籤。當使用螢光標籤時，本領域中已知目前可得之顯微鏡法及經螢光-活化之細胞分選儀分析（FACS）或二方法程序之組合可運用來識別及量化特異性結合成員。本文所述之抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段可帶有螢光標籤。例示性螢光標籤包括，例如，反應性及共軛之探針例如，胺基香豆素（Aminocoumarin）、螢光素（Fluorescein）及德克薩斯紅（Texas red）、Alexa Fluor 染料、Cy 染料及 DyLight 染料。抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段可帶有放射性標籤，諸如同位素 ^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{51}Cr、^{57}Co、^{58}Co、^{59}Fe、^{67}Cu、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{117}Lu、^{121}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{198}Au、^{211}At、^{213}Bi、^{225}Ac 及 ^{186}Re。當使用放射性標籤時，可運用本領域中已知目前可得之計數程序來識別及量化特異性結合抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段至 GITR（例如，人類 GITR）。在此其中標籤為酵素

的例子，偵測可由本領域中已知目前運用之比色、分光光度、螢光光度、電流或氣體定量技術任一完成。此可由在允許抗體或其抗原-結合片段與 GITR 之間形成複合物之條件下，接觸樣本或控制組樣本與抗 GITR 抗體或其抗原-結合片段而達成。偵測抗體或其抗原-結合片段與 GITR 之間形成的錯合物，且比較樣本與控制組。有鑑於本文所述抗體對 GITR 之特定結合，抗體或其抗原-結合片段可用以特異性偵測細胞表面之 GITR 表現。本文所述之抗體或其抗原-結合片段經由免疫親和純化亦可用以純化 GITR。

[0492] 本文亦包括為分析系統，其可以測試套組形式製備以定量分析例如 GITR 或 GITR/GITRL 錯合物之存在程度。系統或測試套組可包括經標幟之成分，例如經標幟之抗體及一或多額外免疫化學試劑。見例如以下章節 5.5 對套組更多描述。

5.5. 套組

[0493] 本文所提供為套組，其包括一或多本文所述抗體或其抗原-結合片段或其共軛物。於一特定具體實施例中，本文提供為醫藥包裝或套組，其包括填有一或多本文所述的醫藥組成物之成分的一或多容器，諸如一或多本文提供之抗體或其抗原-結合片段。在一些具體實施例中，套組包含本文所述的醫藥組成物及任一預防或治療劑，諸如本文所述者。在某些具體實施例中，套組可包含 T 細胞促分裂原，諸如，例如植物凝集素（PHA）及/或佛

波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗 CD28 抗體。任意地與此容器相關者可為通知單，以政府機構（規定醫藥品或生物產品之製造、用途或銷售）規定的形式，通知單反映出製造、用途或銷售之機構獲准人類投予。

[0494] 本文提供亦為可用於上述方法之套組。於一具體實施例中，套組包括本文所述抗體，較佳地經純化之抗體，在一或多容器中。於一特定具體實施例中，本文所述之套組包含實質上經單離之 GITR 抗原（例如，人類 GITR）作為控制組。在另一特定具體實施例中，本文所述之套組進一步包括控制組抗體，其不與 GITR 抗原反應。在另一特定具體實施例中，本文所述之套組包含一或多偵測抗體結合 GITR 抗原之元件（例如抗體可共軛至可偵測基質諸如螢光化合物、酵素基質、放射性化合物或發光化合物，或第二抗體，其辨識第一抗體可共軛至可偵測基質）。在特定具體實施例中，本文提供套組可包括重組產生或化學合成之 GITR 抗原。套組提供的 GITR 抗原亦可貼附於固體支撐物。在一更特定具體實施例中，上述套組的偵測工具包括 GITR 抗原貼附之固體支撐物。此套組亦可包括未貼附之報告子-經標幟之抗人類抗體或抗小鼠/大鼠抗體。於此具體實施例中，抗體結合 GITR 抗原可藉由報告子-經標幟之抗體之結合偵測。

[0495] 說明而非限制地提供下述實施例。

6. 實施例

[0496] 說明而非限制地提供此章節（即章節 6）實施例。

6.1 實施例 1：產生對抗人類 GITR 之新穎抗體

[0497] 此實施例描述結合人類 GITR 之鼠科抗體的產生及特徵。特別是，此實施例描述特異性結合人類 GITR 之鼠科抗體的產生及呈現共刺激性影響 $CD4^+$T 細胞。

[0498]為了產生新穎 GITR 抗體，在 BALB/c 小鼠使用轉染人類 GITR 之小鼠 CMS5a 細胞作為免疫原，組合佐劑（單磷酸基脂質 A（MPL）、海藻糖二黴菌酸酯（TDM）、胞壁醯二胜肽（MDP）及弗氏佐劑（FA））。來自經免疫之小鼠的脾細胞與小鼠骨髓瘤細胞株 SP2/0 融合。在混合血球吸附分析對 hGITR 轉染之 CMS5a 及野生型 CMS5a 細胞篩選新產生之選殖株上清液。所選之上清液進一步以 ELISA 測試對重組 hGITR 蛋白質（HGITR-Fc, Sigma）。藉由 MHA 及 ELISA，融合 #231 產生四個融合瘤（231-32-15、231-1039-45、231-1042-7 及 231-1333-21），對人類 GITR（本文中有時稱為 hGITR 或 huGITR）具選擇反應性。抗體（所有 IgG_1）由蛋白質 G 親和性層析法純化用以進一步測試。

[0499] 抗 GITR-抗體之特異性以西方墨點法對純化之重組人類 GITR、重組小鼠 GITR、人類 GITR 轉染之 CMS5a 細胞、野生型 CMS5a 細胞、經活化之 $CD4^+$T 細胞

及未經處理之 $CD4^+T$ 細胞測試。西方墨點法，在非還原條件下，繪於圖 1。抗 GITR 抗體與純化之重組人類 GITR 反應、不與重組小鼠 GITR 反應、與 CMS5a 細胞中重組人類 GITR 反應及與在經活化之 $CD4^+T$ 細胞中之天然人類 GITR 反應。

[0500] 以表面電漿共振進行配體（GITR-L）與單株抗體結合經固定化 huGITR 的分析且在 BIAcore®測量。使用標準胺偶合 GITR（~1100 RU）固定在 CM5 感應器晶片。以流速為 5 µl/min 分析物注射在經固定化 GITR 15 分鐘，接著 10 分鐘解離時間。進行動力運行之後，親和性及解離常數由 BiaEvaluation® 軟體（Biacore Life Sciences）同時計算。12.5 至 200 nM 濃度範圍分析人類 GITR-L 之結合及濃度為 6.25 至 100 nM 分析鼠科抗 GITR 單株抗體。抗體未結合經固定化小鼠 GITR。抗體親和性及解離常數製表如下表 9 中。

[0501]

表9

分析物	K_A (1/M)	K_D (M)
huGITR-L	1.81×10^8	5.54×10^{-9}
mAb 231-1039-45	4.20×10^8	2.38×10^{-9}
mAb 231-32-15	4.04×10^8	2.47×10^{-9}
mAb 231-1333-21	4.19×10^8	2.39×10^{-9}
mAb 231-1042-07	4.30×10^8	2.33×10^{-9}

[0502] 融合瘤 231-32-15、231-1039-45、231-1042-7 及 231-1333-21 經定序且發現具有相同 cDNA 及蛋白質序

列。VH 及 VL 蛋白質序列由 N 端蛋白質定序及胰蛋白酶切割物之質譜術（MS）確認。抗 GITR 抗體之可變重鏈序列為 SEQ ID NO：201 而抗 GITR 抗體之可變輕鏈序列為 SEQ ID NO：202。重鏈可變區（VH）互補性決定區（CDR）序列 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 分別具有 SEQ ID NO：13、14 及 15 及輕鏈可變區（VL）CDR 序列 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 分別具有 SEQ ID NO：16、17 及 18。

[0503] 新 231-GITR 抗體之競爭性結合與商業上可獲得之抗 GITR 單株抗體（R&D 系統 mAb689 選殖株 110416）比較。使用 GITR 轉染之 CMS5a 細胞且與未經標幟之抗 GITR mAb 培養，接著加入 PE-共軛之 R&D mAb 或 Alexa 488-共軛之 231-1039-45 或 213-1333-21 抗體（Alexa 448-共軛之 213-1333-21 抗體數據未顯示），結果由 FACS 分析評估。R&D 系統抗 GITR mAb 之阻擋研究繪於圖 2A 而 231 抗體（1039-45）阻擋研究繪於圖 2B。這些研究中，無抗體、未經標幟之 R&D 抗體或未經標幟之測試抗體（抗體 1042-7、1039-45、1331-21 或 32-15）先加入且與 M5Sa-GITR 轉染之細胞培養。此之後加入經標幟之 R&D 系統抗體（圖 2A）或經標幟之 231-抗 GITR 抗體 1039-45（圖 2B）。新 231 抗體（1042-7、1039-45、1333-21 或 32-15）僅部分地阻擋 R&D 抗體之結合，可能是因為空間位阻（圖 2A）。圖 2B 顯示 R&D 抗體未阻擋 231-1039-45 抗體之結合。1039-45 之結合被 231 抗

體（即被 1042-7、1039-45、1333-21 或 32-15）任一抑制。

[0504] 231-GITR 抗體結合特徵由 FACS 分析且結果繪於圖 3A-C。圖 3A 顯示以來自二不同批次（1 及 2）之抗人類 GITR IgG_1 1333-21 抗體與 R&D 系統抗體染 CMS5a-GITR 細胞。在圖 3B 中，一旦以 1042-7、32-15、1039-45、1333-21 及 R&D 系統抗體染色，顯示活體外 PMBC 衍生之 $CD3^-CD19^-GITR^+$及 $CD4^+CD25^+GITR^+$的螢光強度。在 1333-21 或 R&D 系統抗體（mAb689 選殖株 110416）結合之後，這些活體內 PBMC 衍生之細胞之 FACS 分析顯示於圖 3C。

[0505] 接著，進行研究評估抗 GITR 抗體組合抗 CD3（OKT3）抗體對 $CD4^+$T 細胞共刺激效果效果。由組合抗 GITR 抗體（231-1042-7、231-32-15、231-1039-45、231-1333-21）與次優濃度（0.2 μg/ml）之 OKT3 觀察到最顯著相對共刺激效果。抗 GITR 抗體（5 μg/ml）及各種濃度之 OKT-3 抗體結合組織培養盤，之後與 CSFE-經標幟之 $CD4^+$細胞培養。IL-2（10 U/ml）加至介質而細胞及抗體再培養 5 天。5 天後尾聲，以具有低 CFSE 強度之分離細胞評量 CFSE 強度。亦測量 IFNγ。抗 GITR 抗體之結果繪於圖 4。在次優濃度之 OKT3 抗體（0.2 μg/ml），抗 GITR 抗體對 $CD4^+$細胞之增殖具有顯著相對效果。在抗 GITR 抗體之存在下組合所有量之測試 OKT3，見到相較於控制組 IFNγ 增加，在 0.2 μg/ml 及 0.04 μg/ml 觀察到具有

最顯著影響。測試抗體間之變化可歸因於分析間可變性及各抗體製劑（例如，分開製劑）之間的天然可變性。值得注意的是，在無 OKT3 存在下，無因抗 GITR 抗體之刺激。抗 GITR 抗體與 OKT3 之共刺激效果為對抗 GITR 抗體之量劑量依賴性（數據未顯示）。

[0506] 結論，已單離對人類 GITR 特異且辨識重組與天然 GITR 的新抗 GITR 抗體。這些抗體在 2.5 至 5 ng/ml 結合表現在 hGITR 轉染之 CMS5a 細胞的 hGITR 及由 FACS 分析顯示良好結合。抗體亦結合人類 PBMC，包括表現天然 hGITR 之 T 細胞。由 BIAcore®，其對 GITR 親和性為 K_A（1/m）大約 4.2×10^{8}、K_D（m）2.4×10^{-9}（對 GITRL（配體）K_A 之 1.8×10^{8} 及 K_D 5.5×10^{-9}）。相對商業上可獲得之 GITR mAb（R&D），抗體結合 hGITR 上不同位置。

[0507] 已證實抗 GITR 單株抗體與具次優濃度（0.2 μg/ml 及 0.04 μg/ml）的抗 CD3 mAb（OKT3）對 $CD4^{+}$T 細胞共刺激效果。儘管 T 調控性細胞存在富含 $CD4^{+}$T 細胞群中，抗 GITR 抗體增強 CD4T 細胞活性。

6.2 實施例 2：擬人化小鼠單株抗體 231-32-15

[0508] 此實施例描述擬人化鼠科抗體 231-32-15 與特徵化擬人化抗體。

6.2.1 擬人化鼠科抗體 231-32-15

[0509] 抗人類 GITR 小鼠抗體 231-32-15 擬人化包括選擇人類接受者框架如本文所述。

6.2.2 嵌合鼠科抗體 231-32-15

[0510] 分別來自具有 SEQ ID NO：201 及 202 之鼠科 231-32-15 的鼠科 VH 及 VL（卡帕）可變區由 GeneArt®（Life Technologies™）合成。包含來自原鼠科可變功能域之天然領導序列連同具限制位之接合子，使得這些可變區直接選殖到標準內部人類 IgG_1 Vh 載體（CH1-2-3 功能域）及 Vk 載體（Ck1），以創造具鼠科 Vh 或 Vk 之嵌合基因，以及人類恆定區。嵌合重及輕鏈表現載體之後共轉染到懸浮液中的 CHO 細胞，以產生嵌合抗體蛋白質用於下述進行的分析。此嵌合抗體在章節 6 實施例中指為“嵌合親代 231-32-15 抗體”。此嵌合親代 231-32-15 抗體包含 T109S 取代（即相對於野生型 Fc 序列在位置 109 以絲胺酸取代蘇胺酸），編號依據 Kabat，在輕鏈恆定功能域，其協助可變區框人選殖到恆定區。此突變為不影響抗體結合或功能之保留性修飾。

[0511] 使用同源匹配選擇人類接受者框架來移植抗體 231-32-15 的 CDR。數據庫，例如來自人類及小鼠免疫球蛋白基因座之種系可變基因數據庫（IMGT 數據庫（the international ImMunoGeneTics information system® ; Lefranc MP et al.,（1999）Nucleic acids Res 27（1）：209-12 ; Ruiz M et al.,（2000）Nucleic acids Res 28

（1）：219-21；Lefranc MP（2001）Nucleic acids Res 29（1）：207-9；Lefranc MP（2003）Nucleic acids Res 31（1）：307-10；Lefranc MP et al.,（2005）Dev Compo Immunol 29（3）：185-203；Kaas Q et al.,（2007）Briefings in Functional Genomics & Proteomics 6（4）：253-64）或 VBASE2（Retter I et al.,（2005）Nucleic acids Res 33, Database issue D671-D674）或 Kabat 數據庫（Johnson G et al.,（2000）Nucleic acids Res 28：214-218））或刊物（例如上述 Kabat EA et al.）可用以識別鼠科重及輕鏈可變區所屬之人類亞科及確定最適合人類種系框架用作為接受者分子。在這些欲作為接受者之亞科中選擇重及輕鏈可變區序列（VH 及 VL）可基於序列同源及/或 CDR1 及 CDR2 區之結構匹配，以幫助在移植之後保留適當相關呈現六個 CDR。

[0512] 使用 IgBLAST（可在 NCBI 網站獲得）檢索 IMGT 數據庫顯示 231-32-15 重鏈可變區框架及人類重鏈可變區亞科 1 及 7 成員之間良好同源性。對下述種系序列觀察到 CDR 及框架序列兩者最高同源性及相同性：IGHV1-2*02（亦知為 DP75；SEQ ID NO：601）（59.2%相同性；98 中之 58 個胺基酸殘基）、IGHV1-3*01（SEQ ID NO：602）（58.2%相同性；57/98）、IGHV1-46*01（SEQ ID NO：603）（57.1%相同性；56/98）、IGHV1-18*01（SEQ ID NO：604）及 IGHV1-69*01（SEQ ID NO：605）（兩者 56.1%相同性；55/98）及 IGHV7-4-

1*02（SEQ ID NO：606）（54.1%相同性；53/98）。

[0513] 使用相同方法，231-32-15 輕鏈可變功能域序列對人類輕鏈可變功能域卡帕亞科 3 及 4 成員顯示良好同源性。對下述種系序列觀察到 CDR 及框架序列兩者最高同源性及相同性：IGKV4-1*01（SEQ ID NO：607）（79.2%相同性；101 中之 80 個胺基酸殘基）及 IGKV3-7*02（SEQ ID NO：608）（64.4%相同性；65/101）。

[0514] 作為擬人化方法之起始點，使用人類 IGHV1-2*02 作為人類框架接受者產生小鼠 231-32-15 VH 的 CDR 移植之版本。許多回復突變在殘基部分（可能影響 CDR 構形或可變功能域內包裝，因而可能對維持抗體完整活性為結構上重要）造成。在框架 1 中，殘基 Kabat H24 維持為小鼠，因為其為 CDR1 典型殘基（Kabat 定義之 5 個胺基酸殘基長的環）。其為鼠科序列之 Gly 而人類種系中的 Ala。在框架 2，殘基 Kabat H48 維持小鼠，因為其已知為 Vernier 殘基（即接近 CDR）。其為鼠科序列中的 Ile 而人類種系中的 Met。框架 3，為 Vernier 殘基之殘基 Kabat H67 及 73 維持小鼠。H67 在鼠科序列中為 Ala 而在人類 IGHV1-2*02 種系中為 Val。H73 在鼠科序列為 Lys 而在人類 IGHV1-2*02 種系中為 Thr。對 CDR2 為重要典型殘基之殘基 H71 已維持小鼠（其在人類種系為 Arg 而在鼠科序列為 Val）。對 CDR1 為典型殘基之殘基 Kabat H94 已維持小鼠（其在人類種系為 Arg 而在鼠科序列為 Lys）。最終擬人化序列命名為 Version VH A（SEQ ID

NO：206）且與 IGHV1-2*02 人類種系具有 79.6%相同性（98 中之 78 個胺基酸殘基）。

[0515] 使用人類 IGKV3-7*02 作為人類框架接受者產生小鼠 231-32-15 VL 之第一 CDR 移植之版本。在各種殘基部分考慮回復突變及因此，在框架 3，殘基 Kabat L87 維持小鼠，因為其在 VH/VL 介面可能扮演重要角色。L87 在鼠科序列為 His 及在 IGKV3-7*02 人類種系為 Tyr。最終擬人化序列命名為 Version VK A1（SEQ ID NO：207）且與 IGKV3-7*02 人類種系具有 81.2%相同性（101 中之 82 個胺基酸殘基）。

[0516] 使用人類 IGKV4-1*01 作為人類框架接受者產生小鼠 231-32-15 VL 之第二 CDR 移植之版本。在各種殘基部分考慮回復突變及因此，在框架 3，殘基 Kabat L87 維持為小鼠，因為其在 VH/VL 介面可能扮演重要角色。L87 在鼠科序列為 His 及在 IGKV4-1*01 人類種系為 Tyr。最終擬人化序列命名為 Version VK A2（SEQ ID NO：208）且與 IGKV4-1*01 人類種系具有 91.1%相同性（92 個胺基酸殘基 101）。

[0517] 表 10 顯示殘基（Kabat 編號）在上述小鼠 231-32-15 VH 及 VL 之 CDR 移植之版本中小鼠與人類抗體框架之間的不同。

[0518]

表10：比較231-32-15及人類接受者重鏈可變IGHV1-2*02及人類接受者輕鏈可變IGKV4-1*01及IGKV3-7*02框架。

重鏈可變區		
Kabat 位置	231-32-15	IGHV1-2*02
24	Gly	Ala
48	Ile	Met
67	Ala	Val
71	Val	Arg
73	Lys	Thr
94	Lys	Arg
輕鏈可變區		
Kabat 位置	231-32-15	IGKV4-1*01 / IGKV3-7*02
87	His	Tyr

6.2.3 表現擬人化變體

[0519] IGHV1-2*02、IGK4-1*01 及 IGK3-7*02 之可變區由 Life Technologies™合成且如下所述選殖到標準表現載體（pPEP）。這些構築體接著用於轉染 CHO 細胞且使用懸浮陣列技術（Luminex® 200 系統，Millipore）及表面電漿共振（BIAcore®，GE Healthcare）如下所述測試表現之抗體。此實施例中術語“可變區”意指對重鏈 IGHV1-2*02VDJ 重排基因對輕鏈 IGK4-1*01 及 IGK3-7*02 及 VJ 重排基因。表現載體包含 CMV 啟動子、免疫球蛋白恆定區、WPRE 元素（轉錄後反應元素）及 BGH 多腺核苷酸化訊號。使用三個不同表現載體變體選殖可變區 IGHV1-2*02。二個表現載體變體包含不同免疫球蛋白恆定區 –

IGHG1 及 IGHG4 而第三表現載體變體包含 IGHG1 之片段以產生抗體 Fab 片段。輕鏈 IGK4-1*01 及 IGK3-7*02 之可變區選殖到包含 IGKC 免疫球蛋白恆定區之表現載體。

6.2.3.1 用於 CHO 細胞轉染之表現載體選殖

[0520] 合成的可變區選殖到包含適當免疫球蛋白恆定區之 pPEP 表現載體。對於選殖 IGHV1-2*02 之重鏈可變區，構築體 3592（pPEP-InsX-Cg（iso3）、4192（pPEP-InsX-IgG$_4$）及 4215（pPEP-InsX-Fab-Xa-6xHis）（"6xHis"揭露為 SEQ ID NO：36）以 HindIII/Eco47IIIat 在 37°C 切割 4 小時。切割之後，膠體-純化具有 4952bp、4952bp 及 4313bp 尺寸之帶（Macherey & Nagel, NucleoSpin Gel and PCR cleanup）。卡帕（kappa）輕鏈可變區 IGK4-1*01 及 IGK3-7*02 之選殖，構築體 3593（pPEP-Ins-Ck）以 HindIII/Eco47III 在 37°C 切割 4 小時且具有 4474 bp 尺寸之帶經膠體-純化。合成的抗體可變區以 HindIII/Eco47III 在 37°C 切割 4 小時且具有 422 bp（IGHV1-2*02）及 411 bp（IGK4-1*01 及 IGK3-7*02）尺寸之帶經膠體-純化。

[0521] 切割及純化之可變抗體區（IGHV1-2*02、IGK4-1*01、IGK3-7*02）經框入連接至包含適當免疫球蛋白恆定區之 pPEP 載體（50 ng）。在 16°C 以載體對插入比為 1：3 進行連接過夜。之後，1 µl 之連接反應經電穿孔到 DH10B 細胞（大腸桿菌（E.coli）ElectroMax DH10B

電勝任細胞，Invitrogen）（1900V/ 5ms）。之後 5-50 µl 之電穿孔細菌劃盤在 LB-agar + 100 µg/ml 安比西林（ampicillin）盤上。從各構築體，挑出約 2 至 3 個菌落及生長過夜。

[0522] 從各選殖株，進行小規模 DNA 質體製劑（Macherey & Nagel, NucleoSpin Plasmid）。驗證所選殖之插入的存在與正確尺寸的切割以 HindIII/Eco47III（H/E）進行而使用 ApaLI（A）切割以驗證正確載體骨架。分離未切之質體 DNA 測試載體完整性。從各陽性選殖株及 DNA，按比例放大、控制切割及使用引子 892-Je（序列：5' gaccaatagaaactgggcttgtc 3'；SEQ ID NO：705）定序製劑。各構築體收到構築體編號作為獨特識別碼及製備甘油存貨。

[0523]

表11：在表現載體中構築體特徵

構築體編號	構築體特徵	
	插入	免疫球蛋白恆定區
4260	IGHV1-2*02	IGHG1
4261	IGK3-7*02	IGKC
4262	IGK4-1*01	IGKC
4379	IGHV1-2*02	IGHG4
4336	IGHV1-2*02	IGHG1-Fab

6.2.3.2 反轉錄病毒表現載體中之選殖

[0524] 由 Life Technologeis™合成 IGHV1-2*02、

IGK3-7*02 及 IGK4-1*01 之可變區及轉殖到反轉錄病毒表現載體（pCMA）。之後使用這些構築體轉導 preB 細胞及使用 Retrocyte Display®技術在表面表現抗體。反轉錄病毒表現載體包含 MSCV 為主之 5′及 3′LTR′、免疫球蛋白恆定區（IGHG1 或 IGKC），其包括膜錨部分（IGHG1）及 CD8 表面標記基因。

[0525] 合成之可變區轉殖到包含適當免疫球蛋白恆定區之反轉錄病毒表現載體。對於選殖重鏈可變區，構築體 3956（pCMA-InsX Cg（iso3）loxP2-I-tr_huCD8-loxP）以 HindIII/Eco47III 在 37°C 切割 4 小時且膠體-純化 7616 bp 尺寸之帶。對於選殖卡帕（kappa）輕鏈可變區，構築體 3957（pCMA-InsX Ck-I-tr_huCD8）以 HindIII/Eco47III 在 37°C 切割 4 小時且膠體-純化 6718 bp 尺寸的帶。合成的抗體可變區如上述章節 6.2.1 所述切割。

[0526] 切割及純化之可變抗體區經框入連接至包含適當免疫球蛋白恆定區之反轉錄病毒表現載體（50 ng）。連接、轉形及選殖株驗證的進行如上述章節 6.2.3.1 所述。使用引子 327-Je（序列：5’ ctcgatcctccctttatccag 3’；SEQ ID NO：706）定序按比例放大之 DNA 質體製劑。各構築體收到構築體編號作為獨特識別碼及製備甘油存貨。

[0527]

表12：反轉錄病毒表現載體中之構築體特徵

構築體編號	構築體特徵		
	插入	免疫球蛋白恆定區	表面標記
4257	IGHV1-2*02	IGHG1	CD8
4258	IGK3-7*02	IGKC	CD8
4259	IGK4-1*01	IGKC	CD8

6.2.4 重組抗體之表現

[0528] 短暫轉染懸浮液中之 FreeStyleCHO-S 細胞（Invitrogen，R800-07）表現重組抗體。簡言之，細胞密度調整到 8×10^6 細胞/ml 在 PowerCHO2 介質（Lonza，12-771Q）中，補充 4 mM L-麩醯胺酸（Biochrom，K 0283）及 1X HT 補充物（GIBCO，11067-030）。輕微攪拌下，將對應抗體輕鏈（2.5 μg/ml）及重鏈（2.5 μg/ml）之 DNA 加到細胞懸浮液。DNA 加入之後，細胞懸浮液補充 10μl/ml 之 TransIT-Pro 轉染試劑（MIRUS，MIR5700）及 0.5mM（最終濃度）丙戊酸（Sigma-Aldrich，P4543）。31°C，8% CO_2 下振動（200 rpm）培養細胞懸浮液 6 天。

[0529] 離心（9000g，10 分鐘，在 10°C）收集培養上清液且通過 0.45 μm 過濾器過濾。使用 Vivaspin 20 超過濾裝置（Sartorius，VS2032，MWCO 50 kDa）在 1000g，10°C 大約 60 分鐘濃縮上清液成最終體積 0.6ml。對了純化重組抗體，以結合緩衝液（20 mM 磷酸鹽緩衝

液 pH 7.0）平衡蛋白質 A HP Spin Trap 管柱（GE Healthcare, 28-9031-32）且載入 0.6 ml 之濃縮物。以蓋子密封管柱及在室溫培養在直立圓筒混合機（end-over-end mixer）。30 分鐘之後，施用 600µl 結合緩衝液洗滌管柱 2x 及之後在 100g 離心 1 分鐘。添加 400µl 洗提緩衝液（100mM 甘胺酸，pH 2.0）從離心管柱洗提結合之重組抗體並在 100g 離心 1 分鐘。洗出物立刻以 40µl 之中和緩衝液（1M Tris-HCl，pH 9.0）中和。純化之重組抗體 4°C 下儲存在蛋白質 LoBind 管（Eppendorf，0030 108.116）直到進一步處理用於特徵化研究。

[0530]為了量化，細胞培養上清液及包含人類 IgG 之純化樣本以分析緩衝液（Roche, 11112589001）稀釋並一式兩份在 96 半孔盤（Corning, 3884）評估稀釋物。簡言之，25µl 樣本在黑暗（20°C, 650 rpm）與 5 µl 包含 1200 Luminex-COOH-珠粒（載有偶合山羊抗人類 IgG, $F(ab')_2$ 片段特異性之胺（Jackson ImmunoResearch, 109-006-09））培養 1 小時。使用重複 25µl 之 1：3 稀釋系列（0.08 – 60ng/ml）之 ChromPure 人類 IgG 全分子（Jackson ImmunoResearch, 009-000-003）產生標準曲線。藉由添加標幟有 R-PE 之 30µl 抗人類 IgG, Fc-特異性（5µg/ml；Jackson ImmunoResearch, 109-116-098）進行偵測且進一步培養 1h。讀取盤及使用 Luminex® 200 儀器（Millipore）使用下述設定：100 珠粒，50µl 樣本尺寸分析。

[0531] 品管純化樣本由 SDS-PAGE 及在 HPLC 之粒徑篩析層析法（SEC）分析。SDS-PAGE 分析在還原與非還原條件分別在 12%及 8%聚丙烯醯胺凝膠進行，接著 Laemmli 之程序（Laemmli UK（1970）Nature，227（5259）：680-5）。聚丙烯醯胺凝膠以 Commassie 亮藍溶液染色而可見。在配備有二元泵、脫氣單元、自動採樣單元及 UV 二極管陣列偵測器的 Agilent Infinity 1260 system（Agilent Technologies）進行 SEC。為了分離，使用 Zenix-C 300 管柱（3 μm 粒徑，4.5×300 mm，Sepax，233300-4630）。載入 3μg 的各樣本及以 0.3 5ml/分鐘分離在 100mM 磷酸鹽緩衝液 pH 7.0（補充有 150mM NaCl）15 分鐘及在 220 nm 偵測。

6.2.5 擬人化變體特徵化

[0532] 擬人化變體（Hum231#1：IGHV1-2*02 及 IGK3-7*02；Hum231#2：IGHV1-2*02 及 IGK4-1*01）兩者及嵌合親代抗體 231-32-15 的結合特性在如下所述許多分析中特徵化。

6.2.5.1 由懸浮陣列技術定量及結合分析

[0533] 擬人化變體兩者與嵌合親代抗體 231-32-15 之純化材料以分析緩衝液（Roche 11112589001）1：10,000 及 1：100,000 稀釋。簡言之，25μl 的各稀釋液以 1500 Luminex® 珠粒（在 5μl 分析緩衝液）在 96 半孔過濾盤

（Millipore, MABVN1250）黑暗中培養（20°C，650rpm）1小時。Luminex® 珠粒（Luminex Corp, # 5 LC10005-01及# 14 LC10014-01）偶合經由胺偶合 COOH 珠粒表面與抗人類 IgG（$F(ab)_2$-特異性，JIR, 105-006-097）偶合或與 GITR 抗原（R&D 系統，二-硫化物-連接同型二聚體；689-GR）。對 IgG_1 版本，使用重複 25µl 的 1：3 稀釋系列（0.08 – 540ng/ml）之 ChromPure IgG 全分子（JIR, 009-000-003）產生標準曲線。對於呈 IgG_4 形式之抗體，使用不同標準 - 純化之免疫球蛋白（Sigma, I4639）。使用 60µl 之標幟有 R-PE 的山羊抗人類 IgG $F(ab)_2$（2.5µg/ml；JIR 109-116-098, AbDSerotec Rapid RPE Antibody Conjugation Kit, LNK022RPE）進行偵測且 1 小時培養時間（20°C，650 rpm）。使用 Luminex® 200 系統（Millipore）分析盤。每孔在 48µl 樣本體積計數許多 100 珠粒。相對於嵌合親代 231-32-15 抗體之 MFI 值（設為 100%結合），計算相對親和性且依據 IgG 存在於樣本的值。二個擬人化變體顯示相對親和性接近 100%。

6.2.5.2 使用懸浮陣列技術之配體阻擋活性

[0534] 測定抗 GITR 抗體是否阻擋配體（GITRL）結合 GITR，使用懸浮陣列技術進行排名分析設置。在 5µl 分析緩衝液（Luminex Corp, #14 LC10014-01）之 1200 Luminex® 珠粒加到 96-孔半區盤（Corning, Inc., 3884）之每孔。經由胺偶合 COOH 珠粒表面，珠粒偶合 GITR 抗

原（R&D 系統，二-硫化物-連接同型二聚體；689-GR）。使用 50 μg/ml 之 GITR 抗原及每 ml 有 $1x10^7$ Luminex 珠粒進行偶合反應。使用標準 NHS 酯化學在抗原初級胺基團與珠粒表面上之羧基之間形成碳二亞胺鍵（Luminex Xmap cookbook chapter 3）。

[0535] 對蛋白質抗原偶合為簡單二步驟碳二亞胺程序，於期間微球體羧基先以 EDC（1-乙基-3-[3- 二甲基胺基丙基]碳二亞胺鹽酸鹽）試劑在 Sulfo-NHS（N-羥基磺基琥珀醯亞胺）存在下活化以形成磺基-NHS-酯中間物。反應性中間物之後被與標的分子（抗體、蛋白質或胜肽）初級胺反應取代以形成共價醯胺鍵。20°C 及 650 rpm 下，偶合珠粒與不同濃度之抗 GITR 抗體（濃度為 9000ng/ml 至 12ng/ml，在每孔 25μl 分析緩衝液）培養 1h。之後，30μl 之 R-PE 經標幟之 GITR-配體（濃度 1nM；單體，R&D 系統 694-GF/CF）加至每孔，給予總孔體積 60μl（每孔 1200 珠粒且最終濃度為 0.5nM 的經標幟之 GITRL）。使用 R-PE 標籤套組（AbDSerotec, LYNX Rapid RPE Antibody Conjugation Kit, LNK023RPE）依據製造商程序內部完成配體之標籤。使用 Luminex® 200 系統（Millipore）分析盤。在 50μl 樣本體積中每孔計數許多 100 珠粒。使用配體僅控制組非競爭訊號（100%結合）MFI 值計算配體阻擋潛力。PE 可偵測訊號顯示配體結合抗原。

[0536] 在第一分析中，測試抗 GITR 抗體嵌合親代

231-32-15 及 m6C8（WO 06/105021）以及辨識 IL-1β之控制組抗體（SK48E26；國際公開案號 WO 95/001997）。抗體 m6C8 為依據 WO 06/105021（herein incorporated by reference）提供之抗體 6C8 之可變區產生之 IgG1 抗體。m6C8 之重鏈包括 SEQ ID NO：585 之胺基酸序列。m6C8 之輕鏈包括 SEQ ID NO：586 之胺基酸序列。此分析結果顯示於圖 5，其中其可觀察到在高於 333ng/ml 的 6C8 抗體濃度，無偵測到 PE 訊號，而因此無 GITRL 結合 GITR 發生。相比之下，對於嵌合親代 231-32-15 抗體，在所有測試濃度，偵測到 PE 訊號，顯示當嵌合親代 231-32-15 抗體亦結合 GITR 時，GITRL 仍能夠結合到至 GITR。圖 5 所示數據來自此分析的 4 次重複，一式兩份進行，對 n=8 計算標準偏差。

[0537] 在第二分析中，在嵌合親代 231-32-15 抗 GITR 抗體與擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2 存在下，測試 GITRL-PE 結合 GITR。圖 6 顯示此三抗 GITR 抗體當結合 GITR 時，仍使得 GITRL 結合 GITR 且所有三抗體顯示可比較之配體阻擋活性。

6.2.5.3 由表面電漿共振之動力學分析

[0538] 使用表面電漿共振測定擬人化變體與嵌合親代 231-32-15 抗體（BIAcore® T100/T200 敏感性增強系統（GE Healthcare）及 Fab-捕捉分析）之親和性。在 25°C 使用 1xDPBS（PAA, H15-002）加 P20（0.05%, Pierce,

28320）作為電泳緩衝液分析所有交互作用。經由經固定化抗人類 Fab 抗體（GE Healthcare, Fab Capture Kit, 28958325），抗 GITR 抗體（8μg/ml 在電泳緩衝液）被捕捉到 CM5 感應器晶片之晶片表面（GE Healthcare, Series S CM5, BR-1005-30）。偵測 GITR 抗原非特異性交互作用，抗體捕捉僅在流動細胞 2 進行，反之在流動細胞 1 中，僅捕捉抗體經固定化。此外，非相關抗體（抗 IL-1β；SK48E26；國際公開案號 WO 95/001997）用來評估 GITR 結合之特異性。在捕捉抗 GITR 抗體之後，對各抗體 GITR 抗原（R&D 系統，二-硫化物-連接同型二聚體；689-GR）以不同量（40nM、10nM 及 2.5nM）跑過流動細胞兩者。同樣，空白曲線（僅跑緩衝液）包含在每次進行中。以流速為 10μl/min，締合跑 90s 而解離跑 600s。每次進行之後，以 10mM 甘胺酸 pH2.0（GE Healthcare, BR-1003-55）30μl/min 進行再生步驟 60s。使用 BIAcore® T200 評量軟體 2.0.1 版應用 Langmuir 1：1 模式與 Rmax 全球擬合評估結合曲線。

[0539] 從這些值中，計算親和性值（K_D（M））而值顯示在下面表 13 中。擬人化變體 Hum231#1 及 Hum123#2 顯示改良之結合速率但降低之分離速率導致分別為 0.7nM 及 0.6nM 之 K_D 值。嵌合親代 231-32-15 抗體具有親和性 2nM。

[0540]

表13：結合及分離速率及計算之 K_D (M) 總覽

抗GITR抗體	$k_{開}$ (1/Ms)	$k_{關}$ (1/s)	K_D (M)
嵌合親代 231-32-15	3.52E+05	7.12E-04	2.02E-09
Hum231#1	3.55E+06	2.49E-03	7.02E-10
Hum231#2	2.83E+06	1.78E-03	6.29E-10

6.2.5.4 由表面電漿共振之配體阻擋分析

[0541] 預期擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2 兩者顯示與嵌合親代 231-32-15 抗體相同之配體阻擋動力學。此使用配體阻擋分析，由表面電漿共振（BIAcore® T100/T200 敏感性增強系統（GE Healthcare））測量確認。

[0542] 在第一實驗，評量 GITR 配體結合經固定之 GITR 抗原。GITR 抗原（R&D 系統，二硫化物連接之同型二聚體；689-GR）以高密度（4371 RU）經固定化在 CM5 感應器晶片（GE Healthcare, Series S CM5, BR-1005-30）。在另一流動細胞，卵白蛋白（1289 RU, Pierce ThermoFisher 77120）經固定化作為參考。固定依據製造商（GE Healthcare）之標準程序，對胺偶合（以 0.4 M EDC 及 0.1 M NHS 活化表面，GE Healthcare Amine coupling kit, BR-1000-50）進行。未反應之基團為以 1M 乙醇-胺-HCl pH 8.5 去活化。之後，二 GITR 配體（單體 R&D，694-GL 及非共價鍵結之同型三聚體 R&D，6987）以不同量（500nM、250nM 及 125nM）跑過晶面表面以測

定飽和條件。以流速為 5μl/min 使用締合時間 240s 及解離時間 300s。以 10μl/min 使用 10mM 甘胺酸 pH2.0 完成晶片表面再生（GE Healthcare, BR-1003-55）60s。以 125nM GITR 三聚配體達到最理想飽合條件而此設置因而以相同量抗 GITR 抗體使用。在另一實驗中，使用反向設置，使得抗 GITR 抗體（125nM）先結合晶片上之 GITR 抗原，且之後加入 GITR 配體（非共價連接的三聚體 125nM）。

[0543] 如圖 7 所示，當 GITR 抗原經固定於晶片上且在抗 GITR 抗體嵌合 231-32-15 抗體、Hum231#1 及 Hum231#2 存在下添加 GITRL 時，觀察到 GITRL 之結合。相比之下，在抗 GITR 抗體 m6C8 存在下，未觀察到 GITRL 之結合。這些數據顯示嵌合 231-32-15 抗體、Hum231#1 及 Hum231#2 不會抑制人類 GITR 結合 GITRL。

6.3 實施例 3：擬人化抗體之功能性特徵化

[0544] 此實施例證實如上所述之方法產生之擬人化抗 GITR 抗體作為 GITR 之促效劑之能力。抗 GITR 抗體 Hum231#2 包括包含 SEQ ID NO：567 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO：587 之胺基酸序列的輕鏈。抗體 Hum231#2 為包含在輕鏈恆定功能域 T109S 取代之人類 IgG1 抗體（即相對於野生型 Fc 序列，在位置 109 以絲胺酸取代蘇胺酸），依據 Kabat 編號，其協助可變區框人選殖到恆定區。此突變為不會影響抗體結合或功能之保留性

修飾。亦產生野生型對應體，命名為 Hum231#2w，其在位置 109 包含蘇胺酸，依據 Kabat 編號。抗體 Hum231#2w 為人類 IgG1 抗體，其包括 SEQ ID NO：567 之重鏈及 SEQ ID NO：576 之輕鏈。

[0545] 亦分析這些抗 GITR 抗體以測定其共刺激初級人類 $CD4^+$或 $CD8^+$ T-細胞之能力。此工作如以下章節 6.3.1 至 6.3.3 及 6.3.7 所述以多位捐贈者之材料進行。用於篩選及測試候選抗體之人類白血球購自 New York Blood Center（New York City）。

[0546] 在富含 CD4 陽性（又名 $CD4^+$）T 細胞、CD8 陽性（又名 $CD8^+$）T 細胞及 PBMC 證實抗 GITR 抗體之功能活性。對於人類 T-細胞增殖研究，使用無菌組織培養技術收集及處理新鮮製備的捐贈者包裝白血球。由密度梯度（Lymphocyte Separation Media, Corning）處理白血球來收集單核免疫細胞（PBMC）。PBMC 位於 Ficol 密度梯度之棕黃層（buffy coat layer）。

[0547] 從 PBMC 藉由負向選擇使用 RosetteSep® Human $CD4^+$ T Cell Enrichment Cocktail（Stemcell Technologies, Vancouver, BC Canada）製備富含 CD4 細胞。從紅血球細胞藉密度 離心在淋巴球分離介質（Corning）分離富含 $CD4^+$ T-細胞製劑。洗滌及分量所收集之細胞以儲存在液態氮。考量對刺激捐贈者反應可變性，使用各種濃度之抗 CD3 以調整對反應之捐贈者-特異性耐受力。因此，在篩選抗 GITR 抗體之前，以滴定量之

抗 CD3（選殖株 SP34；BD Pharmingen；濃度範圍 31.5ng/ml 至 250ng/ml），在有或無參考抗 GITR 嵌合親代 231-32-15 抗體以建立基準線 T-細胞增殖及其 細胞激素產生及測定對各捐贈者棕黃層（buffy coat）之適當刺激條件，評估棕黃層（buffy coat）響應 CD3 刺激對細胞激素釋出及增殖之能力。

6.3.1 促效抗 GITR 抗體對抗 CD3 刺激之 CD4+T 細胞增殖的效果

[0548] 藉由其共刺激 CD4+T 細胞評估抗 GITR 抗體促效劑活性。嵌合親代 231-32-15 抗體之促效活性與二擬人化版本：Hum231#1 及 Hum231#2 比較。共刺激分析如下進行：對盤鍵結之刺激條件，抗 CD3 抗體、抗 GITR 抗體及所標誌之同型控制組塗佈在平坦底部或圓形底部無菌組織培養盤二小時及透過洗滌移除過多抗體。對於可溶性共刺激條件，塗佈抗 CD3 抗體在盤上同時提供抗 GITR 抗體共刺激在溶液中。所測試抗 GITR 抗體為 Hum231#1 及 Hum231#2、嵌合親代 231-32-15 抗體（又名 REF-231）或陰性同型控制組（pAB1915）。此外，對於盤鍵結且可溶性共刺激條件，亦提供抗 CD28 抗體（125ng/ml；BD Pharmingen）及 10U IL-2 在溶液中。

[0549] 監控羧基螢光素二乙酸酯琥珀醯亞胺酯（CFSE）染料之稀釋在分離之細胞確定細胞性增殖（Quah BJ et al.,（2007）Nat Protoc, 2（9）：2049-

56）。以 1-2μM CFSE 標幟富含 $CD4^+$T 細胞。洗滌 CFSE-經標幟之 $CD4^+$富含 T 細胞，之後以盤鍵結之抗 CD3（125ng/ml）、可溶性抗-CD28（125ng/ml）及 10 U IL-2、連同 5μg/ml 或 10μg/ml 盤鍵結之抗 GITR 抗體或無抗體刺激。在培養 37°C 下，依各捐贈者細胞最佳化活化，使細胞分離 3 至 6 天，其中點培養上清液及細胞從該盤收集。

[0550] 圖 8A 及 8B 顯示 $CD4^+$T 細胞增殖之代表性 FACS 分析，其經以抗 GITR 抗體一式三份分別在棕黃層（buffy coat）6 及棕黃層（buffy coat）8 進行共刺激誘導。這些圖顯示由 CFSE 經標幟之 $CD4^+$T 細胞之細胞數（Y 軸）及所發出螢光量（X 軸）。使用 10μg/ml 抗 GITR 抗體（嵌合親代 231-32-15（REF 231-32-15）、Hum231#1 及 Hum231#2）。細胞（具有降低量之 CFSE 所發出螢光（CFSE 低））增加百分比顯示富含 $CD4^+$T 細胞增殖。圖 8A 及 8B 說明當加到以次優濃度之抗 CD3 抗體活化之細胞時，抗 GITR 抗體（嵌合親代 231-32-15（REF 231-32-15）、Hum231#1 及 Hum231#2）對高反應細胞（棕黃層（buffy coat）6，圖 8A）與甚至對低反應細胞（棕黃層（buffy coat）8；圖 8B）證實促效活性。

[0551] 圖 9A 及 9B 為對濃度為 10μg/ml 盤鍵結之抗 GITR 抗體（嵌合親代 231-32-15 抗體、Hum231#1、Hum231#2 及 m6C8）來自上述研究代表性結果之直方圖。在圖 9A 所示之實施例，以 Hum231#1 或 Hum231#2

共刺激誘導性 CD4+T 細胞增殖 10μg/ml。當以 10μg/ml Hum231#1 或 Hum231#2 共刺激時，大約大於 50%之 $CD4^+$T 細胞增殖（CFSE 低細胞）。相比之下，在抗 CD3/抗 CD28 刺激而無抗 GITR 抗體-媒介之共刺激下，僅大約 35%至 $CD4^+$T 細胞增殖（CFSE 低 細胞）。圖 9B 說明添加抗 GITR 共刺激至抗 CD3/抗 CD28-媒介之刺激在培養超過 5 天亦造成 $CD4^+$T 細胞絕對數之增加，其相較於單獨以抗 CD3/抗 CD28 刺激而言。舉例來說，以抗 CD3/抗 CD28 刺激聯用 10μg/ml 抗體嵌合親代 231-32-15 抗體（REF 231）造成 $CD4^+$T 細胞數之 GITR 共刺激誘導性擴張從 7.5×10^4 至 12.0×10^4。

[0552] 此外，10μg/ml 之 Hum231#1-媒介之共刺激亦誘導性擴張 $CD4^+$T 細胞從 7.5×10^4 至 11.5×10^4。在 10μg/ml 濃度之抗體，Hum231#2 共刺激亦誘導性增殖 $CD4^+$T 細胞從 7.5×10^4 至 10.6×10^4。值得注意的是，$CD4^+$T-細胞與 10μg/ml 之 m6C8（國際公開案號：WO 06/105021）共刺激培養 5 天之後未造成在單獨以抗 CD3/抗 CD28 刺激見過之額外增加細胞絕對數。

6.3.2 促效抗 GITR 抗體對抗 CD3 誘導性 CD4+ T-細胞 細胞激素產生的效果

[0553] 作為對抗 GITR 抗體之促效共刺激活性進一步證據，CD4+T 細胞釋出之細胞激素（IFNγ、IL-6、TNFα及 IL-10）以多樣 ELISA（Flowcytomix，FACS 珠粒為主

之細胞激素 ELISA，eBioscience）測量。收集從增殖分析收集之上清液且用於細胞激素分析。圖 10A 至 10D 顯示 10μg/ml 或 5μg/ml 之嵌合親代 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2 抗 GITR 抗體對人類 $CD4^+$T 細胞產生之細胞激素的效果。當相較於單獨以抗 CD3/抗 CD28 刺激物，添加 10μg/ml 或 5μg/ml 之嵌合親代 231-32-15 抗體、Hum231#1 或 Hum231#2 至抗 CD3/抗 CD28 刺激之 T-細胞顯著增加產生 IFNγ、TNFα、IL-10 及 IL-6。在無抗 CD3/抗 CD28 刺激物存在下，對促效抗 GITR 抗體觀察到無共刺激活性。

6.3.3 擬人化 231-32-15 選殖株之滴定

[0554] 評估誘導 T-細胞增殖及細胞激素產生之抗 GITR 抗體濃度範圍，以 125ng/ml 抗 CD3/抗 CD28 刺激及以滴定、盤鍵結之嵌合親代 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2 抗 GITR 抗體共刺激富含 $CD4^+$ T-細胞。圖 11 所示之結果顯示濃度為 10μg/ml、5μg/ml 或 2.5μg/ml 之嵌合親代 231-32-15、Hum231#1 及 Hum231#2 共刺激誘導 T 細胞增殖，由 CFSE 稀釋監控。再者，在無任何抗 CD3/抗 CD28 刺激物存在下，抗 GITR 抗體未刺激 $CD4^+$T 細胞增殖。

[0555] 圖 12A 顯示抗 CD3/抗 CD28 刺激及以抗 GITR 抗體（嵌合親代 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2）超過濃度範圍（10μg/ml、5μg/ml 或

2.5μg/ml）共刺激增強 $CD4^+$ T-細胞 IFN_γ 產生。值得注意的是，在無抗 CD3/抗 CD28 刺激存在下，抗 GITR 抗體（嵌合親代 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2）未誘導 IFN_γ 產生。

[0556] 進一步檢驗嵌合親代 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2 抗 GITR 抗體在溶液之功能活性，以 125ng/ml 抗 CD3/抗 CD28 刺激及以滴定可溶性抗 GITR 抗體共刺激富含 $CD4^+$T 細胞。可溶性 Hum231#1 或 Hum231#2 抗 GITR 抗體亦共刺激 $CD4^+$T 細胞 IFNγ 產生，如圖 12B 所示。

6.3.4 促效抗 GITR 抗體對抗 CD3 誘導性 PBMC 細胞激素產生之效果

[0557] 在此實施例中，使用 PBMC 檢驗以抗 GITR 抗體 Hum231#2 共刺激誘導之細胞激素產生。透過聚蔗糖梯度從健康捐贈者棕黃層（buffy coat）（Research Blood Components, LLC）單離之 PBMC 儲存在液態氮及在實驗日解凍。細胞再懸浮於細胞培養基（RPMI + 10% FBS + 20 U/ml 之 IL-2）且加到 96-孔培養盤，其包含盤鍵結之各種次優濃度（0.3-5 μg/ml）抗 CD3 抗體及 5 μg/ml 之盤鍵結抗 GITR 抗體或同型控制組 IgG1 抗體。在 37°C 及 5% CO_2 培養樣本 4 天及在第 2 天及第 4 天收集細胞培養上清液。依據製造商之指示使用 V-PLEX Proinflammatory Panel1（人類）Kit（Meso Scale Discovery）測試樣本來

測量分泌之細胞激素（IFNγ、IL-2、TNFα、IL-10、IL-13及IL-4）。

[0558] 如繪於圖13，以盤鍵結抗GITR抗體Hum231#2共刺激誘導來自二不同捐贈者之PBMC中多種細胞激素分泌。

6.3.5 促效抗GITR抗體對細胞內細胞激素染色所測量之細胞激素產生的效果

[0559] Hum231#2對細胞激素產生之促效活性進一步由細胞內細胞激素染色分析。透過聚蔗糖梯度從健康捐贈者棕黃層（buffy coat）（Research Blood Components, LLC）單離之PBMC儲存在液態氮及在實驗日解凍。細胞再懸浮於細胞培養基（RPMI + 10% FBS + 20 U/ml之IL-2）且加到96-孔培養盤，其包含盤鍵結之各種次優濃度（0.3-5 μg/ml）抗CD3抗體及5 μg/ml之盤鍵結抗GITR抗體或同型控制組IgG1抗體。在37°C及5% CO_2培養樣本3至4天。活化後，為了抑制細胞內蛋白質運送，以布雷非德菌素A（Brefeldin A）（BD Biosciences）依據製造商之指示處理細胞且在37°C及5% CO_2培養樣本6小時。培養之後，以FITC生存力胺染劑（Life technologies）染細胞來染死細胞。以冷FACS緩衝液（1×PBS + 2% FBS, pH7.2）洗滌之後，以冷FACS緩衝液稀釋之包含對抗CD3（APC Cy7, SP34.2）、CD4（PercP Cy5.5, L200）及CD8a（PE Cy7, SK1）之抗體的抗體雞尾

酒加到各樣本且 4°C 培養 10 分鐘。固定細胞及以 Cytofix-Cytoperm（BD Biosciences）依據製造商之指示透化細胞來細胞內染色。PBMC 以對抗 IFNγ（Alexa647, B27）及 TNFα（PE, Mab11）之抗體染色且培養在室溫 10 分鐘。使用 1×Perm- 洗滌緩衝液（BD Biosciences）洗滌樣本且使用 FACScanto 流式細胞儀（BD Biosciences）獲得。使用 Flojo 軟體分析流式細胞儀散布圖。流式細胞儀散布圖及圖形為使用來自六位不同捐贈者之 PBMC 實驗的代表。

[0560] 在次優抗 CD3 抗體濃度範圍，證實 GITR 抗體 Hum231#2 對人類 T 細胞共刺激活性，誘導 IFNγ+單功能性 T 細胞、TNFα+單功能性 T 細胞以及 IFNγ+ TNFα+多功能性 T 細胞（圖 14A 及 14B）。

[0561] 接著，為人類 IgG1 抗體之 Hum231#2w 轉化成人類 IgG4 抗體，命為 pab1989。抗體 pab1989 共有與 Hum231#2w 相同之重鏈可變區及相同輕鏈，但包括人類 IgG4 恆定區。抗體 pab1989 包括 SEQ ID NO：554 之重鏈序列及 SEQ ID NO：576 之輕鏈序列。

[0562] 在上述細胞內細胞激素染色實驗中，以 IgG1 抗體 Hum231#2w 並行測試 IgG4 抗體 pab1989。以 0.7、0.8 及 0.9 μg/ml 使用抗 CD3 抗體及以 5 μg/ml 使用抗 GITR 抗體。在 37°C 及 5% CO_2 培養樣本 3 至 4 天。如圖 14C 所示，pab1989 同 Hum231#2w 呈現類似促效活性，誘導 IFNγ+ TNFα+多功能性 CD4+T 細胞及 TNFα+單功能性

CD4+T 細胞。圖形為使用來自四位不同捐贈者之 PBMC 實驗的代表。

6.3.6 交聯對抗 GITR 抗體之促效活性的效果

[0563] 使用抗 CD3 刺激之 PBMC 檢驗交聯對抗 GITR 抗體 Hum231#2 之功能活性的效果。

[0564] 測試盤鍵結或可溶性 Hum231#2 對於在次優 CD3 刺激分析中誘導 IFNγ+ TNFα+ 多功能性 T 細胞，如章節 6.3.5 所述。如圖 15A 所示，與同型控制組相比，僅盤鍵結但無可溶性 Hum231#2 增加 IFNγ+ TNFα+ 多功能性 CD8+T 細胞之百分比。

[0565] 對盤鍵結之 Hum231#2 或與抗 Fc 抗體交聯之 Hum231#2 重複如章節 6.3.4 所述 PBMC 細胞激素分泌分析。收集培養上清液在第 4 天來測量分泌之細胞激素（IFNγ、IL-2、TNFα、IL-10、IL-13 及 IL-4）。以盤鍵結（圖 15B）或以抗 Fc 交聯之（圖 15C）Hum231#2 共刺激誘導細胞激素分泌。

6.3.7 擬人化 231-32-15 選殖株在棕黃層（buffy coat）8（BC8）之活性及測量效應子 T 細胞或 T 調控性細胞

[0566] 在此實施例中，監控其增殖來測量促效抗 GITR 抗體對 $CD4^+$ T 作用或 $CD4^+$ T 調控性細胞之效果。富含 $CD4^+$ T-細胞以 CFSE 標幟及以 125ng/ml 盤鍵結之抗 CD3 抗體刺激。5 天後在培養中由 CFSE 稀釋監控增殖

的富含 $CD4^+$ T-細胞。

[0567] 圖 16A 及 16B 所示在富含 $CD4^+$T 細胞群中之 $CD4^+$ T 作用或 T 調控性細胞群藉其細胞表面標記染色以流式細胞儀辨識。經活化之 $CD4^+$ T 效應子細胞經特徵化為 $CD25^+$、$CD45RA^-$、$CD127^{中/低}$及 $Foxp3^{陰/低}$。$CD4^+$ T 調控性細胞經特徵化為 $CD4^+$、$CD25^+$、CD45RA-、$CD127^{低}$及 $Foxp3^{高}$。依據下表 14 進行 FACS 染色：

[0568]

表14：FACS染色表

通道	雷射	標準螢光染料	抗原/螢光染料
1	藍 488nm	FITC, AF488, GFP	CFSE
2	藍 488nm	PE	CD127
6	藍 488nm	Pe-Cy7	CD45RA
7	紅 633nm	APC	GITR APC
9	紅 633nm	APC-Cy-7, APC-H7	CD25-APC-H7
10	紫 405nm	DAPI, Pac Blue, V450	FoxP3 e450
11	紫 405nm	AF430, AmCyan, V500	L/D

[0569] 刺激分析結果顯示於圖 16A 及 16B 之 FACS 圖。圈選在 $CD4^+$ Treg（$CD4^+$、$CD25^+$、$CD45RA^-$、$CD127^{低}$及 $Foxp3^{高}$）或經活化之 $CD4^+$ T 效應子細胞（$CD25^+$、$CD45RA^-$、$CD127^{中/低}$及 $Foxp3^{陰/低}$）顯示 125ng/ml 抗 CD3/抗 CD28 單獨刺激及聯用抗 GITR 共刺激在 T 作用及 T 調控性細胞上調控 GITR 表現。

[0570] 圖 16A 描述 T 效應子及 T 調控性細胞之 FACS 分析。在以抗 CD3 單獨或聯用抗 GITR 抗體刺激之

後，二細胞類型表現 GITR 在其細胞表面。然而，以抗 GITR 抗體共刺激較 T 調控性細胞優先擴張 T-效應子細胞，導致增加 Teff/Treg 比（圖 16B）。

[0571] 作為抗 GITR 抗體在細胞性免疫背景中對 T-細胞之促效活性的進一步證據，評量 PBMC 刺激之後的 T 細胞反應。

[0572] 調整對 PBMC 抗 CD3-誘導性增殖滴定 PBMC 刺激。說明在圖 17A 及 17B 為以 31.25ng/ml 之盤鍵結之抗 CD3/抗 CD28 聯用盤鍵結之抗 GITR 抗體或同型控制組刺激 CFSE-經標幟之 PBMC。作為抗 GITR 抗體活性之正控制組，使用相同刺激條件刺激富含 $CD4^+$T 細胞（數據未顯示）。

[0573] 以抗 CD3 及抗 CD4 或抗 CD3 及抗 CD8 由其染色辨識在 PBMC 群中之 $CD4^+$或 $CD8^+$ T-細胞。圈選在 $CD4^+CD3^+$T 細胞或 $CD8^+CD3^+$T 細胞所獲得之 FACS 樣本的 FloJo（Tree Star, Inc.）分析顯示抗 GITR 嵌合親代 231-32-15（REF 231）、Hum231#1 及 Hum231#2 抗體刺激之 T 細胞增殖（% CFSE 低）。特別是圖 17B 所繪之實驗顯示抗 GITR 嵌合親代 231-32-15（REF 231）、Hum231#1 及 Hum231#2 抗體在 $CD8^+$T 細胞具有活性。

6.3.8 促效抗 GITR 抗體對 GITR NF-κB-螢光素酶報告子細胞株之效果

[0574] 設計人類 GITR NF-κB-螢光素酶報告子細胞

株（Promega）探索抗 GITR 促效抗體之共刺激活性。因抗 GITR 促效抗體或 GITR 配體之 GITR 活化已報導活化 NF-κB（Snell LM et al., (2010) J Immunol 185：7223-7234；Bulliard Y et al., (2013) J Exp Med 210：1685-1693；Yu KY et al., (2003) Biochem Biophys Res Commun 310：433-438）。據此，基因修飾 Jurkat 細胞以穩定表現 GloResponse NF-κB-luc2P 構築體及人類 GITR。報告子細胞再懸浮在分析介質（RPMI + 1% FBS）中且與各種濃度（12.5、10、5、2.5、1.25 及 0.625 μg/ml）之盤鍵結抗 GITR 抗體 Hum231#2w、m6C8 或 IgG1 同型控制組在無或有 0.3 μg/ml 之盤鍵結之抗 CD3 抗體（選殖株 SP34）存在下培養。6 或 18 小時培養後，讀取以抗 CD3 抗體培養之盤。2、5、6、8 或 18 小時培養後，讀取無抗 CD3 抗體之盤。培養之後，室溫平衡盤及之後加入室溫 Bio-Glo 試劑（Promega）之等體積。使用 EnVision 多標籤讀取器 2100 讀取發光。

[0575] 對於以抗 CD3 抗體之分析，對各測試抗體濃度描繪 18-小時後-刺激之螢光素酶 RLU（圖 18A）。同樣地，對於無抗 CD3 抗體之分析，圖 18B 為在 5-小時後-刺激對所測試各種抗體濃度顯示螢光素酶相對光單元（RLU）的圖。在圖 18C，在數個所測試抗體濃度中，在 0、2、5、6、8 及 18 小時後-刺激，顯示螢光素酶表現（GITR Ab/同型控制組）無抗 CD3 抗體之最高比。所示數據為有抗 CD3 抗體之四個實驗或無抗 CD3 抗體之二個

實驗之代表。

[0576] 在抗 CD3 抗體之存在下，雖然 m6C8 在 6 小時顯示較強促效活性（數據未顯示），但 18-小時後-刺激，Hum231#2w 及 m6C8 誘導類似 GITR 報告子細胞株之活化（圖 18A）。然而，在無抗 CD3 抗體之存在下，僅 Hum231#2w 但無 m6C8 誘導 GITR 報告子細胞株之活化（圖 18B）。

6.3.9 促效抗 GITR 抗體對 Fcγ 受體 IIIA（CD16）報告子細胞株之效果

[0577] 在此實施例中，檢驗由活化之 nTreg 細胞及 T 效應子細胞的人類 GITR 表現。使用磁性為主之分離技術，從健康捐贈者單離之 PBMC 為富含 CD3+T 細胞（Teff）或 CD4+CD25+CD45RA+T 細胞（nTreg）。T 淋巴球之後以 CD3-CD28 擴張珠粒以 500U rIL-2 活化 4 天及以 50U rIL-2 額外 5 天。以流式細胞儀圈選在 CD4+及 CD8+ Teff 對 nTreg 來確定 GITR 受體定量。同時跑 Quantibrite 珠粒（BD Biosciences）及用以量化 GITR 受體表面密度。

[0578] 如圖 19A 所示，第 9 天（且評量所有時間點）在經活化之 nTreg 細胞上人類 GITR 之表面表現 高於在經活化之 CD4+或 CD8+ T 效應子細胞者。

[0579] 接著，使用表現 Fcγ 受體 IIIA（CD16）之報告子細胞株連同經活化之 T 作用（Teff）或 nTreg 細胞，

如所述產生，評量共接合 GITR 及由活化的 Fcγ 受體傳訊號之抗 GITR 抗體 Hum231#2w 的能力。擴張之 Teff 或 nTreg 細胞與不同劑量之 Hum231#2w 或 IgG1 同型控制組培養。過度表現 CD16 之 Jurkat NFAT-螢光素酶報告子細胞（158 V/V 多型性）加到樣本。抗體/抗原複合物結合，其中抗原位於細胞表面，至 CD16 傳訊號至啟動子/報告子構築體且導致螢光素酶基因轉錄。在 37°C 及 5% CO_2 培養盤 20 小時。此培養之後，室溫解凍 Bio-Glo Luciferase Assay Reagent（Promega）及加入 75 µl 至 96-孔白分析盤各孔。在 5-10 分鐘內，測量發光。從各樣本讀值減去背景發光且紀錄經調整之相對光單位（RLU）。Δ RLU 代表抗 GITR 抗體之 RLU 減去同型控制組者。

[0580] 符合經活化之 nTreg 及經活化之 CD4+或 CD8+T 效應子細胞（圖 19A）之間的差異表面 GITR 表現，當結合經活化之 nTreg 細胞時，抗 GITR 抗體 Hum231#2w 優先活化 CD16（圖 19B）。

[0581] 評量 GITR 過度表現是否為位於腫瘤微環境內之調控性 T 細胞的特徵，比較健康人類捐贈者血液單離之 T 細胞（圖 19C, a-c, n=3）或從非小細胞肺癌（NSCLC）患者之腫瘤組織（圖 19C, d-f, n=3）上 GITR 表現。減去抗體對免疫群之背景結合，在加入細胞-表面及細胞內抗體之前，以純化之 CD16/32 抗體（10 µg/ml，室溫 20 分鐘）培養所有細胞。接著 FcR-阻擋，以 APC-共軛之抗 GITR 抗體（選殖株 110416，R&D 系統）或同型控制組及

細胞-表面抗體系譜-雞尾酒（CD3-FITC、CD25-PECy7、CD4-BV650 及 CD8a-PE）冰上培養所有樣本 45 分鐘（各 1 μg/ml）、以 FACS 緩衝液（PBS，EDTA 及 0.5% BSA）洗滌三次，接著固定/透化及以太平洋藍-共軛之 FOXP3 培養（固定/透化及培養各 45 分鐘在冰上，1 μg/ml）。之後使用 LSRFortessa 流式細胞儀（BD Biosciences）分析染色之樣本。圖 19C 中之細胞群定義為：Tconv（CD3+、CD4+、CD8a-、CD25 低、FOXP3-）或 Treg（CD3+、CD4+、CD8a-、CD25 高、FOXP3+）。

[0582] 如圖 19C 所證實，GITR 表面表現在單離自 NSCLC 患者腫瘤組織的調控性 T 細胞為最高，來自健康捐贈者之 Treg 或習知 T 細胞則為少或無可偵測量。

6.3.10 促效抗 GITR 抗體對非洲綠猴之 T 細胞的細胞激素產生之效果

[0583] 測試品種交互-反應性，評量 Hum231#2 對於其結合非洲綠猴（AGM）之 GITR。簡言之，解凍及計數 AGM PBMC（Worldwide Primates）。PBMC 再懸浮於細胞培養基（RPMI + 10% FBS）且在 37°C 及 5% CO2 以抗 CD3 抗體（選殖株 SP34.2，BD）或 ConA（Sigma）加 IL-2（20 U/ml）刺激 3 天。活化後，以胺染劑 FITC（Life technologies）室溫染色細胞 15 分鐘。以冷 FACS 緩衝液（1 X PBS + 2% FBS, pH7.2）洗滌細胞且將以冷 FACS 緩衝液稀釋之包含對抗 CD3（APC Cy7, SP34.2）、CD4

（PercP, L200）、CD8（PE Cy7, SK1）及 PD-1（PE, EH12.2H7）之抗體的抗體雞尾酒加入及 4°C 培養 10 分鐘。洗滌細胞及與 2.5 μg 每孔之 Hum231#2 或 IgG1 同型控制組 4°C 培養 10 分鐘。洗滌細胞及之後以與 Alexa647 共軛之二次抗 Fc $F(ab')_2$ 抗體 4°C 染色 10 分鐘。使用 FACSCanto 流式細胞儀（BD Biosciences）獲得之前，洗滌細胞及以 1.6%聚甲醛固定。使用 FACS DIVA 軟體分析 FACS 檔案。

[0584] 如圖 20A 所示，抗 GITR 抗體 Hum231#2 結合活化之 AGM CD4+及 CD8+T 細胞。來自 AGM 未刺激之 T 細胞未表現 GITR 之基準線量且一旦 T 細胞活化，在細胞表面之 GITR 量經上調控。圖 20A 所示之散布圖為使用三個不同 AGM 之 PBMC 的實驗的代表。

[0585] 接著，使用非洲綠猴（AGM）之 PBMC 進行 CD3 次刺激分析以檢驗 Hum231#2w 之促效活性。從健康捐贈者透過聚蔗糖梯度單離人類（Research Blood Components, LLC）或 AGM PBMC（Worldwide Primates）及儲存在液態氮及在實驗日解凍。細胞再懸浮於細胞培養基（RPMI + 10% FBS + 20 U/ml 之 IL-2）且加到 96-孔培養盤，其包含盤鍵結之抗 CD3 抗體（0.8 μg/ml）及各種濃度（2、4、5、6 及 9μg/ml）之盤鍵結抗 GITR 抗體或同型控制組 IgG1 抗體。在 37°C 及 5% CO_2 培養樣本 4 天。活化後，抑制細胞內蛋白質運送，以布雷非德菌素 A（Brefeldin A）（BD Biosciences）依據製造商之指示處

理細胞且在 37°C 及 5% CO_2 培養樣本 6 小時。培養之後，以 FITC 生存力胺染劑（Life technologies）染色細胞來染死細胞。以冷 FACS 緩衝液（1×PBS + 2% FBS, pH7.2）洗滌之後，包含對抗 CD3（APC Cy7, SP34.2）、CD4（PercP Cy5.5, L200）及 CD8a（PE Cy7, SK1）之抗體以冷 FACS 緩衝液稀釋之抗體雞尾酒加到各樣本且 4°C 培養 10 分鐘。固定細胞及以 Cytofix-Cytoperm（BD Biosciences）依據製造商之指示透化來細胞內染色。以對抗 IFNγ（Alexa647, B27）及 TNFα（PE, Mab11, 僅針對人類 PBMC）之抗體染 PBMC 且在室溫培養 10 分鐘。使用 1×Perm- 洗滌緩衝液（BD Biosciences）洗滌樣本且使用使用 FACScanto 流式細胞儀（BD Biosciences）獲得。使用 Flojo 軟體分析流式細胞儀散布圖。

[0586] 如圖 20B 及 20C 所示，以抗 GITR 抗體 Hum231#2w 共刺激誘導 CD8+ AGM T 細胞之 IFNγ 產生。流式細胞儀散布圖及圖形為使用來自 AGM 之 PBMC 的實驗之代表。

6.3.11 重組人類 GITR 配體及擬人化 231-32-15 選殖株同時結合對抗 CD3 刺激之 CD4+T 細胞的效果

[0587] 不會避免 GITR 結合 GITR 配體（GITRL）之促效抗 GITR 抗體造成增強之免疫反應，其特徵在於增強增殖及/或 T 效應子細胞之效應子功能及/或下調控 T 調控性細胞之抑制功能。

[0588] 測試抗 GITR 抗體，單獨或組合重組人類 GITRL，其對 $CD4^+$T 細胞之促效活性。富含 $CD4^+$T 細胞經 1-2μM CFSE 標幟、洗滌之後以盤鍵結之抗 CD3（125ng/ml）、可溶性抗-CD28（125ng/ml）及 10 U IL-2、連同 10μg/ml 嵌合親代 231-32-15 抗體、10μg/ml Hum231#1、10μg/ml Hum231#2、10μg/ml GITRL、10μg/ml 嵌合親代 231-32-15 抗體與 10μg/ml GITRL 之組合、10μg/ml Hum231#1 與 10μg/ml GITRL 之組合或 10μg/ml Hum231#2 與 10μg/ml GITRL 之組合 37°C 刺激 3 至 6 天。之後從盤收集培養上清液及細胞。分別如章節 6.3.1 及 6.3.2 所述檢驗細胞增殖及細胞激素釋放。抗 GITR 抗體及 GITRL 同時結合對 $CD4^+$ T 效應子細胞或 $CD4^+$ T 調控性細胞之效果可如章節 6.3.7 所述進一步測試。此研究可顯示 GITRL 與抗 GITR 抗體（嵌合親代 231-32-15、Hum231#1 及 Hum231#2）之間在增強免疫反應之協同或加成效果。

[0589] 作為使用可溶性重組人類 GITRL 組合本文所述抗 GITR 抗體測試共促效劑活性的替代方案，可能使用被誘導表現 GITRL 之抗原呈現細胞。此經誘導之 APC 可如上所述在有或無抗 GITR 抗體之存在下與 $CD4^+$ T 效應子細胞或 $CD4^+$ T 調控性細胞培養且評估 T 細胞之功能。誘導 GITRL 表現，抗原呈現細胞諸如巨噬細胞或樹狀細胞與 TLR4 配體（例如 LPS）培養 1、2、4、6 或 12 小時，如例如在 Tone M et al.,（2003）PNAS 100：15059–

15064 所述；或與純化自啤酒酵母菌（Saccharomyces cerevisiae）細胞壁的全 β- 聚醣粒子（WGP）培養 6、12、24、48 或 72 小時，如例如在 Tian J et al.,（2012）PLoS One, 7（10）：e46936 所述。

6.3.12 促效抗 GITR 抗體對 T 細胞上 OX40 及 PD-1 表面表現之效果

[0590] 在此實施例中，評量促效抗 GITR 抗體其對 T 細胞上 OX40 及 PD-1 表面表現的影響。透過聚蔗糖梯度從健康捐贈者棕黃層（buffy coat）（Research Blood Components, LLC）單離之 PBMC 儲存在液態氮及在實驗日解凍。細胞再懸浮於細胞培養基（RPMI + 10% FBS + 20 U/ml 之 IL-2）且加到 96-孔培養盤，其包含盤鍵結之各種次優濃度（0、0.7、0.8 及 0.9 μg/ml）的抗 CD3 抗體（選殖株 SP34）及 5 μg/ml 之盤鍵結抗 GITR 抗體 Hum231#2 或同型控制組 IgG1 抗體。在 37°C 及 5% CO_2 培養樣本 4 天。培養之後，以 FITC 生存力胺染劑（Life technologies）染色細胞來染死細胞。以冷 FACS 緩衝液（1×PBS + 2% FBS, pH7.2）洗滌之後，加入抗 OX40 抗體且 4°C 培養 10 分鐘。洗滌細胞及加入抗人類 Fc $F(ab')_2$ Alexa647 且 4°C 培養 10 分鐘。離心及洗滌步驟之後，以冷 FACS 緩衝液稀釋包含對抗 CD3（APC Cy7, SP34.2）、CD4（PercP Cy5.5, L200）、CD8a（PE Cy7, SK1）及 PD-1（PE, EH12.2H7）的抗體之抗體雞尾酒加到

各樣本及 4°C 培養 10 分鐘。在使用 FACScanto 流式細胞儀（BD Biosciences）獲得之前，洗滌樣本及再懸浮於 200 µl 之 1.6%聚甲醛。使用 Flojo 軟體分析 FACS 圖。流式細胞儀散布圖及圖形為使用來自一位捐贈者之 PBMC 的實驗之代表。

[0591] 如圖 21 所示，以抗 GITR 抗體 Hum231#2 共刺激增加人類 CD4+及 CD8+T 細胞上 OX40 及 PD-1 表面表現。

6.4. 實施例 4：擬人化變體之種系

[0592] 此實施例描述種系之產生，擬人化變體。

6.4.1 庫設計

[0593] 以增加之人類種系內容藉由透過簡併性密碼子至重及輕鏈可變區導入定點突變，使用庫方法產生擬人化變體。以 2 至 4 個胺基酸取代 17 個胺基酸位置突變 VH 鏈之可變區，導致 1.3E+06 之最終多樣性 。在 9 個胺基酸位置（每位置 2 至 3 個胺基酸）突變輕鏈之可變區，導致 7.7E+02 之最終多樣性。該庫所含的不同 框架及 CDR 位置顯示於圖 22。使用 IGHV1-2*02 VH 人類種系（圖 22A）及 IGKV4-1*01 VL 人類種系（圖 22B）設計庫。

6.4.2 庫產生

[0594] 將突變之擬人化可變區轉殖到反轉錄病毒表

現載體（pCMA）。這些構築體之後使用 Retrocyte Display® 技術用於轉導 preB 細胞及表現抗體在表面。反轉錄病毒表現載體包含 MSCV 為主之 5′及 3′LTR′、免疫球蛋白恆定區（IGHG1 或 IGKC）（包括膜錨部分（IGHG1））及 CD4 表面標記基因。以 RES（內部核糖體進入位）偶合表面標記及免疫球蛋白。此實施例中之術語"可變區"意指重鏈之 VDJ 重排基因與輕鏈之 VJ 重排基因。

6.4.2.1 擬人化重鏈庫的產生

[0595] 合成之擬人化可變重鏈區（Eurofins MWG GmbH）轉殖到包含免疫球蛋白恆定區（IGHG1）（包括膜錨部分）之反-病毒表現載體。使用 typeIIS 限制酵素 LguI 及 T4-DNA 連接酶在 37°C 一步驟及一管中進行切割及連接 1 小時。合成的擬人化重鏈庫材料（128.7ng）以載體對插入比為 1：3 經框入連接到 pCMA 反轉錄病毒表現載體（1μg）。之後沉澱及濃縮（8.3-倍）連接反應到最終 DNA 濃度為 94ng/μl。

[0596] 全（3×4μl）濃縮之連接反應被電穿孔到 80μl 之 DH10B 細胞（大腸桿菌（E.coli）ElectroMax DH10B 電勝任細胞，Invitrogen，Cat No 12033-015）（1900V/5ms）。1000μl SOC 介質（Invitrogen, Cat No 15544-034）加入與在 37°C 復原轉形的 DH10B 細胞 1 小時。進行 1：1000 稀釋來測定庫複雜性。全轉形反應劃盤在 LB-

agar + 100μg/ml 安比西林（ampicillin）盤及在 37°C 培養過夜。擬人化 VH 鏈庫複雜性確定為 7.3E+07，因此取得全庫多樣性。

[0597] 所有電穿孔細菌從盤刮下且製備 2 甘油存貨在 -80°C 長期儲存。進行大規模 DNA 質體製劑（Macherey & Nagel, NucleoBond Xtra Maxi Plus Kit）。以 HindIII/Eco47III（H/E）進行切割以驗證所選殖插入之擬人化 VH 鏈庫材料之存在與正確尺寸。驗證正確之載體骨架，使用 KpnI/BsrGI（K/B）切割。作為控制組，以 LguI 切割擬人化 VH 鏈庫質體 DNA 來驗證無插入擬人化 VH 鏈之載體量而由分離未切之質體 DNA 測試載體完整性。

[0598] 選取 96 個單一選殖株且寄去定序，使用引子 89-AL（序列：5’ gcctccgcctcctcttcctccatcc 3’；SEQ ID NO：707）測定最終庫多樣性。在品管中無辨識到多餘序列。理論多樣性為 1.3E+06 不同 變體，因此各獨特序列的覆蓋範圍為約 50 倍。35%之庫-選殖株具有所欲突變模式（=2.5E+07）且所有所欲變體存在於該庫中。

6.4.2.2 擬人化輕鏈庫之產生

[0599] 合成之擬人化可變輕鏈區（Eurofins MWG GmbH）轉殖到包含免疫球蛋白恆定區（IGKC）之反轉錄病毒表現載體。如章節 6.4.2.1 所述進行切割及連接。合成的擬人化輕鏈庫材料（227.9ng）以載體對插入比為 1：

10 框入連接到 pCMA 反-病毒表現載體（0.5μg）。之後，沉澱連接反應及 3.6-倍濃縮到最終 DNA 濃度為 52ng/μl。

[0600] 如述於上述章節 6.4.2.1 進行轉形，2×4μl 濃縮之連接反應被電穿孔到 80μl 之 DH10B 細胞（大腸桿菌（E.coli）ElectroMax DH10B 電勝任細胞，Invitrogen，Cat No 12033-015）（1900V/ 5ms）。擬人化 VL 鏈庫之複雜性確定為 4.6E+07，因此取得全庫多樣性。庫質體 DNA 製劑與驗證質體 DNA 如述於章節 6.4.2.1 進行。品管中僅辨識一多餘序列。理論多樣性為 7.7E+02 不同 變體，因此各獨特序列之覆蓋範圍為約 60000 倍。65%之庫-選殖株具有所欲突變模式且所有所欲變體存在於該庫中。

6.4.3 從預選擇之 preB 細胞選殖株恢復種系重及輕鏈

[0601] 如上所述（章節 6.4.2.1 及 6.4.2.2）產生之擬人化庫材料用在親和性成熟 Retrocyte Display®篩選以識別具高種系基因內容及改良之生物及生化特性之抗體。從二 96 孔盤，包含 80 及 96 個預選擇之 preB 細胞選殖株，恢復重及輕鏈。裂解細胞（Phusion Human Specimen Direct PCR Kit, Thermo Scientific / Finnzymes Cat. No. F-150）及直接由 PCR 放大可變區（見表 15）。以特定 5'正向及 3'反項引子進行 PCR（見表 16）。作為 PCR 模板，使用 2μl preB 細胞裂解物。純化放大之可變區（NucleoFast 96 PCR（Macherey - Nagel））且轉殖到包含免疫球蛋白恆定區（IGHG1, IGKC）之 CHO 表現載體

（pPEP）。

[0602]

表15：PCR程序

1. 起始變性	98°C	5min	
2. 變性	98°C	1s	
3. 退火/延長	72°C	15s	34 循環
11. 最後延長	72°C	1min	
12. 冷卻	10°C	維持	
	循環總次數		**35**

[0603]

表16：引子放大重及卡帕（kappa）輕鏈可變區

PCR 正向引子 **(5')**		
名稱	序列	SEQ ID NO:
5' hum231-32-15 Vh	5' tctgctcttctaccatggattggacttggcgcattctgttc 3'	708

LguI (1192-Je)		
5' hum231-32-15 Vk LguI (1193-Je)	5' cttgctcttctatggtgttacagactcaggtgttc 3'	709
PCR 反向引子 **(3')**		
3' H LguI Cg (1060-Je)	5' tacgctcttcaagctgctggagggcacgg 3'	710
3' K LguI Ck (1065-Je)	5' cttgctcttcgctcagcgtcagggtgct 3'	711

[0604] 選殖預選擇之種系重及輕鏈可變區，在一步驟及一管中使用 typeIIS 限制酵素 LguI 及 T4-DNA 連接酶在 37°C 進行切割及連接 1 h 及最後步驟在 80°C10 分鐘，且預選擇之種系之重或輕鏈可變區（~60ng）框內連接至 pPEP 表現載體（50μg）。使用載體對插入比為 1：12。

[0605] 2μl 預選擇之種系之重鏈連接反應及 6μl 預選

擇之種系之卡帕輕鏈連接反應藉熱休克轉形共轉形在化學勝任 DH10B 細胞（30 µl）。加入 1000µl SOC 介質（Invitrogen, Cat No 15544-034）且在 37°C 恢復轉形之 DH10B 細胞 1 小時。最後，加入 1000µl LB-介質 + 安比西林（ampicillin）（最終濃度：100µg/ml）且轉形之大腸桿菌（E. coli）細胞在 37°C 培養過夜 。進行小規模之 DNA 質體製劑（Macherey & Nagel, NucleoSpin 96 Plasmid）及以 HindIII/NotI（VH chains）及 NcoI（VK chains）進行切割驗證所選殖的可變區之存在與正確尺寸。由分離未切之質體 DNA 測試載體完整性。之後使用 DNA 質體製劑轉染 CHO 細胞與使用懸浮陣列技術及由 Octet 在動力學分析測試所表現之抗體。PCR 驗證抗體序列。

6.4.4 種系變體之選擇

[0606] 基於 Octet 測量（Octet RED 96 system；ForteBio™ Inc., Menlo Park, CA）確定之結合動力學選擇數百個種系之抗體。依據儀器說明書配製實驗程序。生物素-GITR 結合鏈親和素生物感測器（SA）且 PBS（pH 7.4）用作為空白控制組。簡言之，在 30°C 電泳緩衝液（PBS, 0.05% Tween, pH7.4）中進行交互作用分析。在使用之前馬上以運行緩衝液預濕感測器尖端 10 分鐘且用於 Octet 之微孔盤每孔以 200 µl 之樣本或緩衝液填充及 800 rpm 攪拌。對於實驗，使用商業上可獲得之預塗佈 SA 管

（tip）。生物素化 GITR 載於在 PBS pH7.4 之 ForteBio SA 纖維 10 分鐘及洗滌 4 分鐘。對於締合相，浸泡配體-塗佈之 SA 管在細胞培養上清液（在測量之前以運行緩衝液 1：10 稀釋）中 5 分鐘。在單獨包含 Octet 緩衝液之孔中測量抗體-抗原複合物之解離 5 分鐘。各次之後，以甘胺酸（10mM, pH 2.0）再生管。以 Octet 評量軟體 v6.3 使用 1：1 結合模式與區性全擬合確定親和性，$K_{開}$及 $K_{關}$。表 17 列出 56 個選擇種系變體之重鏈可變區及輕鏈可變區之構成與其親和性，$K_{開}$及 $K_{關}$值，由 Octet 所測量。

[0607]

表17：種系變體之動力學分析

抗體 ID	重鏈可變區 (SEQ ID NO:)	輕鏈可變區 (SEQ ID NO:)	親和性 (M)	$k_{開}$ (1/Ms)	$K_{關}$ (1/s)
1	H1916A01 (215)	K1916A01 (400)	7.44E-10	4.68E+05	3.48E-04
2	H1916A03 (217)	K1916A03 (401)	4.23E-09	5.53E+05	2.34E-03
4	H1916A05 (219)	K1916A05 (403)	1.43E-09	3.51E+05	5.01E-04
5	H1916A06 (220)	K1916A06 (404)	1.63E-09	5.91E+05	9.66E-04
6	H1916A07 (221)	K1916A07 (405)	2.70E-09	2.14E+05	5.79E-04
9	H1916A10 (224)	K1916A10 (408)	2.68E-09	2.93E+05	7.84E-04
10	H1916A11 (225)	K1916A11 (409)	9.11E-10	6.15E+05	5.60E-04
11	H1916A12 (226)	K1916A12 (410)	2.10E-09	4.03E+05	8.47E-04
15	H1916B05 (230)	K1916B05 (415)	2.22E-09	2.78E+05	6.16E-04
16	H1916B06 (231)	K1916B06 (416)	1.47E-09	3.56E+05	5.23E-04
18	H1916B09 (233)	K1916B09 (419)	3.77E-09	2.19E+05	8.24E-04
20	H1916B12 (236)	K1916B12 (421)	1.35E-09	2.83E+05	3.80E-04
21	H1916C03 (237)	K1916C03 (423)	8.44E-09	3.09E+05	2.61E-03
25	H1916C07 (241)	K1916C07 (427)	1.69E-09	3.74E+05	6.32E-04

29	H1916C11 (245)	K1916C11 (431)	1.06E-09	2.95E+05	3.13E-04
31	H1916D01 (247)	K1916D01 (433)	4.18E-10	5.05E+05	2.11E-04
33	H1916D03 (249)	K1916D03 (435)	9.01E-11	1.12E+07	1.01E-03
34	H1916D04 (250)	K1916D04 (436)	4.58E-10	5.57E+05	2.55E-04
35	H1916D05 (251)	K1916D05 (437)	1.87E-10	1.29E+06	2.40E-04
36	H1916D06 (252)	K1916D06 (438)	4.40E-10	6.38E+05	2.80E-04
37	H1916D07 (253)	K1916D07 (439)	3.17E-11	7.64E+06	2.42E-04
38	H1916D08 (254)	K1916D08 (440)	8.75E-11	8.57E+06	7.50E-04
39	H1916D09 (255)	K1916D09 (441)	2.55E-10	3.91E+06	9.97E-04
42	H1916E01 (259)	K1916E01 (444)	3.77E-10	4.17E+05	1.57E-04
43	H1916E03 (261)	K1916E03 (445)	1.28E-09	3.73E+05	4.77E-04
45	H1916E05 (263)	K1916E05 (447)	5.62E-10	4.55E+05	2.55E-04
46	H1916E06 (264)	K1916E06 (448)	6.19E-10	4.00E+05	2.48E-04
47	H1916E08 (265)	K1916E08 (450)	2.06E-09	3.91E+05	8.04E-04
49	H1916E11 (268)	K1916E11 (452)	2.09E-09	3.38E+05	7.07E-04
50	H1916F03 (270)	K1916F03 (454)	1.01E-09	2.52E+05	2.54E-04
52	H1916F05 (272)	K1916F05 (456)	1.07E-09	3.97E+05	4.26E-04
54	H1916F09 (276)	K1916F09 (458)	1.26E-09	5.48E+05	6.88E-04
55	H1916F10 (277)	K1916F10 (459)	1.27E-09	4.35E+05	5.50E-04
58	H1916G04 (283)	K1916G04 (462)	1.58E-09	2.63E+05	4.15E-04
59	H1916G05 (284)	K1916G05 (463)	1.04E-09	2.99E+05	3.12E-04
61	H1917A02 (287)	K1917A02 (467)	1.83E-09	7.72E+05	1.41E-03
68	H1917B01 (298)	K1917B01 (474)	1.55E-09	2.89E+05	4.47E-04
70	H1917B04 (301)	K1917B04 (476)	2.01E-09	4.37E+05	8.79E-04
71	H1917B07 (304)	K1917B07 (477)	2.41E-10	1.05E+06	2.52E-04
75	H1917C09 (313)	K1917C09 (484)	2.92E-09	3.17E+05	9.25E-04
76	H1917C10 (314)	K1917C10 (485)	2.72E-09	3.86E+05	1.05E-03
78	H1917D01 (316)	K1917D01 (488)	1.00E-09	3.25E+05	3.27E-04
79	H1917D04 (319)	K1917D04 (489)	2.87E-09	4.50E+05	1.29E-03
80	H1917D07 (320)	K1917D07 (490)	6.96E-10	6.52E+05	4.54E-04

85	H1917E02 (327)	K1917E02 (495)	1.28E-09	2.89E+05	3.70E-04
86	H1917E03 (328)	K1917E03 (496)	7.50E-10	5.77E+05	4.32E-04
91	H1917F03 (340)	K1917F03 (501)	3.07E-09	5.20E+05	1.59E-03
92	H1917F05 (342)	K1917F05 (502)	1.01E-09	3.57E+05	3.61E-04
94	H1917G01 (350)	K1917G01 (504)	1.18E-09	3.72E+05	4.40E-04
95	H1917G05 (354)	K1917G05 (505)	2.21E-09	3.05E+05	6.72E-04
96	H1917G06 (355)	K1917G06 (506)	1.09E-09	3.44E+05	3.73E-04
97	H1917G07 (356)	K1917G07 (507)	1.43E-09	5.34E+05	7.61E-04
101	H1917H01 (362)	K1917H01 (511)	3.54E-10	9.36E+05	3.32E-04
102	H1917H02 (363)	K1917H02 (512)	1.97E-09	3.21E+05	6.32E-04
105	H1917H07 (366)	K1917H07 (516)	1.38E-09	3.51E+05	4.86E-04
107	H1917H09 (368)	K1917H09 (518)	2.21E-09	2.98E+05	6.57E-04

[0608] 這些抗體中，依據進一步 Octet 值及其種系同源性，選擇一些作為後續分析。從這些中，如下所述更詳細特徵化抗體之樣本，其在 T 細胞分析中全為促效性（數據未顯示）。圖 23 描述這些所選之種系變體的重及輕鏈可變區之構成。圖 24A、24B 及 24C 描述其他選擇實際或預測之種系變體的重及輕鏈區之構成。

6.4.5 種系變體之動力學分析

[0609] 依照如述於章節 6.2.5.1 之方法，使用懸浮陣列技術確定抗 GITR 種系變體抗體之定量及結合分析。相較於嵌合親代 231-32-15 抗體，種系變體之平均相對親和性示於圖 23。

[0610] 此外，亦依據實施例 6.2.5.2 所述之方法進行使用懸浮陣列技術評估配體阻擋活性。如圖 25A 及 25B 可見，在種系變體抗體選擇存在下，GITRL-PE 結合 GITR

對所測試抗體依循非常類似之模式。

[0611] 如下實施例 5 所述在功能分析中進一步特徵化這些種系變體抗體。

6.5 實施例 5：種系變體之功能活性

6.5.1 種系變體對抗 CD3 刺激之 CD4+T 細胞增殖及細胞激素產生的效果

[0612]為了評估如述於實施例 4 所產生之新種系變體活性，這些變體相較於擬人化抗體 Hum231#1 及 Hum231#2 與嵌合親代 231-32-15 抗體對來自四棕黃層（buffy coat）製劑 BC4、BC9、BC13 及 BC18 之富含 CD4 T 細胞。

[0613] 如以上述於章節 6.3.1 進行次優 CD3 刺激分析，在進行刺激分析後以細胞內細胞激素染色（BC13 及 BC18）、細胞激素釋出（BC4 及 BC9）及 CFSE 稀釋（BC4 及 BC9）測量 5 天。盤鍵結之抗 CD3 及可溶性抗 CD28 抗體與盤鍵結之抗 GITR 抗體、無抗體（CD3 單獨）及同型控制組（抗體 MSC8）使用。抗 GITR 抗體使用濃度為 10μg/ml。對於棕黃層（buffy coat）4 及 9，抗 CD3 抗體使用濃度為 125ng/ml，抗 CD28 抗體濃度為 125ng/ml 及 10U IL-2。對於棕黃層（buffy coat）13，抗 CD3 抗體使用濃度為 500 ng/ml 及抗 CD28 抗體濃度為 100ng/ml。對於棕黃層（buffy coat）18，抗 CD3 抗體使用濃度為 31.25ng/ml 及抗 CD28 抗體濃度為 100ng/ml。

[0614] 對於棕黃層（buffy coat）製劑 BC4 及 BC9，在 5 天培養後自盤中收集上清液及細胞。細胞增殖確定且顯示為百分比 CFSE 低（圖 26A 及 26B）並使用上清液於細胞激素分析（IFNγ 及 IL-10）。圖 27A 及 27B 顯示對 BC4 細胞激素釋出及圖 28A 及 28B 顯示對 BC9 細胞激素釋出。

[0615] 對棕黃層（buffy coat）製劑 BC13 及 BC18，5 天培養之後，添加莫能菌素（monensin）（eBioscience）至所有樣本 6 小時，使得 IFNγ 細胞內保留。樣本之後針對 IFNγ-PE（eBioscience）使用 BD Cytofix/Cytoperm 套組（BD Biosciences）細胞內染色，接著以流式細胞儀在 BD FACSAria I（BD Biosciences）偵測並使用 FlowJo 軟體（Tree Star）分析。種系之變體對來自 BC13 及 BC18 之 IFNγ陽性 CD4T 細胞之百分比的效果結果分別顯示於圖 29A 及 29B。與種系變體、嵌合親代 231-32-15 抗體或擬人化變體 Hum231#1 及 Hum231#2 接觸之後，這些抗 GITR 抗體誘導之 IFNγ陽性 CD4 T-細胞之百分比為可比較。然而，如所預期，捐贈者之間有一些輕微變異。

6.5.2 種系變體對 GITR NF-κB-螢光素酶報告子細胞株之效果

[0616] 在此實施例中，使用章節 6.3.8 所述之 GITR NF-κB-螢光素酶報告子細胞株（Promega）測試如述於實

施例 4 產生之種系變體。

[0617] 依據製造商的指示報告子細胞株（Promega）維持在培養。實驗當天，將細胞在懸浮於分析介質（RPMI + 1% FBS）中。細胞（每孔 100,000 顆細胞）加到 96 孔盤，其包含盤鍵結之抗 CD3 抗體（選殖株 SP34，0.3 μg/ml）及各種濃度（12.5、10、5、2.5、1.25、0.625 及 0 μg/ml）之盤鍵結抗 GITR 抗體。在 37°C 及 5% CO_2 培養報告子細胞 18 小時。培養之後，使用 Bio-Glo（Promega）及 EnVision 多標籤讀取器 2100 偵測螢光素酶表現。

[0618] 在此分析中測試的抗 GITR 抗體為 Hum231#2w 及 20 個種系變體：pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、pab2159、pab2160 及 pab2161。如圖 30A-C 所示，在 GITRNF-κB-螢光素酶報告子分析中，所有種系變體顯示促效活性。

[0619] 亦測試種系變體在無抗 CD3 抗體之存在下之促效活性。在實驗當天，GITRNF-κB-螢光素酶報告子細胞（Promega）再懸浮於分析介質（RPMI + 1% FBS）中。細胞（每孔 100,000 顆細胞）加到 96 孔盤，其包含各種濃度（12.5、10、5、2.5、1.25 及 0.625 μg/ml）之盤鍵結抗 GITR 抗體。在 37°C 及 5% CO_2 培養報告子細胞 6

小時。培養之後，使用 Bio-Glo（Promega）及 EnVision 多標籤讀取器 2100 偵測螢光素酶表現。

[0620] 此分析中測試的抗 GITR 抗體為 m6C8、Hum231#2w 及 20 個種系變體：pab1964、pab1965、pab1966、pab1967、pab1968、pab1969、pab1970、pab1971、pab1972、pab1973、pab1975、pab1976、pab1977、pab1979、pab1980、pab1981、pab1983、pab2159、pab2160 及 pab2161。所有種系變體在無抗 CD3 抗體之存在下誘導報告子細胞株劑量依賴性活化（圖 30D-F）。

6.6 實施例 6：抗 GITR 抗體之表位特徵

[0621]為了特徵化嵌合親代 231-32-15 抗體與擬人化抗 GITR 抗體辨識之在人類 GITR 之表位，如下所述進行進一步研究。

6.6.1 表位競爭 - 細胞結合分析

[0622]為了確認擬人化變體抗體保留親代嵌合 231-32-15 抗體之表位特異性，進行細胞結合分析。收集表現嵌合親代 231-32-15 抗體之 1624-5 前驅-B 細胞且再懸浮 $1x10^6$ 細胞在 200µl FACS 緩衝液加上：i）生物素化 GITR（GITR-bio）（1：1000），與 2µg 嵌合親代 231-32-15 抗體預培養 15 min；ii）GITR-bio（1：1000），與 2µg Hum231#1 預培養 15 min；iii）GITR-bio（1：

1000），與 2μg Hum231#2 預培養 15 min；或 iv）GITR-bio（1：1000）。4°C 培養細胞 20 min 且之後以 4ml FACS 緩衝液洗滌並 300g 4°C 離心 5 min。細胞沉澱再懸浮於 200μl FACS 緩衝液加上鏈親和素-PE（1：1000）且之後如前培養及洗滌。使用 FACS-AriaII（BD Biosciences）細胞之後再懸浮在 200μl FACS 緩衝液用於分析。

[0623] 圖 31 顯示擬人化變體抗體保留嵌合親代 231-32-15 抗體之表位特異性。右手數據圖顯示 GITR-bio 結合表現嵌合親代 231-32-25 抗體之 1624-5 前驅-B 細胞。然而，當 GITR-bio 與嵌合親代 231-32-15、Hum231#1 或 Hum231#2 抗體預培養，損失 GITR-bio 結合 1624-5 細胞（左手數據圖）。重疊 FACS 圖顯示擬人化變體亦顯示彼此及與嵌合親代 231-32-15 抗體非常類似 GITR 結合特性。

6.6.2 表位競爭 – 懸浮陣列技術

[0624] 抗 GITR 抗體（25μl）在分析緩衝液（Roche 11112589001）中稀釋成 2μg/ml 且與偶合抗人類 IgG（$F(ab)_2$-特異性，JIR，105-006-097）之 1500 Luminex® 珠粒（5μl, Luminex Corp, no 5 LC10005-01）在 0.5ml LoBind 管（Eppendorf, 0030108.116）中、振動條件下、黑暗中培養隔夜。之後轉移此混合物到預濕潤之 96-孔過濾盤（Millipore, MABVN1250）。以 200μl/孔 PBS 洗滌盤

二次以移除未結合之抗體。在相同時間，20μg/ml 之相同抗 GITR 抗體、不同抗 GITR 抗體或分析緩衝液與 20μl（1μg/ml）R-PE 經標幟之 GITR 抗原（R&D 系統，二-硫化物-連接同型二聚體；689-GR；內部與 AbDSerotec LYNX Kit 標幟，LNK022RPE）黑暗中 650 rpm 下培養 1h。珠粒混合物與抗原/抗體混合物混合 1：1（自各者 20μl）且在振動條件下（20°C，650rpm）培養額外一小時。直接在測量之前，40μl 之分析緩衝液加到各孔及使用 Luminex® 200 系統（Millipore）且在 48μl 樣本體積中 100 珠粒之讀出進行分析。使用非競爭控制組（100%結合，僅分析緩衝液作為競爭化合物）之 MFI 值確定結合。

[0625] 當使用嵌合親代 231-32-15 抗體作為捕捉抗體時，與二擬人化變體觀察到全結合競爭。當使用抗 GITR 抗體 m6C8 作為捕捉抗體時，與嵌合親代 231-32-15 抗體或二擬人化變體未觀察到結合競爭（數據未顯示）。這些結果顯示 m6C8 及本文所述抗 GITR 抗體辨識人類 GITR 上不同表位。

6.6.3 表位競爭 – 表面電漿共振

[0626] 對於表位分揀（epitope binning），使用表面電漿共振“以串聯方式”（Abdiche YN et al.,（2009）Analytical Biochemistry, 386：172-180）。對於該目的，在 CM5 感應器晶片（GE Healthcare, Series S CM5, BR-1005-30）上使用固定化不同密度之 GITR 抗原（R&D 系

統，二硫化物連接之同型二聚體；689-GR）產生不同晶片表面。流動細胞 2 包含低密度（667 RU）之 GITR 抗原，在流動細胞 3（1595 RU）評估介質密度及在流動細胞 4，達到高密度（4371 RU）。在流動細胞 1，卵白蛋白（1289 RU, Pierce ThermoFisher 77120）經固定化作為參考。依據來自製造商（GE Healthcare）對於胺偶合（以 0.4M EDC 及 0.1M NHS 表面活化，GE Healthcare Amine 偶合套組，BR-1000-50）之標準程序進行固定化。未反應之基團以 1M 乙醇-胺-HCl pH8.5 去活化。之後，濃度為 300 nM（45μg/ml）之抗 GITR 抗體以 5μl/分鐘跑過不同表面 240s。使用這些條件，應已達到 GITR 表面飽合。在 was included before 在添加競爭抗體（300 nM, 5μl/min）之前包含解離時間 60s。使用 10mM 甘胺酸 pH2.0（GE Healthcare, BR-1003-55）以 10μl/分鐘進行晶片表現再生 60s。使用非競爭控制組（100%結合，飽合條件）的反應單元（RU）進行分揀。

[0627] 如圖 32 所示，當嵌合親代 231-32-15 抗體先結合 GITR 時，此抗體無進一步結合發生。然而，當嵌合親代 231-32-15 抗體先結合 GITR 且應用抗體 m6C8 時，此抗體仍能夠結合 GITR。

6.6.4 抗 GITR 抗體之表位繪圖

[0628]為了繪圖本文所述抗 GITR 抗體結合之 GITR 上之表位，使用易錯 PCR（error prone PCR）產生人類

GITR 抗原變體。於細胞庫，表現變體 GITR 蛋白質在細胞表面及篩選這些細胞對於抗 GITR 抗體之結合。作為正控制組，使用多株抗 GITR 抗體確認 GITR 蛋白質之適當摺疊。對於減少或無抗體結合發生之人類 GITR 抗原之變體，進行丙胺酸掃描突變誘發以確定需要用於與本文所述抗 GITR 抗體結合之精確表位殘基。

6.6.4.1 人類 GITR 變體之產生

[0629] 使用易錯 PCR 突變產生人類 GITR 之變體，細胞外功能域中具有隨機突變。對於易錯 PCR（error prone PCR），依據製造商之指示使用 GeneMorphII Random Mutagenesis Kit（Stratagene）。簡言之，使用內部構築體（13ng, 構築體編號 4377 pMA-T-huGITR）作為模板、0.05U/μl Mutazyme II DNA 聚合酶、1x Mutazyme II 反應緩衝液、0.2μM 之各引子（1152- Je（序列 5' gagctcctcgaggccaccatg 3'；SEQ ID NO：712）及 1204-Je（序列 5' cgcggccgcgaattctta 3'；SEQ ID NO：713））及 0.2mM 之各去氧核苷-三磷酸鹽（dATP、dCTP、dGTP 及 dTTP）在體積 50μl 進行 20 個 PCR 循環。以 PCR（Eppendorf, Germany）使下述程式：95°C 達 2 min；20 循環之 95°C 達 30 sec、56°C 達 30 sec、72°C 達 1 min；且最終延長步驟之 72°C 達 10 min 放大樣本。使用 1%瓊脂糖膠膠體純化 PCR 產物，將對應 720bp 預期尺寸之 DNA 帶切下及使用自 Macherey&Nagel 之

NucleoSpin Gel 及 PCR 清除套組依據產品說明進行膠體萃取。由 XhoI / EcoRI 位點使用 T4 DNA 連接酶及比例 1：3（載體：插入）將純化之 DNA 連接到內部表現載體。2 小時後以 65°C 熱變性步驟 10 min 停止連接（25°C）。自連接反應之 DNA 使用酵母菌 t-RNA 經 EtOH 沉澱。使用標準切割及連接技術。連接反應為電穿孔到 DH10B 細胞（大腸桿菌（E.coli）ElectroMax DH10B 電勝任細胞，Invitrogen；1900V/ 5ms）。電穿孔細菌劃盤在 LB-agar + 100µg/ml 安比西林（ampicillin）盤及獲得大約 $1.9x10^8$ 菌落。

[0630] 之後從盤刮下所有電穿孔細菌及用於大規模 DNA 質體製劑（Macherey&Nagel, NucleoBond Xtra Maxi Plus Kit），依據製造商之指示產生 DNA 庫。進行以 XhoI/EcoRI 及 BsrGI/EcoRI 限制酵素切割以品質控管庫。挑出單一選殖株及寄去定序以使用引子 1155-Je（fwd；序列 5' ccttgaacctcctcgttcg 3'；SEQ ID NO：714）確定最終庫多樣性。

6.6.4.2 以人類 GITR 變體產生細胞庫

[0631] 使用標準轉染技術之後轉導以表現人類 GITR 突變體在 1624-5 細胞之表面。對於產生反轉錄病毒粒子，使用 X-tremeGENE 9 DNA 轉染試劑（Roche Diagnostics GmbH, Germany），DNA 庫及表現反轉錄病毒蛋白質 Gag、Pol 及 Env 之載體轉染至轉錄病毒包裝細

胞株（HEK 細胞）。所得之反轉錄病毒粒子累積在反轉錄病毒包裝細胞之細胞培養上清液中。轉染後二天，收集含無細胞-病毒載體粒子之上清液且經 1624-5 細胞之自旋-感染。獲得粗約 4%之轉導效能（%人類 GITR 表現細胞）。於繼續培養至少額外一天，使用嘌黴素（1.5 μg/ml）選擇細胞。未轉導之細胞作為陰性控制組（NC）。抗生素選擇之後，大多數 T 細胞穩定表現人類 GITR 抗原庫在細胞表面。透過 Ficoll 分離步驟移除未存活細胞。

[0632] 使用 FACS 使用多株抗 GITR 抗體選擇表現正確摺疊之人類 GITR 突變體的 T 細胞及後續選擇表現未結合到抗 GITR 嵌合親代 231-32-15 抗體之人類 GITR 變體的個別細胞。簡言之，以 FACS 分析抗體結合細胞及自未結合細胞群藉由預備、高速 FACS（FACSAriaII, BD Biosciences）分離呈現特異性抗體結合之細胞。抗體反應性或非反應性細胞庫在組織培養中再次擴張且，因為穩定表現反轉錄病毒轉導之細胞表現型，抗體-導向之細胞分選及組織培養擴張之循環重複，直到獲得清楚可偵測到之抗 GITR 抗體（嵌合親代 231-32-15）非反應性細胞群。此抗 GITR 抗體（嵌合親代 231-32-15）非反應性細胞群經過最終、單一細胞分選步驟。數天之細胞擴張之後，單一細胞所分選之細胞再次測試對於非結合抗 GITR 嵌合親代 231-32-15 抗體及結合多株抗 GITR 抗體，其在 FACSCalibur（BD Biosciences）使用 96 孔盤分析。

6.6.4.3 表位分析

[0633]為了連接表現型（多株抗 GITR+，嵌合親代 231-32-15-）與基因型，進行單一細胞分選之 huGITR 變體定序。圖 33 顯示從這些變體之序列排列。圖 33 之胺基酸殘基依據人類 GITR（SEQ ID NO：701）之未成熟胺基酸序列編號。定序辨識具有增加之突變或"熱點"（例如 P62 及 G63）之區，提供抗 GITR 嵌合親代 231-32-15 抗體辨認的人類 GITR 表位的指標。

[0634]為了確認涉及結合抗 GITR 抗體之人類 GITR 精確胺基酸，進行熱點胺基酸之丙胺酸取代。下述位置（依據 SEQ ID NO：701 編號）分別突變成丙胺酸：P28A、T29A、G30A、G31A、P32A、T54A、T55A、R56A、C57A、C58A、R59A、D60A、Y61A、P62A、G63A、E64A、E65A、C66A、C67A、S68A、E69A、W70A、D71A、C72A、M73A、C74A、V75A 及 Q76A。使用轉染標準技術之後轉導表現這些人類 GITR 丙胺酸突變體在 1624-5 細胞表面。

[0635] 最終，在流式細胞儀（FACSCalibur；BD Biosciences）中測試表現在 1624-5 細胞之丙胺酸突變體對於抗 GITR 擬人化變體 Hum231#2、三種系變體（pab1967、pab1975 及 pab1979）及參考抗體 m6C8 之結合。簡言之，表現個體人類 GITR 丙胺酸突變體的 1624-5 細胞與 2 μg/ml 之單株抗 GITR 抗體 Hum231#2、三種系變

體（pab1967、pab1975 及 pab1979）或 m6C8 抗體；或與 APC 共軛之多株抗 GITR 抗體（AF689，R&D 系統）及以 100 µl FACS 緩衝液（PBS + 2% FCS）稀釋之 Fc 受體阻擋（1：200；BD Cat no. 553142）4°C 培養 20 分鐘。洗滌之後，若需要細胞與以 100 µl FACS 緩衝液（PBS + 2% FCS）稀釋之二次抗 IgG 抗體 4°C 培養 20 分鐘以偵測（APC 共軛；BD Cat no. 109-136-097）。之後洗滌細胞及使用流式細胞儀（BD Biosciences）獲得。所測試單株抗體之平均螢光強度（MFI）值以多株抗體之 MFI 值除，產生針對個別 GITR 丙胺酸突變體之 MFI 比（單株抗體/多株抗體）。依據對所有突變體之個別 MFI 比計算平均 MFI 比（“AMFI 比”）。圖 34A 為總覽 Hum231#2、三種系變體（pab1967、pab1975 及 pab1979）與參考抗體 m6C8 結合表現人類 GITR 丙胺酸突變體之 1624-5 細胞的表。高於 60%之 AMFI 比的個別 MFI 比被認為顯示類似，正規化後，多株抗體者之結合及在圖 34A 由“+”表示。30%及 60%之間的 AMFI 比之個別 MFI 比在圖 34A 由“+/-”表示。低於 30%之 AMFI 比的個別 MFI 比在圖 34A 由“-”表示。

[0636] 如圖 34A 所示，D60A 突變體與 G63A 突變體，依據 SEQ ID NO：701 編號，特異性中斷或弱化抗 GITR 擬人化變體 Hum231#2 與三種系變體（pab1967、pab1975 及 pab1979）之結合，但非參考抗體 m6C8 者。C58A 突變體中斷所有五抗體之結合及可能為結構突變而

非表位-特異者。C74A 突變體具有弱表現及不能用於結合比較。

[0637] 再者，比較抗 GITR 抗體 231-32-15、Hum231#2 及 m6C8 對於其結合野生型與突變人類 GITR。簡言之，野生型人類 GITR 及二 GITR 丙胺酸突變體（D60A 突變體與 G63A 突變體，依據 SEQ ID NO：701 編號）如上所述表現在 1624-5 細胞之表面及如上所述在流式細胞儀分析中測試，其中細胞先使用 2 μg/ml 之單株抗體 231-32-15、Hum231#2 及 m6C8 或 APC 共軛之多株抗體染色，且之後如需要用於偵測使用二次抗 IgG 抗體染色（APC 共軛；1：1000；BD Cat No. 109-136-097）。計算所有平均螢光強度（MFI）值作為二測量的平均。對特別細胞類型所測試之單株抗體的 MFI 值除以對相同細胞類型多株抗體之 MFI 值，產生總數 9 個 MFI 比（單株抗體/多株抗體）：MFI 比 $_{231\text{-}32\text{-}15,\ WT}$、MFI 比 $_{Hum231\#2,\ WT}$、MFI 比 $_{m6C8,\ WT}$、MFI 比 $_{231\text{-}32\text{-}15,\ D60A}$、MFI 比 $_{Hum231\#2,\ D60A}$、MFI 比 $_{m6C8,\ D60A}$、MFI 比 $_{231\text{-}32\text{-}15,\ G63A}$、MFI 比 $_{Hum231\#2,\ G63A}$ 及 MFI 比 $_{m6C8,\ G63A}$。計算相對於野生型 GITR，抗體對 GITR 丙胺酸突變體結合之百分比，由對 GITR 丙胺酸突變體特別之 MFI 比除以對野生型對應之 MFI 比（例如以 MFI 比 $_{Hum231\#2,\ WT}$ 除 MFI 比 $_{Hum231\#2,\ D60A}$）。結合減少之百分比由計算例如 100%*（1-（MFI 比 $_{Hum231\#2,\ D60A}$/MFI 比 $_{Hum231\#2,\ WT}$））確定。

[0638] 如圖 34B 所示，D60A 突變體與 G63A 突變體

特異性中斷或弱化 231-32-15 及 Hum231#2 之結合，但非 m6C8 者。各散佈圖中，圖 34B 所示之百分比為 GITR 陽性細胞之百分比。當使用表現 GITR D60A 之細胞測試時，分別對 231-32-15 及 Hum231#2 降低抗體結合 82%及 88%，相較於對 m6C8 為 10%減少。相同地，當使用表現 GITR G63A 之細胞測試時，231-32-15 及 Hum231#2 之結合分別降低 37%及 59%，反之 m6C8 之結合增加 62%。

[0639] 對於抗 GITR 抗體結合特徵之進一步證據，比較抗體對馬來猴 GITR 之結合。馬來猴 GITR 未成熟蛋白質包括 SEQ ID NO：704 之胺基酸序列。為了增加蛋白質表現，馬來猴 GITR 訊號胜肽之第一殘基被甲硫胺酸取代，產生 V1M 馬來猴 GITR。之後產生突變體馬來猴 GITR V1M/Q62P/S63G，其中依據 SEQ ID NO：704 編號，胺基酸殘基在位置 62 及 63（GlnSer）被人類 GITR（ProGly）對應殘基取代。圖 35A 為人類 GITR、V1M 馬來猴 GITR 及 V1M/Q62P/S63G 馬來猴 GITR 之間序列排列。圖 35A 所示之三蛋白質如上所述表現在 1624-5 細胞之表面且如上所述以流式細胞儀分析測試，其中細胞先使用 2 μg/ml 之單株抗體 231-32-15、Hum231#2 及 m6C8 或 APC 共軛之多株抗體染色，之後使用二次抗 IgG 抗體（APC 共軛；1：1000；BD Cat no. 109-136-097）染色。

[0640] 如圖 35B 所示，抗 GITR 抗體 231-32-15 及 Hum231#2 顯示僅結合表現 V1M/Q62P/S63G 馬來猴 GITR 之細胞，但無表現 V1M 馬來猴 GITR 之細胞。

6.7 實施例 7：以促效抗 GITR 抗體接著 T 細胞注入活體外 T 細胞治療

[0641] 在注入個體，例如具有癌症之人類個體之前，表現 GITR 之 T 細胞，顯示活化之狀態，若與 GITR 促效抗體，例如 Hum231#1、Hum231#2、Hum231#2w 或另一本文所述 GITR 促效抗體培養，可進一步活化以殺死標的細胞，諸如腫瘤細胞。

[0642] 以標準技術，例如 FACS 分析評估單離自個體，例如人類個體之 T 細胞上 GITR 表現量。T 細胞來源為例如周邊血、排出腫瘤位置之淋巴結的生物檢體/手術樣本或其中 T 細胞可已滲透之腫瘤本身的生物檢體/手術樣本。由標準技術 T 細胞經單離，例如從總 PBMC、淋巴組織或腫瘤組織。若觀察到 GITR 表現在 T 細胞表面，細胞可與 GITR 促效抗體，例如 Hum231#1、Hum231#2、Hum231#2w 或另一本文所述 GITR 促效劑抗體培養，其濃度範圍為例如 1 μg/ml 至 1 mg/ml，達例如 30 分鐘、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、36 小時、48 小時或 72 小時，接著例如靜脈內注入 T 細胞至個體。

[0643] 若未觀察到 GITR 表現在單離自個體的 T 細胞，其表現可為共培養 T 細胞與 TCR 複合物刺激劑，諸如例如植物凝集素（PHA）及/或佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯（PMA）或 TCR 複合物刺激抗體，諸如抗 CD3 抗體與抗

CD28 抗體（濃度範圍例如 1 μg/ml 至 1 mg/ml，達例如 30 分鐘、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、36 小時、48 小時,或 72 小時）而誘導。或者，可較佳先培養 T 細胞與抗 CD3 抗體單獨，接著添加促效 GITR 抗體 30 分鐘、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、36 小時、48 小時或 72 小時之後。亦可希望在抗原呈現細胞存在下以腫瘤抗原，例如呈胜肽或蛋白質形式刺激 T 細胞，以活化及擴張腫瘤-特異性 T 細胞。在抗原刺激之後，T 細胞可與 GITR 促效抗體培養以在注入之前增強其活化狀態。

[0644] T 細胞可在一段期間例如 30 分鐘、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、6 小時、12 小時或 24 小時注入至個體，及可注入至個體一、二、三、四或更多次，例如 1、2、3 或 4 週或 1、2、3、4、5 或 6 個月分開。所注入 T 細胞之數量可由標準實驗方法確定及可包括例如 1×10^6 細胞、1×10^7 細胞、1×10^8 細胞、1×10^9 細胞或更多。

[0645] 在一些具體實施例中，在以 GITR 促效抗體治×療之前、期間或之後，T 細胞可與劑諸如促分裂原（例如 PHA）或細胞激素（例如 IL-2）接觸以非特異性擴張 T 細胞群。

[0646] 在一些具體實施例中，T 細胞可與除了 GITR 促效抗體之外另一促效劑，例如 OX40 促效抗體接觸。

[0647] 本發明不由本文所述之特定具體實施例限制範圍。確實，除所描述者以外，從上述描述及伴隨之圖

式，發明之各種修飾對於發明所屬技術領域中具有通常知識者而言將為顯而易見。此修飾意於落入隨附之申請專利範圍之範疇中。

[0648] 本文引用之所有參考文獻（例如刊物或專利案或專利申請案）其整體以引用方式併入本文且為了所有目的，就相同程度，如同特定及個別指出的各個別文獻（例如刊物或專利案或專利申請案）為了所有目的其整體以引用方式併入本文。其他具體實施例落於下述申請專利範圍中。

序列表

<110> 美商艾吉納斯公司 (Agenus Inc.)
紀念斯隆凱特琳癌症中心 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)
盧德威格癌症研究協會 (Ludwig Institute for Cancer Research Ltd.)

<120> 抗糖皮質素誘導性 TNFR 家族相關性受體（GITR）抗體類及使用彼等之方法

<140> TW 109136463
<141> 2015-05-28

<150> US 62/004,071
<151> 2014-05-28

<150> US 62/161,250
<151> 2015-05-13

<160> 1118

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1 資料庫一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 可為天冬胺酸、麩胺酸、甘胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 可為丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、
苯丙胺酸、甲硫胺酸、或酪胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 可為酪胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、絲胺酸、
蘇胺酸、半胱胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、或組胺酸

<400> 1

Xaa Tyr Xaa Met Xaa
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2 資料庫一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 可為纈胺酸、丙胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、
苯丙胺酸、甲硫胺酸、或蘇胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 可為精胺酸、離胺酸、組胺酸、麩醯胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 可為蘇胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、絲胺酸、
半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸、纈胺酸、異白胺酸或脯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 可為酪胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、絲胺酸、
蘇胺酸、半胱胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、組胺酸或
丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> 可為天冬胺酸、麩胺酸、甘胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> 可為纈胺酸、丙胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、
苯丙胺酸、甲硫胺酸、蘇胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 可為蘇胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、絲胺酸、
半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸、纈胺酸、異白胺酸、脯胺酸、或
丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> 可為天冬醯胺，甘胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、
半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 可為離胺酸、精胺酸、組胺酸、麩醯胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> 可為天冬胺酸、麩胺酸、甘胺酸或丙胺酸

<400> 2

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Ser Gly Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Gln Lys Phe Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR3 資料庫一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> 可為苯丙胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、
脯胺酸、甲硫胺酸、酪胺酸、色胺酸、組胺酸或絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> 可為丙胺酸或天冬胺酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> 可為酪胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、組胺酸、或纈胺酸

<400> 3

Ser Gly Thr Val Arg Gly Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR1 資料庫一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 可為白胺酸、丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸或甲硫胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> 可為白胺酸、丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、或絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> 可為天冬醯胺，甘胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> 可為絲胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 可為甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> 可為天冬醯胺，甘胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、

半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> 可為麩醯胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，絲胺酸、蘇胺酸、
半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> 可為天冬醯胺，甘胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、
半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> 可為蘇胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、絲胺酸、
半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸、纈胺酸、異白胺酸或丙胺酸

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Tyr Leu
1 5 10 15

Xaa

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR2 資料庫一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 可為色胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、絲胺酸、
蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、苯丙胺酸、組胺酸、或
丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 可為麩胺酸、天冬胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> 可為絲胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、蘇胺酸、

半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸或丙胺酸

<400> 5

Xaa Ala Ser Thr Arg Xaa Xaa
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3 資料庫一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> 可為天冬醯胺，甘胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、
半胱胺酸、色胺酸、或酪胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 可為天冬胺酸、麩胺酸、或酪胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 可為絲胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、蘇胺酸、
半胱胺酸、色胺酸、酪胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 可為酪胺酸、甘胺酸、天冬醯胺，麩醯胺酸、絲胺酸、
蘇胺酸、半胱胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、組胺酸、
白胺酸、或丙胺酸

<400> 6

Gln Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Thr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1 資料庫一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 可為天冬胺酸、麩胺酸、或甘胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 可為丙胺酸或纈胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 可為酪胺酸或組胺酸

<400> 7

Xaa Tyr Xaa Met Xaa
1 5

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2 資料庫一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 可為纈胺酸或白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 可為精胺酸、離胺酸、或麩醯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 可為酪胺酸或苯丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> 可為天冬胺酸、麩胺酸、或甘胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> 可為纈胺酸或白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 可為蘇胺酸或絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 可為離胺酸、精胺酸、或麩醯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> 可為天冬胺酸、麩胺酸、或甘胺酸

<400> 8

Xaa Ile Xaa Thr Xaa Ser Gly Xaa Xaa Xaa Tyr Asn Gln Lys Phe Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR3 資料庫一致

<400> 9

Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr
1 5

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR1 資料庫一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 可為甘胺酸或絲胺酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> 可為蘇胺酸或絲胺酸

<400> 10

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Xaa Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Xaa

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR2 資料庫一致

<400> 11

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3 資料庫一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 可為天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 可為酪胺酸、苯丙胺酸或絲胺酸

<400> 12

Gln Asn Xaa Tyr Ser Xaa Pro Tyr Thr
1 5

<210> 13
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1

<400> 13

Asp Tyr Ala Met Tyr
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 14

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR3

<400> 15

Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr
1 5

<210> 16
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR1

<400> 16

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR2

<400> 17

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3

<400> 18

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR1

<400> 19

Gly Tyr Ala Met Tyr
1 5

<210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 來自 GL 變體之 HCDR1

<400> 20

Gly Tyr Ala Met His
1 5

<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR1

<400> 21

Asp Tyr Ala Met Tyr
1 5

<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR1

<400> 22

Glu Tyr Ala Met His
1 5

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR1

<400> 23

Glu Tyr Ala Met Tyr
1 5

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR2

<400> 24

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 25
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR2

<400> 25

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR2

<400> 26

Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 來自 GL 變體之 HCDR2

<400> 27

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR2

<400> 28

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 29
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR2

<400> 29

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR2

<400> 30

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR2

<400> 31

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 32
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR2

<400> 32

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR2

<400> 33

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR3

<400> 34

Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr
1 5

<210> 35
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 HCDR1

<400> 35

Asp Tyr Val Met Tyr
1 5

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6xHis 標籤

<400> 36

His His His His His His
1 5

<210> 37
<211> 28
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> hum231-32-15VH

<400> 37

Ala Gly Asp Tyr Ala Met Tyr Leu Ile Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Ala Lys
20 25

<210> 38
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ML38 之設計

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 可為 Ala 或 Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> 可為 Gly 或 Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 可為 Asp、Glu 或 Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 可為 Ala 或 Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> 可為 Tyr 或 His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> 可為 Leu 或 Met

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> 可為 Ile 或 Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 可為 Val 或 Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> 可為 Arg、Lys 或 Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> 可為 Tyr 或 Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> 可為 Asp、Glu 或 Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> 可為 Val 或 Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> 可為 Thr 或 Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> 可為 Lys、Arg 或 Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> 可為 Asp、Glu 或 Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> 可為 Ala 或 Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> 可為 Lys 或 Thr

<400> 38

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Met Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Thr Xaa Ser Gly
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Tyr Asn Gln Lys Phe Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 39
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D03

<400> 39

Ala Ala Gly Tyr Ala Met Tyr Met Ile Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Val Thr
20 25

<210> 40
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D05

<400> 40

Ala Gly Gly Tyr Ala Met Tyr Met Ile Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly
1 5 10 15

Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Gly Val Thr
20 25

<210> 41
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D07

<400> 41

Thr Gly Glu Tyr Ala Met Tyr Met Ile Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly
1 5 10 15

Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Val Thr
20 25

<210> 42
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D08

<400> 42

Thr Gly Gly Tyr Ala Met Tyr Leu Ile Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Gly Val Lys
20 25

<210> 43
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D09

<400> 43

Ala Gly Gly Tyr Ala Met His Leu Met Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Glu Ala Thr
20 25

<210> 44
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> E01

<400> 44

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

1 5 10 15

Asp Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Asp Val Thr
20 25

<210> 45
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> F09

<400> 45

Ala Ala Glu Tyr Ala Met His Leu Met Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Ala Thr
20 25

<210> 46
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> F10

<400> 46

Thr Ala Asp Tyr Ala Met Tyr Leu Ile Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Val Thr
20 25

<210> 47
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G01

<400> 47

Thr Gly Asp Tyr Ala Met Tyr Met Met Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Gly Val Thr
20 25

<210> 48
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G05

<400> 48

Ala Ala Glu Tyr Ala Met Tyr Leu Met Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Asp Val Lys
20 25

<210> 49
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> B07

<400> 49

Ala Ala Gly Tyr Ala Met Tyr Met Met Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Gly Ala Thr
20 25

<210> 50
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C03

<400> 50

Thr Gly Asp Tyr Ala Met Tyr Met Ile Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Ala Thr
20 25

<210> 51
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> F07

<400> 51

Thr Gly Asp Tyr Ala Met Tyr Leu Ile Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly
1 5 10 15

Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Glu Val Ala
20 25

<210> 52
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D11

<400> 52

Thr Ala Glu Tyr Ala Met Tyr Met Ile Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Glu Val Lys
20 25

<210> 53
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 變體 F08

<400> 53

Ala Ala Glu Tyr Ala Met His Leu Met Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Glu Val Thr
20 25

<210> 54
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hum231-32-15VK

<400> 54

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln
20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 55
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ML39 之設計

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Gly 或 Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Thr 或 Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Gln 或 His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Leu 或 Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Ser 或 Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Leu 或 Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> His 或 Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (36)..(36)
<223> Asp 或 Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Tyr、Phe 或 Ser

<400> 55

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Xaa Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Xaa Trp Xaa Gln Xaa Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Xaa Gly Xaa Gln
20 25 30

Xaa Gln Asn Xaa Tyr Ser Xaa Pro Tyr Thr
35 40

<210> 56
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D03

<400> 56

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ser Trp His Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Val Gln
20 25 30

His Gln Asn Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 57
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D05

<400> 57

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp His Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Val Gln
20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 58
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D07

<400> 58

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Leu Gln
20 25 30

His Gln Asn Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 59
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D08

<400> 59

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln
20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 60
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D09

<400> 60

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Val Gln
20 25 30

His Gln Asn Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
35 40

<210> 61
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> E01

<400> 61

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ser Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln
20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 62
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> F09

<400> 62

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Val Gln
20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
35 40

<210> 63
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> F10

<400> 63

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ser Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Val Gln
20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
35 40

<210> 64
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G05

<400> 64

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ser Trp His Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Val Gln
20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 65
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> n/a

<400> 65

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Val Gln
20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 66
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> G09

<400> 66

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ser Trp His Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Val Gln
20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 67
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C11

<400> 67

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ser Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln
20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 68
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> F02

<400> 68

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Leu Gln
20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 69
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> F03

<400> 69

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Met Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln
20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 70
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D07

<400> 70

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Leu Gln
20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
35 40

<210> 71
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 變體 F05

<400> 71

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln
20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
35 40

<210> 72
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 表位

<400> 72

Asp Tyr Pro Gly
1

<210> 73

<400> 73
000

<210> 74

<400> 74
000

<210> 75

<400> 75
000

<210> 76

<400> 76
000

<210> 77

<400> 77
000

<210> 78

<400> 78
000

<210> 79

<400> 79
000

<210> 80

<400> 80
000

<210> 81

<400> 81
000

<210> 82

<400> 82
000

<210> 83

<400> 83
000

<210> 84

<400> 84
000

<210> 85

<400> 85
000

<210> 86

<400> 86
000

<210> 87

<400> 87
000

<210> 88

<400> 88
000

<210> 89

<400> 89
000

<210> 90

<400> 90
000

<210> 91

<400> 91
000

<210> 92

<400> 92
000

<210> 93

<400> 93
000

<210> 94

<400> 94
000

<210> 95

<400> 95
000

<210> 96

<400> 96
000

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100

<400> 100
000

<210> 101
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 LCDR1

<400> 101

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ser

<210> 102
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 LCDR1

<400> 102

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 LCDR1

<400> 103

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 來自 GL 變體之 LCDR1

<400> 104

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ser

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 LCDR2

<400> 105

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 LCDR3

<400> 106

Gln Asn Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 LCDR3

<400> 107

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 108

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 LCDR3

<400> 108

Gln Asn Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自 GL 變體之 LCDR3

<400> 109

Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 110

<400> 110
000

<210> 111

<400> 111
000

<210> 112

<400> 112
000

<210> 113

<400> 113
000

<210> 114
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 114

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 115
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 115

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1

<400> 116

Gly Tyr Val Met Tyr
1 5

<210> 117
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1

<400> 117

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 118
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1

<400> 118

Glu Tyr Val Met His
1 5

<210> 119
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1

<400> 119

Gly Tyr Val Met His
1 5

<210> 120
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 120

Ile Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 121
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 121

Leu Ile Gln Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 122

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 123

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 124
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 124

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 125
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 125

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 126
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 126

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 127
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 127

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 128
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 128

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 129
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 129

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 130

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 131
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 131

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 132
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 132

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 133

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 134

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Glu

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 135

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 136

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 137

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 138
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 138

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 139
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 139

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 140
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 140

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 141
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 141

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Glu

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 142

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 143
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 143

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 144
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 144

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 145
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 145

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 146
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 146

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 147
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 147

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 148
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 148

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 149
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 149

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Glu

<210> 150
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 150

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 151
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 151

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 152
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 152

Val Ile Lys Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 153
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 153

Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 154
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 154

Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 155

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 155

Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 156
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 156

Val Ile Gln Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 157
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 157

Val Ile Gln Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 158
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 158

Val Ile Gln Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 159
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 159

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 160

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 161
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 161

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 162

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 163

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 164
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 164

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 165

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 166

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 167
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 167

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 168
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 168

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 169

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 170
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR2

<400> 170

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 171

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 172

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 173

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 174

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 175
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 175

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 176

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 177

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 178

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 179
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 179

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 180
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 180

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 181
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 181

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 182
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 182

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 183

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 184

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 185
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 185

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 186
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 186

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 187
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 187

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 188
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 188

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 189
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR3

<400> 189

Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Asp
1 5

<210> 190

<400> 190
000

<210> 191
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3

<400> 191

Gln Asn Asp His Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3

<400> 192

Gln Asn Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 193
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3

<400> 193

Gln Asn Glu Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 194
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 194

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 195

<400> 195
000

<210> 196

<400> 196
000

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200

<400> 200
000

<210> 201
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 201

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

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

Ala Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Asp Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 202
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 202

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

Glu Lys Val Ile Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 203
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 擬人化 VH 一致序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> 可為天冬胺酸、麩胺酸、或甘胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> 可為丙胺酸或纈胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)
<223> 可為酪胺酸或組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (50)..(50)
<223> 可為纈胺酸或白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (52)..(52)
<223> 可為精胺酸、離胺酸、或麩醯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (54)..(54)
<223> 可為酪胺酸或苯丙胺酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (57)..(57)
<223> 可為天冬胺酸、麩胺酸、或甘胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (58)..(58)
<223> 可為纈胺酸或白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (59)..(59)
<223> 可為蘇胺酸或絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (65)..(65)
<223> 可為離胺酸、精胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (66)..(66)
<223> 可為天冬胺酸、麩胺酸、或甘胺酸

<400> 203

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

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

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

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

Xaa Xaa Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 204
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 擬人化 VK A1 一致 seq

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> 可為白胺酸或纈胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> 可為白胺酸、異白胺酸、絲胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> 可為天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> 可為絲胺酸、蘇胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> 可為天冬醯胺或麩醯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (37)..(37)
<223> 可為天冬醯胺或麩醯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 可為蘇胺酸、絲胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (56)..(56)
<223> 可為色胺酸、酪胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (61)..(61)
<223> 可為麩胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (62)..(62)
<223> 可為絲胺酸、蘇胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (96)..(96)
<223> 可為天冬醯胺或麩醯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (99)..(99)
<223> 可為絲胺酸、蘇胺酸、或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (100)..(100)
<223> 可為酪胺酸、苯丙胺酸、白胺酸、或丙胺酸

<400> 204

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

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Gly Xaa Gln Lys Xaa Tyr Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Xaa Ala Ser Thr Arg Xaa Xaa Gly Ile
50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Xaa
85 90 95

Asp Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 205
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 擬人化 VK A2 一致 seq

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> 可為甘胺酸或絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 可為蘇胺酸或絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (97)..(97)
<223> 可為天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (100)..(100)
<223> 可為酪胺酸、苯丙胺酸、或絲胺酸

<400> 205

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Xaa Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Xaa Tyr Ser Xaa Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 206
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 擬人化版本 VH

<400> 206

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

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

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

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

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 擬人化版本 VK A1

<400> 207

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

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 208
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 擬人化版本 VK A2

<400> 208

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 209
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 擬人化版本 VH A

<400> 209
atggattgga cctggcggat cctgttcctg gtggccgctg ctacaggcgc ccattctcag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaaccag gcgccagcgt gaaggtgtcc 120

tgcaagggca gcggctacac attcaccgac tacgccatgt actgggtgcg acaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat cggcgtgatc agaacctaca gcggcgacgt gacctacaac 240

cagaagttca aggacagagc caccatgacc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacatg 300

gaactgagca gactgagaag cgacgacacc gccgtgtact actgcgccaa gtctggcaca 360

gtgcggggct tcgcttactg gggccagggc acactcgtga ccgtgtcgag c 411

<210> 210
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 擬人化版本 VK A1

<400> 210
atggaaaccc ctgcccagct gctgttcctg ctgctgctgt ggctgcctga caccaccggc 60

gacatcgtga tgacccagag ccctcctacc ctgagcctga gccctggcga gagagtgacc 120

ctgagctgca agagcagcca gagcctgctg aacagcggca accagaagaa ctacctgacc 180

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc cagcacaaga 240

gagagcggca tccccgccag attcagcgga tctggcagcg gcaccgactt caccctgacc 300

atctctagcc tgcagcccga ggacttcgcc gtgtaccact gccagaacga ctacagctac 360

ccctacacct tcggccaggg caccaagctg gaaatcaag 399

<210> 211
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 擬人化版本 VK A2

<400> 211
atggtgctgc agacccaggt gttcatcagc ctgctgctgt ggatcagcgg cgcctacggc 60

gacatcgtga tgacccagag ccctgacagc ctggccgtgt ctctgggcga gagagccacc 120

atcaactgca agagcagcca gagcctgctg aacagcggca accagaagaa ctacctgacc 180

tggtatcagc agaagcccgg ccagcccccc aagctgctga tctactgggc cagcaccaga 240

gaaagcggcg tgcccgacag attcagcggc agcggctctg gaaccgactt caccctgacc 300

atcagctccc tgcaggccga ggatgtggcc gtgtaccact gccagaacga ctacagctac 360

ccctacacct tcggccaggg caccaagctg gaaatcaag 399

<210> 212

<400> 212
000

<210> 213

<400> 213
000

<210> 214

<400> 214
000

<210> 215
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之 VH 區

<400> 215

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 216
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之 VH 區

<400> 216

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 217
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體 2

<400> 217

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 218
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體 3

<400> 218

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 219
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 4

<400> 219

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

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

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

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

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

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

85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 220
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體5

<400> 220

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 221
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 6

<400> 221

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 222
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 7

<400> 222

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

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

20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 223
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體8

<400> 223

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 224
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 9

<400> 224

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 225
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體10

<400> 225

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 226
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體11

<400> 226

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 227
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體12

<400> 227

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 228
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 13

<400> 228

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 229
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 14

<400> 229

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 230
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 15

<400> 230

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

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

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

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

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 231
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體16

<400> 231

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 232
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 17

<400> 232

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 233
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 18

<400> 233

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 234
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VH抗體19

<400> 234

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 235
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 235

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

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

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 236
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 20

<400> 236

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 237
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 21

<400> 237

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 238
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 22

<400> 238

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 239
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 23

<400> 239

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 240
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體24

<400> 240

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 241
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 25

<400> 241

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 242
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 26

<400> 242

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 243
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 27

<400> 243

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 244
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 28

<400> 244

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 245
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 29

<400> 245

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 246
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 30

<400> 246

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 247
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 31

<400> 247

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Ile
100 105 110

Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 248
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 32

<400> 248

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 249
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體33

<400> 249

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 250
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 34

<400> 250

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 251
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 35

<400> 251

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 252
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 36

<400> 252

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 253
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體37

<400> 253

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 254
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 38

<400> 254

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 255
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體39

<400> 255

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Ile Thr Val Ser Ser
115

<210> 256
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體40

<400> 256

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 257
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 257

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 258
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體41

<400> 258

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 259

<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 42

<400> 259

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 260
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 260

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 261
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體43

<400> 261

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

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

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 262
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 44

<400> 262

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 263
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 45

<400> 263

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Phe Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 264
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 46

<400> 264

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 265
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 47

<400> 265

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 266
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 266

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 267
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 48

<400> 267

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 268
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 49

<400> 268

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 269
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 269

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 270
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 50

<400> 270

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 271
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體51

<400> 271

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 272
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 52

<400> 272

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 273
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 53

<400> 273

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 274
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 274

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 275
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 275

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 276
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 54

<400> 276

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 277
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 55

<400> 277

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

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

20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 278
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 278

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 279
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 279

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 280
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體56

<400> 280

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 281
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體57

<400> 281

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 282
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 282

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 283
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 58

<400> 283

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 284
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 59

<400> 284

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 285
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 60

<400> 285

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 286
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 286

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 287
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體61

<400> 287

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 288
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體62

<400> 288

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 289
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VH

<400> 289

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 290
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體63

<400> 290

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

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

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

35 40 45

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 291
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體64

<400> 291

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 292
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 292

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 293
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 293

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 294
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 294

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 295
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 295

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 296
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 66

<400> 296

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 297
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體67

<400> 297

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 298
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體68

<400> 298

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 299
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體69

<400> 299

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 300
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 300

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 301
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 70

<400> 301

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 302
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 302

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 303
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 303

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 304
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體71

<400> 304

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 305
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 72

<400> 305

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 306
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 73

<400> 306

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 307
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 307

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 308
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 74

<400> 308

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 309
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 309

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 310
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 310

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 311
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 311

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

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

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

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

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 312
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 312

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 313
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體75

<400> 313

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 314

<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體76

<400> 314

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

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

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

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

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 315
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體77

<400> 315

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

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

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

Gly Leu Ile Gln Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 316
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體78

<400> 316

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

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

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

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

Arg Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 317
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 317

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 318
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 318

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 319
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 79

<400> 319

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

1 5 10 15

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 320
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體80

<400> 320

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 321
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 321

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 322
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 81

<400> 322

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 323
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 82

<400> 323

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 324
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 83

<400> 324

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 325
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體84

<400> 325

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 326
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 326

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 327
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 85

<400> 327

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 328
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 86

<400> 328

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 329
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 329

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 330
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 330

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 331
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 331

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 332
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 332

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

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

20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Phe Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 333
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 87

<400> 333

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 334
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 334

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 335
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 335

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 336
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體88

<400> 336

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 337
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 337

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 338
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體89

<400> 338

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 339
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體90

<400> 339

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

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

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

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

Lys Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 340
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體91

<400> 340

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 341
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 341

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 342
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體92

<400> 342

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 343
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體93

<400> 343

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 344
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VH

<400> 344

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 345
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> pab1979, VH; pab1980, VH; pab1981, VH

<400> 345

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

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
```

35 40 45

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 346
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 346

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

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

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

Gly Leu Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Asn Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 347
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 347

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 348
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 348

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 349
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 349

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 350
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體94

<400> 350

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Phe Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 351
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 351

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

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

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

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

Lys Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 352
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 352

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 353
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 353

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 354
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 95

<400> 354

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Phe Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 355
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體96

<400> 355

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 356
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 97

<400> 356

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 357
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 357

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 358
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體98

<400> 358

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 359
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 99

<400> 359

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 360
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 100

<400> 360

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 361
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 361

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 362
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體101

<400> 362

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 363
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體102

<400> 363

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 364
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 103

<400> 364

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 365
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體104

<400> 365

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 366
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH抗體105

<400> 366

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 367
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 106

<400> 367

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 368
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH 抗體 107

<400> 368

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 369

<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 369

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 370
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 370

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 371
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 371

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 372
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 372

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 373
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 373

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 374
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 374

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Lys Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 375
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 375

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 376
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 376

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 377
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 377

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 378
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 378

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Lys Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 379
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 379

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 380
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 380

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 381
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 381

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Gln Thr Phe Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 382
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 382

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Lys Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 383
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 383

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 384
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 384

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 385
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 385

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Ile Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 386
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 386

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 387
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 387

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 388
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 388

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asn Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 389
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH

<400> 389

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 390

<400> 390
000

<210> 391

<400> 391
000

<210> 392

<400> 392
000

<210> 393

<400> 393
000

<210> 394

<400> 394
000

<210> 395

<400> 395
000

<210> 396

<400> 396
000

<210> 397

<400> 397
000

<210> 398

<400> 398
000

<210> 399

<400> 399
000

<210> 400
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 1

<400> 400

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 401
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 2

<400> 401

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 402
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 3

<400> 402

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 403
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 4

<400> 403

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 404

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 5

<400> 404

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Ala Pro Gly Glu
1 5 10 15

Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser
20 25 30

Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Glu
85 90 95

Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 405
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 6

<400> 405

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 406
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 7

<400> 406

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 407
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8

<400> 407

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 408
<211> 113

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 9

<400> 408

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 409
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 10

<400> 409

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 410
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 11

<400> 410

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 411
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 12

<400> 411

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 412
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 412

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 413
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 13

<400> 413

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 414
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 14

<400> 414

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 415
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 15

<400> 415

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 416
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 16

<400> 416

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 417
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 417

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys
```

<210> 418
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 17

<400> 418

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
```

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 419
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 18

<400> 419

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 420
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 19

<400> 420

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 421
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VL 抗體 20

<400> 421

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 422
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 422

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 423
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 21

<400> 423

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 424
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 22

<400> 424

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 425
<211> 113
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 23

<400> 425

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 426
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 24

<400> 426

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 427
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 25

<400> 427

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 428
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 26

<400> 428

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 429
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 27

<400> 429

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 430
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 28

<400> 430

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 431
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 29

<400> 431

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 432
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 30

<400> 432

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 433
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 31

<400> 433

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 434
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 32

<400> 434

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 435
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 33

<400> 435

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 436
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 34

<400> 436

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Thr Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 437
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 35

<400> 437

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 438
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 36

<400> 438

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Glu Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 439
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 37

<400> 439

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 440
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 38

<400> 440

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 441
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 39

<400> 441

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 442
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 40

<400> 442

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 443
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 41

<400> 443

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 444
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 42

<400> 444

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 445
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 43

<400> 445

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 446

<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 44

<400> 446

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 447
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 45

<400> 447

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 448
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 46

<400> 448

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 449
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 449

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 450
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 47

<400> 450

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 451
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 48

<400> 451

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 452
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 49

<400> 452

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 453
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的胜肽

<400> 453

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 454
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 50

<400> 454

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 455
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 51

<400> 455

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 456
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 52

<400> 456

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 457
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 53

<400> 457

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 458
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 54

<400> 458

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 459
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 55

<400> 459

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 460
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 56

<400> 460

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 461
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 57

<400> 461

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 462
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 58

<400> 462

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 463
<211> 113

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 59

<400> 463

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 464
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 60

<400> 464

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 465
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 465

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 466
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 466

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 467
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 61

<400> 467

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 468
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 62

<400> 468

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 469
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 63

<400> 469

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 470
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 64

<400> 470

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 471
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 65

<400> 471

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Phe Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 472
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 66

<400> 472

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys
```

<210> 473
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 67

<400> 473

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
```

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 474
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 68

<400> 474

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 475
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 69

<400> 475

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 476
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VL 抗體 70

<400> 476

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 477
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 71

<400> 477

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 478
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 478

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 479
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 479

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 480
<211> 113
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 480

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Pro Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 481
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 72

<400> 481

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 482
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 73

<400> 482

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 483
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 74

<400> 483

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 484
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 75

<400> 484

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 485
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 76

<400> 485

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 486
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 77

<400> 486

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 487
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 487

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 488
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 78

<400> 488

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 489
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 79

<400> 489

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 490
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 80

<400> 490

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 491
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 81

<400> 491

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 492

<400> 492
000

<210> 493
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 83

<400> 493

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 494
<211> 113

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 84

<400> 494

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 495
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 85

<400> 495

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 496
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 86

<400> 496

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 497
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 87

<400> 497

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 498
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 88

<400> 498

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 499
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 89

<400> 499

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 500
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 90

<400> 500

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 501
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 91

<400> 501

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 502
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 92

<400> 502

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 503
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 93

<400> 503

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 504
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 94

<400> 504

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 505
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 95

<400> 505

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 506
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 96

<400> 506

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 507
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VL 抗體 97

<400> 507

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 508
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 98

<400> 508

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 509
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 99

<400> 509

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 510
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 100

<400> 510

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 511
<211> 113
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 101

<400> 511

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 512
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 102

<400> 512

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 513
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 103

<400> 513

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 514
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL

<400> 514

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 515
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 104

<400> 515

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Phe Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 516
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 105

<400> 516

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 517
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 106

<400> 517

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 518
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 抗體 107

<400> 518

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 519
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> pab1973, VL

<400> 519

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Asp Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 520

<400> 520
000

<210> 521

<400> 521
000

<210> 522

<400> 522
000

<210> 523

<400> 523
000

<210> 524

<400> 524
000

<210> 525

<400> 525
000

<210> 526

<400> 526
000

<210> 527

<400> 527
000

<210> 528

<400> 528
000

<210> 529

<400> 529
000

<210> 530

<400> 530
000

<210> 531

<400> 531
000

<210> 532

<400> 532
000

<210> 533

<400> 533
000

<210> 534

<400> 534
000

<210> 535

<400> 535
000

<210> 536

<400> 536
000

<210> 537

<400> 537
000

<210> 538

<400> 538
000

<210> 539

<400> 539
000

<210> 540

<400> 540
000

<210> 541

<400> 541
000

<210> 542

<400> 542
000

<210> 543

<400> 543
000

<210> 544

<400> 544
000

<210> 545

<400> 545
000

<210> 546

<400> 546
000

<210> 547

<400> 547
000

<210> 548

<400> 548
000

<210> 549

<400> 549
000

<210> 550

<400> 550
000

<210> 551

<400> 551
000

<210> 552

<400> 552
000

<210> 553
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化重鏈

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (215)..(215)
<223> 可為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (357)..(357)
<223> 可為天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (359)..(359)
<223> 可為白胺酸或甲硫胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (432)..(432)
<223> 可為甘胺酸或丙胺酸

<400> 553

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Xaa Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Xaa Glu Xaa Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Xaa
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 554
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化重鏈

<400> 554

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 555
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化輕鏈

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (159)..(159)
<223> 可為纈胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (197)..(197)
<223> 可為白胺酸或纈胺酸

<400> 555

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
    50                  55                  60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Xaa Leu
145                 150                 155                 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190

Glu Lys His Lys Xaa Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 556
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(220)
<223> 全長擬人化輕鏈

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (159)..(159)
<223> 可為纈胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (197)..(197)
<223> 可為白胺酸或纈胺酸

<400> 556

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Xaa Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Xaa Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 557
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 IgG1 恆定區一致序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (97)..(97)
<223> 可為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (239)..(239)
<223> 可為天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (241)..(241)
<223> 可為白胺酸或甲硫胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (314)..(314)
<223> 可為甘胺酸或丙胺酸

<400> 557

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Xaa Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Xaa Glu
225 230 235 240

Xaa Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Xaa Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 558
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 IgG1 Glm3 異型

<400> 558

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 559
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 IgG1 G1m17,1 異型

<400> 559

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 560

<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 IgG1, G1m17,1,2 異型

<400> 560

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 561
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 IgG4 wt 恆定區

<400> 561

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Ser Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255
```

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 562
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 恆定區 S228P 修飾

<400> 562

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 563
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 卡帕（Kappa）輕鏈恆定區一致序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (45)..(45)
<223> 可為V或A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (83)..(83)
<223> 可為L或V

<400> 563

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Xaa Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Xaa Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 564
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 卡帕（Kappa）輕鏈恆定區 IGKC*06 Km1 異型

<400> 564

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Val Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 565
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 卡帕（Kappa）輕鏈恆定區 IGKC*04 Km1,2 異型

<400> 565

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 566
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 卡帕（Kappa）輕鏈恆定區 IGKC*01 Km3 異型

<400> 566

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 567
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化重鏈

<400> 567

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 568
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化重鏈

<400> 568

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 569
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化重鏈

<400> 569

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 570
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化重鏈

<400> 570

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Ser Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 571
<211> 220
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化輕鏈

<400> 571

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
    50                  55                  60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Val Leu
145                 150                 155                 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190
```

Glu Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 572
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化輕鏈

<400> 572

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 573
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化輕鏈

<400> 573

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 574
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化輕鏈

<400> 574

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Val Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 575
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化輕鏈

<400> 575

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 576
<211> 220
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化輕鏈

<400> 576

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190
```

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 577
<211> 463
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的胜肽

<400> 577

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg
20 25 30

Pro Gly Val Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Ala Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Ile Ala Tyr Met Glu Leu Ala Arg Leu Ser Ser Glu Asp Ser Ala Ile
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Lys Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
225 230 235 240

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
305 310 315 320

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
355 360 365

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
370 375 380

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 578
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的胜肽

<400> 578

Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Phe Trp Val Ser
1 5 10 15

Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr
20 25 30

Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Ile Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
100 105 110

His Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
165 170 175

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
180 185 190

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
195 200 205

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
210 215 220

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235 240

<210> 579
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長重鏈

<400> 579

Gln Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Val
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Ala Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ala Arg Leu Ser Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
```

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 580
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長輕鏈

<400> 580

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Ile Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 581
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化重鏈

<400> 581

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 582
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長擬人化重鏈

<400> 582

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 583
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 IgG2 恆定區

<400> 583

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 584
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG2 恆定區 C127S 修飾

<400> 584

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 585

<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> m6C8 全長重鏈

<400> 585

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Thr Arg Arg Tyr Phe Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 586
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> m6C8 全長輕鏈

<400> 586

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val His Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Asp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ser 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> 587
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 含有T至S突變之全長擬人化輕鏈

<400> 587

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

```
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 588
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 卡帕（Kappa）輕鏈恆定區

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(107)
<223> 一致序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (46)..(46)
<223> 可為纈胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (84)..(84)
<223> 可為纈胺酸或白胺酸

<400> 588

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Xaa Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Xaa Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 589
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 卡帕（Kappa）輕鏈恆定區 IGKC*06 Km1 異型

<400> 589

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Val Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 590
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 卡帕（Kappa）輕鏈恆定區 IGKC*04 Km1,2 異型

<400> 590

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 591
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 卡帕（Kappa）輕鏈恆定區 IGKC*01 Km3 異型

<400> 591

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 592

<400> 592
000

<210> 593

<400> 593
000

<210> 594

<400> 594
000

<210> 595

<400> 595
000

<210> 596

<400> 596
000

<210> 597

<400> 597
000

<210> 598

<400> 598
000

<210> 599

<400> 599
000

<210> 600

<400> 600
000

<210> 601
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 種系序列：IGHV1-2*02 (DP75)

<400> 601

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 602
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 種系序列：IGHGV1-3*01

<400> 602

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 603
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 種系序列：IGHV1-46*01

<400> 603

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 604
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 種系序列：IGHV1-18*01

<400> 604

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn 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

<210> 605
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 種系序列：IGHV1-69*01

<400> 605

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 606
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 種系序列：IGHV7-4-1*02

<400> 606

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 607
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 種系序列：IGKV4-1*01

<400> 607

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr
100

<210> 608
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 種系序列：IGKV3-7*02

<400> 608

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Asn Leu
85 90 95

<210> 609

<400> 609
000

<210> 610
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR1

<400> 610

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Ala Pro Gly Glu
1 5 10 15

Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 611
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR1

<400> 611

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 612
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR1

<400> 612

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 613
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR1

<400> 613

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 614

<400> 614
000

<210> 615
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR1

<400> 615

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys
20

<210> 616
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR1

<400> 616

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Ile Met Ser Cys
20

<210> 617
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR2

<400> 617

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Thr Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 618
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR2

<400> 618

Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 619
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 619

Val Leu Phe Arg
1

<210> 620

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR1

<400> 620

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 621

<400> 621
000

<210> 622
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR2

<400> 622

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 623
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR2

<400> 623

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 624
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR2

<400> 624

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 625
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR2

<400> 625

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Ser Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 626
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 626

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 627
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 627

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Asp Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 628
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 628

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Phe Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 629
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 629

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Phe Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 630
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 630

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys

20 25 30

<210> 631
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 631

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 632
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 632

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 633
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 633

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 634
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 634

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Glu Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 635
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 635

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 636
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 636

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 637
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 637

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 638
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 638

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 639
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 639

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 640

<400> 640
000

<210> 641
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR4

<400> 641

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 642
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR3

<400> 642

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 643
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL FR4

<400> 643

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 644
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR1

<400> 644

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Gly Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 645
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR1

<400> 645

Gln Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Val
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 646
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR1

<400> 646

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Ala Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 647
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR1

<400> 647

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ala Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 648
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR1

<400> 648

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 649
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR1

<400> 649

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 650
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VH FR1

<400> 650

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 651
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR1

<400> 651

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 652
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR2

<400> 652

Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 653
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR2

<400> 653

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 654
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR2

<400> 654

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 655
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR2

<400> 655

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 656
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR2

<400> 656

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 657
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR2

<400> 657

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 658
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR3

<400> 658

Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ala Arg Leu Ser Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 659
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR3

<400> 659

Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 660
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR3

<400> 660

Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Gln Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

20 25 30

<210> 661
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR3

<400> 661

Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 662
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR3

<400> 662

Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 663
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR3

<400> 663

Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 664
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR4

<400> 664

Trp Gly Gln Gly Ile Pro Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 665
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR4

<400> 665

Trp Gly Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 666
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR4

<400> 666

Trp Gly Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 667
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR4

<400> 667

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 668
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR4

<400> 668

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 669
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR4

<400> 669

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 670
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH FR3

<400> 670

Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 671

<400> 671
000

<210> 672

<400> 672
000

<210> 673

<400> 673
000

<210> 674

<400> 674
000

<210> 675

<400> 675
000

<210> 676

<400> 676
000

<210> 677

<400> 677
000

<210> 678

<400> 678
000

<210> 679

<400> 679
000

<210> 680

<400> 680
000

<210> 681

<400> 681
000

<210> 682

<400> 682
000

<210> 683

<400> 683
000

<210> 684

<400> 684
000

<210> 685

<400> 685
000

<210> 686

<400> 686
000

<210> 687

<400> 687
000

<210> 688

<400> 688
000

<210> 689

<400> 689
000

<210> 690

<400> 690
000

<210> 691

<400> 691
000

<210> 692

<400> 692
000

<210> 693

<400> 693
000

<210> 694

<400> 694
000

<210> 695

<400> 695
000

<210> 696

<400> 696
000

<210> 697

<400> 697
000

<210> 698
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> V1M 馬來猴 GITR 不成熟蛋白質

<400> 698

Met Ala Arg His Gly Ala Met Cys Ala Cys Gly Thr Leu Cys Cys Leu
1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Ala Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro
20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Asp Ala Arg
35 40 45

Cys Cys Arg Val His Pro Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Gln Ser Glu
50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Val Cys Val Gln Pro Glu Phe His
65 70 75 80

Cys Gly Asn Pro Cys Cys Thr Thr Cys Gln His His Pro Cys Pro Ser
85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Pro Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Arg Cys
100 105 110

Val Asp Cys Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Gly His Asp Gly His Cys
115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro
130 135 140

Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala
145 150 155 160

Glu Pro Pro Gly Trp Leu Thr Ile Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys
165 170 175

Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu
180 185 190

Gly Lys Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala
195 200 205

Ser Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Leu Ala Glu
210 215 220

Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val
225 230

<210> 699
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> V1M/Q62P/S63G 馬來猴GITR不成熟蛋白質

<400> 699

Met Ala Arg His Gly Ala Met Cys Ala Cys Gly Thr Leu Cys Cys Leu
1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Ala Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro
20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Asp Ala Arg
35 40 45

Cys Cys Arg Val His Pro Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu
50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Val Cys Val Gln Pro Glu Phe His
65 70 75 80

Cys Gly Asn Pro Cys Cys Thr Thr Cys Gln His His Pro Cys Pro Ser
85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Pro Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Arg Cys
100 105 110

Val Asp Cys Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Gly His Asp Gly His Cys
115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro
130 135 140

Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala
145 150 155 160

Glu Pro Pro Gly Trp Leu Thr Ile Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys
165 170 175

Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu
180 185 190

Gly Lys Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala
195 200 205

Ser Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Leu Ala Glu
210 215 220

Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val
225 230

<210> 700
<211> 216
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(216)
<223> 人類GITR成熟蛋白質

<400> 700

Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys
20 25 30

Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met
35 40 45

Cys Val Gln Pro Glu Phe His Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys
50 55 60

Arg His His Pro Cys Pro Pro Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys
65 70 75 80

Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser
85 90 95

Gly Gly His Glu Gly His Cys Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe
100 105 110

Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys
115 120 125

Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val
130 135 140

Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu
145 150 155 160

Gly Leu His Ile Trp Gln Leu Arg Ser Gln Cys Met Trp Pro Arg Glu
165 170 175

Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala Arg Ser
180 185 190

Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu Glu Lys
195 200 205

Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val
210 215

<210> 701
<211> 241
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(241)
<223> 人類 GITR (異型體 1)

<400> 701

Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu
1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro
20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg
35 40 45

Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu
50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His
65 70 75 80

Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro
85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys
100 105 110

Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys
115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro
130 135 140

```
Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala
145                 150                 155                 160

Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys
                165                 170                 175

Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu
            180                 185                 190

Arg Ser Gln Cys Met Trp Pro Arg Glu Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val
        195                 200                 205

Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala Arg Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu
    210                 215                 220

Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp
225                 230                 235                 240

Val
```

<210> 702
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(255)
<223> 人類GITR (異型體2)

<400> 702

```
Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu
1               5                   10                  15

Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro
            20                  25                  30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg
        35                  40                  45
```

```
Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His
65                  70                  75                  80

Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro
                85                  90                  95

Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys
            100                 105                 110

Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys
        115                 120                 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Cys Trp Arg Cys Arg Arg Arg Pro Lys Thr
    130                 135                 140

Pro Glu Ala Ala Ser Ser Pro Arg Lys Ser Gly Ala Ser Asp Arg Gln
145                 150                 155                 160

Arg Arg Arg Gly Gly Trp Glu Thr Cys Gly Cys Glu Pro Gly Arg Pro
                165                 170                 175

Pro Gly Pro Pro Thr Ala Ala Ser Pro Ser Pro Gly Ala Pro Gln Ala
            180                 185                 190

Ala Gly Ala Leu Arg Ser Ala Leu Gly Arg Ala Leu Leu Pro Trp Gln
        195                 200                 205

Gln Lys Trp Val Gln Glu Gly Gly Ser Asp Gln Arg Pro Gly Pro Cys
    210                 215                 220

Ser Ser Ala Ala Ala Ala Gly Pro Cys Arg Arg Glu Arg Glu Thr Gln
225                 230                 235                 240

Ser Trp Pro Pro Ser Ser Leu Ala Gly Pro Asp Gly Val Gly Ser
                245                 250                 255
```

<210> 703
<211> 234
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(234)
<223> 人類GITR（異型體3）

<400> 703

Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu
1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro
20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg
35 40 45

Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu
50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His
65 70 75 80

Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro
85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys
100 105 110

Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys
115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro
130 135 140

Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala
145 150 155 160

Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys
165 170 175

Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu

180 185 190

Arg Lys Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala
195 200 205

Arg Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu
210 215 220

Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val
225 230

<210> 704
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 馬來猴 GITR 不成熟蛋白質

<400> 704

Val Ala Arg His Gly Ala Met Cys Ala Cys Gly Thr Leu Cys Cys Leu
1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Ala Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro
20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Asp Ala Arg
35 40 45

Cys Cys Arg Val His Pro Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Gln Ser Glu
50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Val Cys Val Gln Pro Glu Phe His
65 70 75 80

Cys Gly Asn Pro Cys Cys Thr Thr Cys Gln His His Pro Cys Pro Ser
85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Pro Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Arg Cys
100 105 110

Val Asp Cys Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Gly His Asp Gly His Cys
115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro
130 135 140

Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala
145 150 155 160

Glu Pro Pro Gly Trp Leu Thr Ile Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys
165 170 175

Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu
180 185 190

Gly Lys Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala
195 200 205

Ser Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Leu Ala Glu
210 215 220

Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val
225 230

<210> 705
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 892-Je

<400> 705
gaccaataga aactgggctt gtc 23

<210> 706
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 327-Je

<400> 706
ctcgatcctc cctttatcca g 21

<210> 707

<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 89-AL

<400> 707
gcctccgcct cctcttcctc catcc 25

<210> 708
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 1192-Je

<400> 708
tctgctcttc taccatggat tggacttggc gcattctgtt c 41

<210> 709
<211> 35
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 1193-Je

<400> 709
cttgctcttc tatggtgtta cagactcagg tgttc 35

<210> 710
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 1060-Je

<400> 710
tacgctcttc aagctgctgg agggcacgg 29

<210> 711
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 1065-Je

<400> 711
cttgctcttc gctcagcgtc agggtgct 28

<210> 712
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 1152-Je

<400> 712
gagctcctcg aggccaccat g 21

<210> 713
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 1204-Je

<400> 713
cgcggccgcg aattctta 18

<210> 714
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 1155-Je

<400> 714
ccttgaacct cctcgttcg 19

<210> 715
<211> 198
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的胜肽

<400> 715

Met Thr Leu His Pro Ser Pro Ile Thr Cys Glu Phe Leu Phe Ser Thr
1 5 10 15

Ala Leu Ile Ser Pro Lys Met Cys Leu Ser His Leu Glu Asn Met Pro

20 25 30

Leu Ser His Ser Arg Thr Gln Gly Ala Gln Arg Ser Ser Trp Lys Leu
35 40 45

Trp Leu Phe Cys Ser Ile Val Met Leu Leu Phe Leu Cys Ser Phe Ser
50 55 60

Trp Leu Ile Phe Ile Leu Gln Leu Glu Thr Ala Lys Glu Pro Cys Met
65 70 75 80

Ala Lys Phe Gly Pro Leu Pro Ser Lys Trp Gln Met Ala Ser Ser Glu
85 90 95

Pro Pro Cys Val Asn Lys Val Ser Asp Trp Lys Leu Glu Ile Leu Gln
100 105 110

Asn Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Gly Gln Val Ala Pro Asn Ala Asn Tyr
115 120 125

Asn Asp Val Ala Pro Phe Glu Val Arg Leu Tyr Lys Asn Lys Asp Met
130 135 140

Ile Gln Thr Leu Thr Asn Lys Ser Lys Ile Gln Asn Val Gly Gly Thr
145 150 155 160

Tyr Glu Leu His Val Gly Asp Thr Ile Asp Leu Ile Phe Asn Ser Glu
165 170 175

His Gln Val Leu Lys Asn Asn Thr Tyr Trp Gly Ile Ile Leu Leu Ala
180 185 190

Asn Pro Gln Phe Ile Ser
195

<210> 716
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(199)
<223> 人類GITRL蛋白質序列

<400> 716

```
Met Thr Leu His Pro Ser Pro Ile Thr Cys Glu Phe Leu Phe Ser Thr
1               5                  10                  15

Ala Leu Ile Ser Pro Lys Met Cys Leu Ser His Leu Glu Asn Met Pro
            20                  25                  30

Leu Ser His Ser Arg Thr Gln Gly Ala Gln Arg Ser Ser Trp Lys Leu
        35                  40                  45

Trp Leu Phe Cys Ser Ile Val Met Leu Leu Phe Leu Cys Ser Phe Ser
    50                  55                  60

Trp Leu Ile Phe Ile Phe Leu Gln Leu Glu Thr Ala Lys Glu Pro Cys
65                  70                  75                  80

Met Ala Lys Phe Gly Pro Leu Pro Ser Lys Trp Gln Met Ala Ser Ser
                85                  90                  95

Glu Pro Pro Cys Val Asn Lys Val Ser Asp Trp Lys Leu Glu Ile Leu
            100                 105                 110

Gln Asn Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Gly Gln Val Ala Pro Asn Ala Asn
        115                 120                 125

Tyr Asn Asp Val Ala Pro Phe Glu Val Arg Leu Tyr Lys Asn Lys Asp
    130                 135                 140

Met Ile Gln Thr Leu Thr Asn Lys Ser Lys Ile Gln Asn Val Gly Gly
145                 150                 155                 160

Thr Tyr Glu Leu His Val Gly Asp Thr Ile Asp Leu Ile Phe Asn Ser
                165                 170                 175

Glu His Gln Val Leu Lys Asn Asn Thr Tyr Trp Gly Ile Ile Leu Leu
            180                 185                 190

Ala Asn Pro Gln Phe Ile Ser
        195
```

<210> 717

<400> 717
000

<210> 718

<400> 718
000

<210> 719

<400> 719
000

<210> 720

<400> 720
000

<210> 721

<400> 721
000

<210> 722

<400> 722
000

<210> 723

<400> 723
000

<210> 724

<400> 724
000

<210> 725

<400> 725
000

<210> 726

<400> 726
000

<210> 727

<400> 727

000

<210> 728

<400> 728
000

<210> 729

<400> 729
000

<210> 730

<400> 730
000

<210> 731

<400> 731
000

<210> 732

<400> 732
000

<210> 733

<400> 733
000

<210> 734

<400> 734
000

<210> 735

<400> 735
000

<210> 736

<400> 736
000

<210> 737

<400> 737
000

<210> 738

<400> 738

000

<210> 739

<400> 739
000

<210> 740

<400> 740
000

<210> 741

<400> 741
000

<210> 742

<400> 742
000

<210> 743

<400> 743
000

<210> 744

<400> 744
000

<210> 745

<400> 745
000

<210> 746

<400> 746
000

<210> 747

<400> 747
000

<210> 748

<400> 748
000

<210> 749

<400> 749

000

<210> 750

<400> 750
000

<210> 751

<400> 751
000

<210> 752

<400> 752
000

<210> 753

<400> 753
000

<210> 754

<400> 754
000

<210> 755

<400> 755
000

<210> 756

<400> 756
000

<210> 757

<400> 757
000

<210> 758

<400> 758
000

<210> 759

<400> 759
000

<210> 760

<400> 760

000

<210> 761

<400> 761
000

<210> 762

<400> 762
000

<210> 763

<400> 763
000

<210> 764

<400> 764
000

<210> 765

<400> 765
000

<210> 766

<400> 766
000

<210> 767

<400> 767
000

<210> 768

<400> 768
000

<210> 769

<400> 769
000

<210> 770

<400> 770
000

<210> 771

<400> 771

000

<210> 772

<400> 772
000

<210> 773

<400> 773
000

<210> 774

<400> 774
000

<210> 775

<400> 775
000

<210> 776

<400> 776
000

<210> 777

<400> 777
000

<210> 778

<400> 778
000

<210> 779

<400> 779
000

<210> 780

<400> 780
000

<210> 781

<400> 781
000

<210> 782

<400> 782

000

<210> 783

<400> 783
000

<210> 784

<400> 784
000

<210> 785

<400> 785
000

<210> 786

<400> 786
000

<210> 787

<400> 787
000

<210> 788

<400> 788
000

<210> 789

<400> 789
000

<210> 790

<400> 790
000

<210> 791

<400> 791
000

<210> 792

<400> 792
000

<210> 793

<400> 793

000

<210> 794

<400> 794
000

<210> 795

<400> 795
000

<210> 796

<400> 796
000

<210> 797

<400> 797
000

<210> 798

<400> 798
000

<210> 799

<400> 799
000

<210> 800
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 800
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc agggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 801
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 801
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc cgaaccttta gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggcc ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 802
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 802
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 803
<211> 412
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 803
satggattgg acttggcgca ttctgttcct tgttgctgcc gctactggcg cccattctca 60

ggtgcagttg gtccagtctg gggctgaggt gaagaaaccc ggtgcttcgg tgaaagtgtc 120

ctgcaaaggt tcagggtaca cctttaccgg atatgttatg cattgggtga gacaagcacc 180

tggacaaggc atggagtgga tgggagttat ccgaacctat agtggggaag tttcttacaa 240

ccagaagttc caggaaaggg ttaccatgac ggtggacaag agcatctcca ctgcctacat 300

ggaactgagt cggctacgaa gcgacgatac agcggtatac tactgtgcca aaagcggcac 360

tgtacgtggc tttgcctatt ggggtcaggg aacactcgtc acagtttcga gc 412

<210> 804
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 804
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaagct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 805
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 805
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 806
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 806
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttca agggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 807
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 807
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtgggggact ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 808
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 808
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgtcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc aaaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcatattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 809
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 809
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttca ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 810
<211> 411
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 810
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 811
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 811
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 812
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 812
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttca agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 813
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 813
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 814
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 814
atggattgga cttggcgcat tttgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgtcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 815
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 815
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 816
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 816
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc agaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 817
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 817
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc caaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 818
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 818
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc cgaaccttta gtggggaagt tacttacaac 240

cagaagttca ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 819
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 819
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtgggggact ttcttacaac 240

cagaagttcc aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 820
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 820
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtgggggtct tacttacaac 240

cagaagttca agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 821
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 821
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggatct ttcttacaac 240

cagaagttca ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcagggg acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 822
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 822
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgttatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca gggaaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 823
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 823
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 824
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 824
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 825
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 825
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagcgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc cgaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 826
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 826
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 827
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 827
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca agggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 828
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 828
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 829
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 829
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 830
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 830
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt taaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttca agggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 831
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 831
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgttatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaaccttta gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 832
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 832
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtgggggtct tacttacaac 240

cagaagttca aggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga atacccgtca cagtttcgag c 411

<210> 833

<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 833
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttca aggatagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 834
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 834
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 835
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 835
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 836
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 836
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggcg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 837
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 837
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 838
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 838
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaaccttta gtggggaagt tacttacaac 240

cagaagttca aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 839
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 839
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc aaaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 840
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 840
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcatca cagtttcgag c 411

<210> 841
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 841
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaacctata gtggggatct ttcttacaac 240

cagaagttca ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 842
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 842
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 843
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 843
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgttatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttca ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 844
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 844
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtggggatct tacttacaac 240

cagaagttcc aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 845
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 845
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 846
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 846
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca agggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 847
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 847
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 848
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 848
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acattcgtca cagtttcgag c 411

<210> 849
<211> 411

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 849
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaaccttta gtggggatct ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 850
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 850
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccactctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgccgattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 851
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 851

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc cgaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttca ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 852
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 852
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttca aggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 853
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 853
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttca gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 854
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 854
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 855
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 855
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc cgaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttca aggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 856
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 856
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttca agggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 857
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 857
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgcaatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttca gggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 858
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 858
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaacctata gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagttca ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 859
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 859
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtggggaagt tacttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggt taccatgacg gtggacgcga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 860
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 860
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 861
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 861
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgctaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 862
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 862
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc cgaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc agggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 863
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 863
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgcggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 864
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 864
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc aaaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttca agggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 865
<211> 411
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 865
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 866
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 866
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttca aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 867
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 867
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc agaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 868
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 868
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttca agggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 869
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 869
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 870
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 870
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc aaaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 871
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 871
atggattgga cttggcgcat tttgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattttcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gggtgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgc attgggtgag acaagccccc 180

ggacaaggcc tggagtggat tggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc cgggaagggg ttccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 872
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 872
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatttccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 873
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 873
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgttatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 874
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 874
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 875
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 875
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttca agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 876
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 876
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 877
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 877
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc agaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 878
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 878
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagttca gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 879
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 879
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc aaaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 880
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 880
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgtaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgacaca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 881
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 881
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgttatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 882
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 882
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc caaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 883
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 883
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc cgaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 884
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 884
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gctgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgtcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttca gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 885
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 885
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttca ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 886
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 886
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttca aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 887
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 887
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc caaacctata gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 888

<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 888
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgttatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 889
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 889
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 890
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 890
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctgcgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggccaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 891
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 891
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgtcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggaattatc aaaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 892
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 892
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc cgaaccttta gtggggatct ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 893
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 893
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc aaaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttca aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gagctgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 894
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 894
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgttatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc agggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 895
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 895
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttca agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 896
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 896
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 897
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 897
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgttatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc caaacctata gtgggggact ttcttacaac 240

cagaagttca ggggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 898
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 898
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 899
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 899
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctggggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 900
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 900
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc caaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca ggggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 901
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 901
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc aaaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc gggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgagg cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcgggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 902
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 902
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gtatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 903
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 903
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttca agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 904
<211> 411

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 904
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 905
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 905
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gtatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgatgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 906
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 906

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 907
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 907
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 908
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 908
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgtcatgc attgggtgag gcaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 909
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 909
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggttacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 910
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 910
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 911
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 911
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc cgaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 912
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 912
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggtgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttca aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 913
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 913
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc gggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 914
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 914
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgttatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttca gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 915
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 915
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaacctata gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagttca ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcccattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 916
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 916
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc agggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 917
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 917
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc agaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acattcgtca cagtttcgag c 411

<210> 918
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 918
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggatct ttcttacaac 240

cagaagttca agggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 919
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 919
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 920
<211> 411
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 920
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc cgaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc aggatagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 921
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 921
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 922
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 922
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ctattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt ggaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 923
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 923
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttca ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 924
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 924
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc cgaacctata gtggggatct ttcttacaac 240

cagaagttca aggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 925
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 925
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatttccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcttattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 926
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 926
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc agaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 927
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 927
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc agggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacaaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 928
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 928
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc caaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 929
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 929
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtggggatct ttcttacaac 240

cagaagttca ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 930
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 930
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 931
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 931
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc aaaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca gggaaagggt taccatgacg gtggacaaga acatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 932
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 932
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttca agggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 933
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 933
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat tggagttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 934
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 934
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggact tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 935
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 935
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acattcgtca cagtttcgag c 411

<210> 936
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 936
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcggttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttca aggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 937
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 937
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacctg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttca gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 938
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 938
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaacctttg gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttca ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 939
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 939
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acattcgtca cagtttcgag c 411

<210> 940
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 940
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtgggggtct tacttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 941
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 941
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaaccttta gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaagga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 942
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 942
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctaccggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 943

<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 943
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 944
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 944
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtggggatct ttcttacaac 240

cagaagttca ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 945
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 945
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 946
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 946
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc cgaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 947
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 947
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 948
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 948
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttca gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 949
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 949
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ttactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 950
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 950
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 951
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 951
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttca agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 952
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 952
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 953
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 953
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcac ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgctaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 954
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 954
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaacctata gtggggaagt tacttacaac 240

cagaagttca gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 955
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 955
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 956
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 956
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 957
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 957
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 958
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 958
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 959
<211> 411

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 959
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggtgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc aaaacctta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc gggggagggt taccatgaca gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 960
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 960
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaaacctta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 961
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 961

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca agggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcatattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 962
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 962
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 963
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 963
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc aaaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcccattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 964
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 964
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 965
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 965
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 966
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 966
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc caaaccttta gtgggggtct tacttacaac 240

cagaagttcc aggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactaagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 967
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 967
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc aaaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 968
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 968
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 969
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 969
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc cgaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttca gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 970
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 970
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt tatcatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 971
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 971
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 972
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 972
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 973
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 973
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtgggaatgt ttcttacaac 240

cagaagttca agggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 974
<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VH 區

<400> 974
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcgggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 975

<400> 975

000

<210> 976

<400> 976
000

<210> 977

<400> 977
000

<210> 978

<400> 978
000

<210> 979

<400> 979
000

<210> 980

<400> 980
000

<210> 981

<400> 981
000

<210> 982

<400> 982
000

<210> 983

<400> 983
000

<210> 984

<400> 984
000

<210> 985

<400> 985
000

<210> 986

<400> 986

000

<210> 987

<400> 987
000

<210> 988

<400> 988
000

<210> 989

<400> 989
000

<210> 990

<400> 990
000

<210> 991

<400> 991
000

<210> 992

<400> 992
000

<210> 993

<400> 993
000

<210> 994

<400> 994
000

<210> 995

<400> 995
000

<210> 996

<400> 996
000

<210> 997

<400> 997

000

<210> 998

<400> 998
000

<210> 999

<400> 999
000

<210> 1000
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1000
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1001
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1001
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1002
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1002
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1003
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1003
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagtgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1004
<211> 396

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1004
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgctc ctggcgaaag agcgaccatc 120

aactgcaagt cctctcaaag cctgctgaat agtagtaatc agaagaacta cctcacttgg 180

tatcatcaga aaccaggaca acctcccaaa ttgctcatct actgggcttc tacacgggaa 240

tcaggtgtac cggataggtt cactggaagt ggatctggca cagactttac gctgacaatc 300

agttccgttc aggcagagga tgttgccgtc tactattgtc agaacgaata ctcatttccc 360

tataccttg ggcaagggac caagttggag attaag 396

<210> 1005
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1005
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1006
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1006

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1007
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1007
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ctctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1008
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1008
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1009
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1009
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1010
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1010
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgacg 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1011
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1011
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1012
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1012
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1013
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1013
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1014
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1014
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1015
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1015
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1016
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1016
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1017
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1017
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgtcgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1018
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1018
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1019
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1019
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1020
<211> 399
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1020
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1021
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1021
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctcc tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1022
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1022
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1023
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1023
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1024
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1024
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga tcactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1025
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1025
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatct 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1026
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1026
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1027
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1027
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1028
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1028
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1029
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1029
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1030
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1030
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1031
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1031
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1032
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1032
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1033
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1033
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1034
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1034
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1035
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1035
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1036
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1036
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag cactgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1037
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1037
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1038
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1038
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggaaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1039
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1039
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1040
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1040
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1041
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1041
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagtgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1042
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1042
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgtctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttctg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1043

<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1043
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1044
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1044
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1045
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1045
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gatatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1046
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1046
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga tactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1047
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1047
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1048
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1048
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1049
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1049
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1050
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1050
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1051
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1051
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1052
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1052
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1053
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1053
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1054
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1054
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1055
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1055
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatct 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1056
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1056
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1057
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1057
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1058
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1058
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1059
<211> 399

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1059
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1060
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1060
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1061
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1061

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1062
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1062
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgacg 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1063
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1063
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagtgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1064
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1064
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1065
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1065
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1066
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1066
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1067
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1067
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1068
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1068
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1069
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1069
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1070
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1070
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1071
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1071
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttgcctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagtttcg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1072
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1072
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1073
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1073
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1074
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1074
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1075
<211> 399
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1075
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1076
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1076
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggacag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1077
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1077
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1078
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1078
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc acattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1079
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1079
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1080
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1080
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtcc ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1081
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1081
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1082
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1082
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1083
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1083
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1084
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1084
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1085
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1085
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1086
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1086
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1087
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1087
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttctg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1088
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1088
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcacc 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ctctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1089
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1089
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1090
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1090
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1091
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1091
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttgtctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1092
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1092
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1093
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1093
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggtga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1094
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1094
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1095
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1095
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1096
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1096
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acagcctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1097
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1097
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaagccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctccgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1098

<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1098
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1099
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1099
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1100
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1100
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatct 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1101
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1101
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1102
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1102
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacaaactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1103
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1103
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1104
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1104
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1105
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1105
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1106
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1106
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1107
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1107
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1108
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1108
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1109
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1109
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgactcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1110
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1110
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatct 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1111
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1111
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1112
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1112
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1113
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1113
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatct 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1114
<211> 399

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1114
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1115
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1115
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttcct ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1116
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1116

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1117
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1117
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaatcgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1118
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自種系變體之額外 VK 區

<400> 1118
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

申請專利範圍

【請求項1】一種經單離之抗體，其特異性結合人類糖皮質素誘導性TNFR相關性蛋白質(GITR)，該抗體包括：

(a) 重鏈可變區(VH)互補性決定區(CDR)1，其包括$X_1YX_2MX_3$(SEQ ID NO：7)之胺基酸序列，其中

X_1為D、E或G；

X_2為A或V；且

X_3為Y或H；

(b) VH CDR2，其包括$X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$(SEQ ID NO：8)之胺基酸序列，其中

X_1為V或L；

X_2為R、K或Q；

X_3為Y或F；

X_4為D、E或G；

X_5為V或L；

X_6為T或S；

X_7為K、R或Q；且

X_8為D、E或G；

(c) VH CDR3，其包括SEQ ID NO：9之胺基酸序列；

(d) 輕鏈可變區(VL)CDR1，其包括$KSSQSLLNSX_1NQKNYLX_2$(SEQ ID NO：10)之胺基酸序列，其中

X_1為G或S；且

X_2為T或S；

(e) VL CDR2，其包括SEQ ID NO：11之胺基酸序列；及

(f) VL CDR3，其包括QNX_1YSX_2PYT(SEQ ID NO：12)之胺基酸序列，其中

X_1為D或E；且

X_2為Y、F或S，

其中該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3分別不包括SEQ ID NO：13、14、15、16、17及18之胺基酸序列。

【請求項2】如請求項1之抗體，其中：

(a) 該VH CDR1包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：13、19至23、35及116至119；

(b) 該VH CDR2包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：14、24至33、114、115、120至188及194；

(c) 該VH CDR3包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：15及34；

(d) 該VL CDR1包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：16及101至104；

(e) 該VL CDR2包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：17及105；及/或

(f) 該VL CDR3包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：18、106至109、192及193。

【請求項3】一種經單離之抗體，其特異性結合人類

GITR，該抗體包括：

(a) VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3，彼等分別包括表2所列之抗體的VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3之胺基酸序列；及

(b) VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3，彼等分別包括表1所列之抗體的VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3之胺基酸序列，

其中該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3各別源自相同抗體且分別不包括SEQ ID NO：13、14、15、16、17及18之胺基酸序列。

【請求項4】如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體呈促效性。

【請求項5】如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體包括：

(a) VH，該VH具有人類衍生之框架區；

(b) VH框架區，其為或衍生自由人類基因編碼之胺基酸序列，其中該胺基酸序列選自下列所組成群組：IGHV1-2*02(SEQ ID NO：601)、IGHV1-3*01(SEQ ID NO：602)、IGHV1-46*01(SEQ ID NO：603)、IGHV1-18*01(SEQ ID NO：604)、IGHV1-69*01(SEQ ID NO：605)及IGHV7-4-1*02(SEQ ID NO：606)；

(c) VH框架區，其為衍生自胺基酸序列SEQ ID NO：601且其中胺基酸序列SEQ ID NO：601中至少一胺基酸在

對應非人類重鏈可變框架區之類似位置經胺基酸取代，任意地其中該胺基酸取代為在選自下列所組成群組之依據Kabat編號的胺基酸位置：24、48、67、71、73及94；

(d) VL，該VL具有人類衍生之框架區；

(e) VL框架區，其為或衍生自由人類基因編碼之胺基酸序列，其中該胺基酸序列選自下列所組成群組：IGKV4-1*01(SEQ ID NO：607)及IGKV3-7*02(SEQ ID NO：608)；及/或

(f) VL框架區，其為衍生自選自下列所組成群組之胺基酸序列：IGKV4-1*01(SEQ ID NO：607)及IGKV3-7*02(SEQ ID NO：608)且胺基酸序列SEQ ID NO：607或SEQ ID NO：608中至少一胺基酸在對應非人類輕鏈可變框架區之類似位置經胺基酸取代，任意地其中該胺基酸取代在依據Kabat編號的胺基酸位置87。

【請求項6】如前述請求項中任一項之抗體，其進一步包括重鏈及/或輕鏈恆定區，其中：

(a) 該重鏈恆定區為人類IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1或IgA_2恆定區，任意地其中

(i) 該IgG_1恆定區為非岩藻糖基化；

(ii) 該IgG_1恆定區之胺基酸序列包括N297A或N297Q突變；

(iii) 該IgG_4恆定區之胺基酸序列包括S228P突變；或

(iv) 該IgG_2恆定區之胺基酸序列包括C127S突

變；及/或

(b) 該輕鏈恆定區為人類κ輕鏈恆定區或人類λ輕鏈恆定區，

任意地其中該重鏈恆定區包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：557至562、583及584，及/或該輕鏈恆定區包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：563至566及588至591。

【請求項7】如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體包括：

(a) 重鏈，該重鏈包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：553、554、568至570、581及582；及/或

(b) 輕鏈，該輕鏈包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：555、556及571至575。

【請求項8】一種經單離之抗體，其特異性結合人類GITR，該抗體包括：

(a) VH，該VH包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：201、203及215至389；及/或

(b) VL，該VL包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：202、204、205、207及400至519，

其中該VH和VL分別不包括SEQ ID NO：206及208之胺基酸序列。

【請求項9】如請求項8之抗體，該抗體包括：

(a) VH和VL，該VH和VL分別包括圖23、圖24A、圖

24B或圖24C之表所示的抗體之VH胺基酸序列和VL胺基酸序列；及/或

(b) VH和VL，該VH和VL分別包括表17所示的抗體之VH胺基酸序列和VL胺基酸序列。

【請求項10】如請求項8或9之抗體，該抗體包括：

(a) 重鏈，該重鏈包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：553、554、568至570、581及582；

(b) 輕鏈，該輕鏈包括選自下列所組成群組之胺基酸序列：SEQ ID NO：555、556及571至575；及/或

(c) 重鏈和輕鏈，該重鏈和輕鏈分別包括SEQ ID NO: 553和556、554和556、581和556、582和556、553和555、或554和555之胺基酸序列。

【請求項11】一種經單離之抗體，其特異性結合人類GITR，其中：

(a) 該抗體同如前述請求項中任一項之抗體結合人類GITR的相同表位；

(b) 該抗體與如前述請求項中任一項之抗體競爭結合人類GITR的程度同如前述請求項中任一項之抗體自體競爭結合人類GITR；或

(c) 該抗體與如前述請求項中任一項之抗體競爭結合人類GITR，其中該競爭呈現為降低該第一抗體結合人類GITR達超過80%。

【請求項12】一種經單離之抗體，其特異性結合人類GITR，其中：

(a) 該人類GITR包括SEQ ID NO：701之殘基26至241，其中相對於該抗體與該人類GITR之間的結合，該抗體與變體GITR之間的結合為實質上經弱化，且其中除了選自下列所組成群組之胺基酸取代：D60A及G63A以外，該變體GITR包括SEQ ID NO：701之殘基26至241；

(b) 該人類GITR包括SEQ ID NO：701之殘基26至241，且其中該抗體結合包括SEQ ID NO：701之殘基60至63的表位；

(c) 該人類GITR包括SEQ ID NO：701之殘基26至241，且其中該抗體結合包括SEQ ID NO：701之殘基60至63的至少一者之該人類GITR的表位；

(d) 該抗體特異性結合下述各者：i)人類GITR，其中該人類GITR包括SEQ ID NO：701之殘基26至241以及ii)馬來猴(cynomolgus)GITR之變體，該變體包括SEQ ID NO：699之殘基26至234，其中該抗體未特異性結合包括SEQ ID NO：704之殘基26至234之馬來猴GITR；或

(e) 該抗體特異性結合人類GITR，其中相較於結合人類GITR，該抗體呈現與人類GITR相同但存在D60A或G63A胺基酸取代之蛋白質降低之結合或不結合，

其中該抗體之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3分別不包括SEQ ID NO：13、14、15、16、17及18之胺基酸序列。

【請求項13】一種經單離之核酸分子，其編碼如前述請求項中任一項之抗體的VH或重鏈及/或如前述請求項中

任一項之抗體的VL或輕鏈。

【請求項14】一種經單離之載體，其包括如請求項13之核酸分子。

【請求項15】一種宿主細胞，其包括：

(a) 如請求項13之核酸分子；

(b) 如請求項14之載體；

(c) 第一核酸分子和第二核酸分子，該第一核酸分子編碼如請求項1至12中任一項之抗體的VH或重鏈且該第二核酸分子編碼如請求項1至12中任一項之抗體的VL或輕鏈；或

(d) 第一載體和第二載體，該第一載體包括編碼如請求項1至12中任一項之抗體的VH或重鏈之核酸分子且該第二載體包括編碼如請求項1至12中任一項之抗體的VL或輕鏈之核酸分子。

【請求項16】一種生產結合人類GITR的抗體的方法，其包括培養如請求項15之宿主細胞，使得表現該核酸分子且生產該抗體。

【請求項17】一種醫藥組成物，其包括如請求項1至12中任一項之抗體及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項18】如請求項1至12中任一項之抗體或如請求項17之醫藥組成物，其係用於：

(a) 調節個體的免疫反應，任意地增強或誘導該免疫反應；

(b) 治療病毒感染；或

(c) 治療癌症，任意地其中該癌症為子宮內膜癌、胃癌、胃癌症、食道癌、胃與食道的交界處癌、頭及頸鱗狀細胞癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌或腎細胞癌，

任意地進一步包括對該個體投予另一治療劑，任意地其中

(i) 該另一治療劑為吲哚胺-2,3-二氧酶(IDO)之抑制劑，任意地其中該抑制劑選自下列所組成群組：依帕卡朵絲坦(epacadostat)、F001287、印朵目德(indoximod)及NLG919；或

(ii) 該另一治療劑為查核點靶向劑，任意地其中

(1) 該查核點靶向劑選自下列所組成群組：PD-1之拮抗劑、PD-L1之拮抗劑、PD-L2之拮抗劑、CTLA-4之拮抗劑、TIM-3之拮抗劑、LAG-3之拮抗劑及OX40之促效劑；或

(2) 該查核點靶向劑選自下列所組成群組：拮抗劑抗PD-1抗體、拮抗劑抗PD-L1抗體、拮抗劑抗PD-L2抗體、拮抗劑抗CTLA-4抗體、拮抗劑抗TIM-3抗體、拮抗劑抗LAG-3抗體及促效劑抗OX40抗體。

圖式

圖 1

藉西方墨點法 231-32-15 之特異性
非還原條件

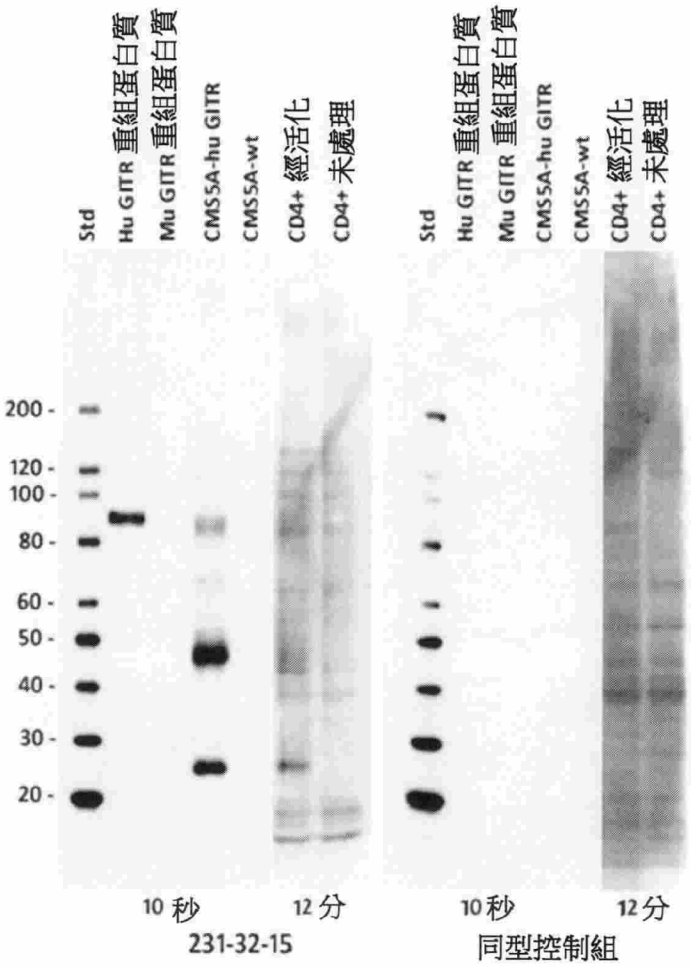


圖 2A

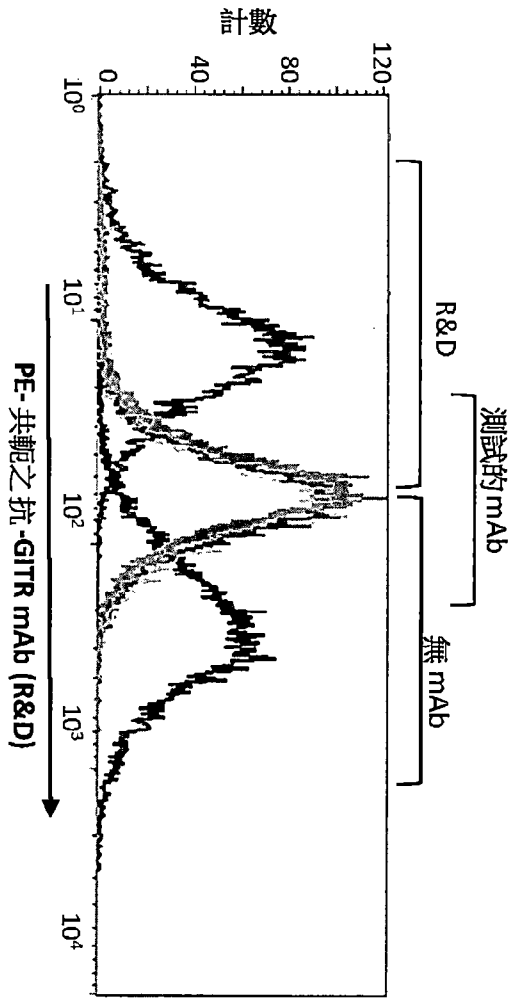

計數
120
80
40
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
測試的 mAb
R&D
無 mAb
PE- 共軛之抗 -GITR mAb (R&D)

圖 2B

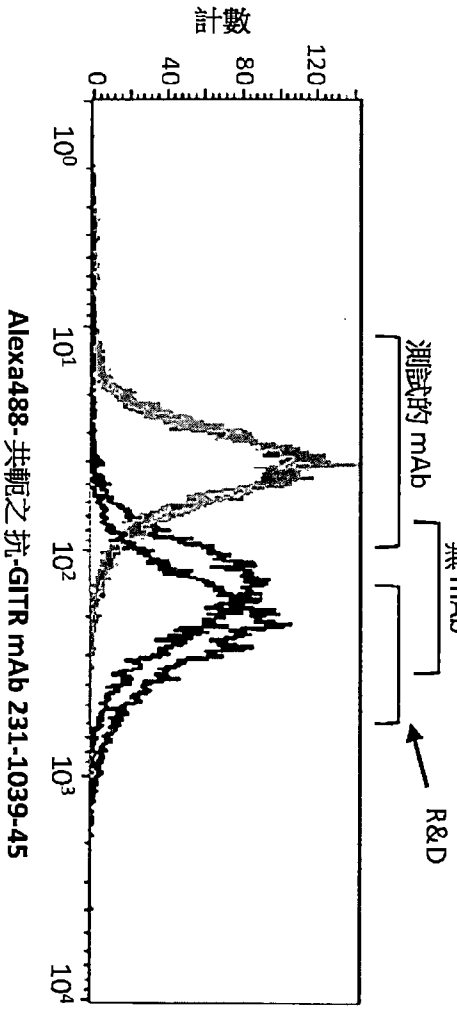

計數
120
80
40
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
測試的 mAb
無 mAb
R&D
Alexa488- 共軛之抗 -GITR mAb 231-1039-45

圖 3A

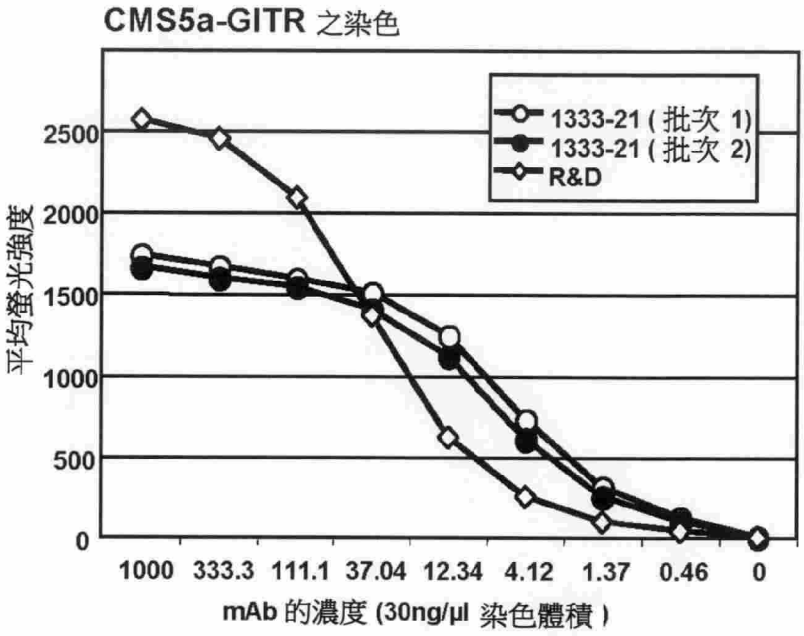

CMS5a-GITR 之染色
1333-21 (批次 1)
1333-21 (批次 2)
R&D
平均螢光強度
2500
2000
1500
1000
500
0
1000 333.3 111.1 37.04 12.34 4.12 1.37 0.46 0
mAb 的濃度 (30ng/μl 染色體積)

圖 3B

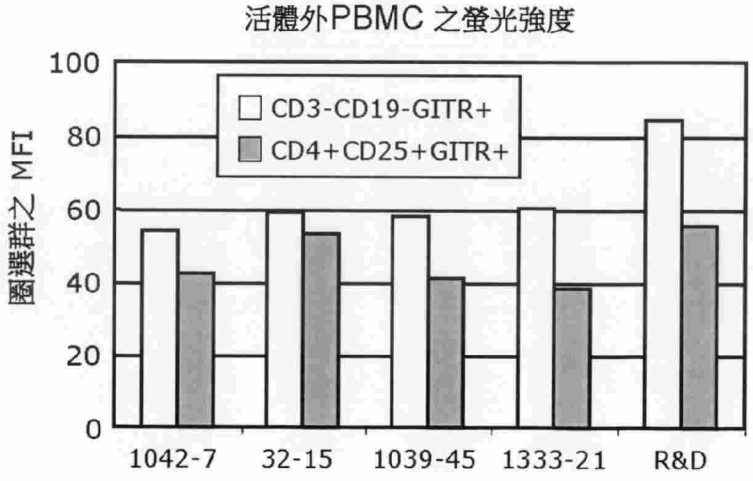
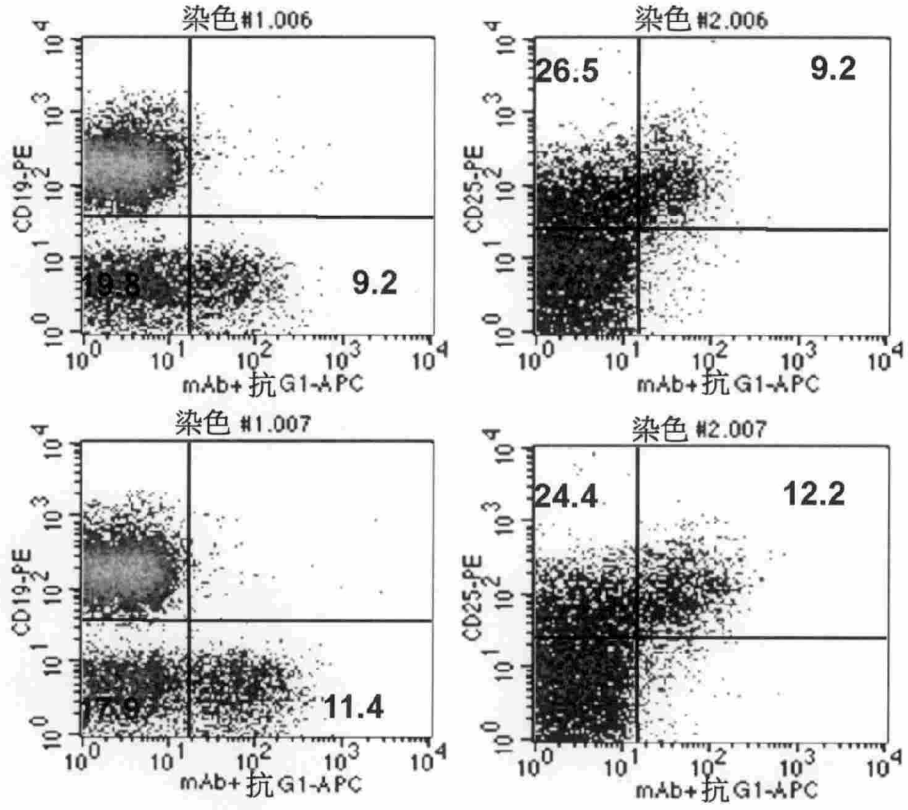

活體外PBMC 之螢光強度
CD3-CD19-GITR+
CD4+CD25+GITR+
圈選群之 MFI
100
80
60
40
20
0
1042-7 32-15 1039-45 1333-21 R&D

圖 3C

活體外 PBMC 之染色

CD3-CD19-GITR+　　**CD4+CD25+GITR+**



1333-21

R&D systems

202132337

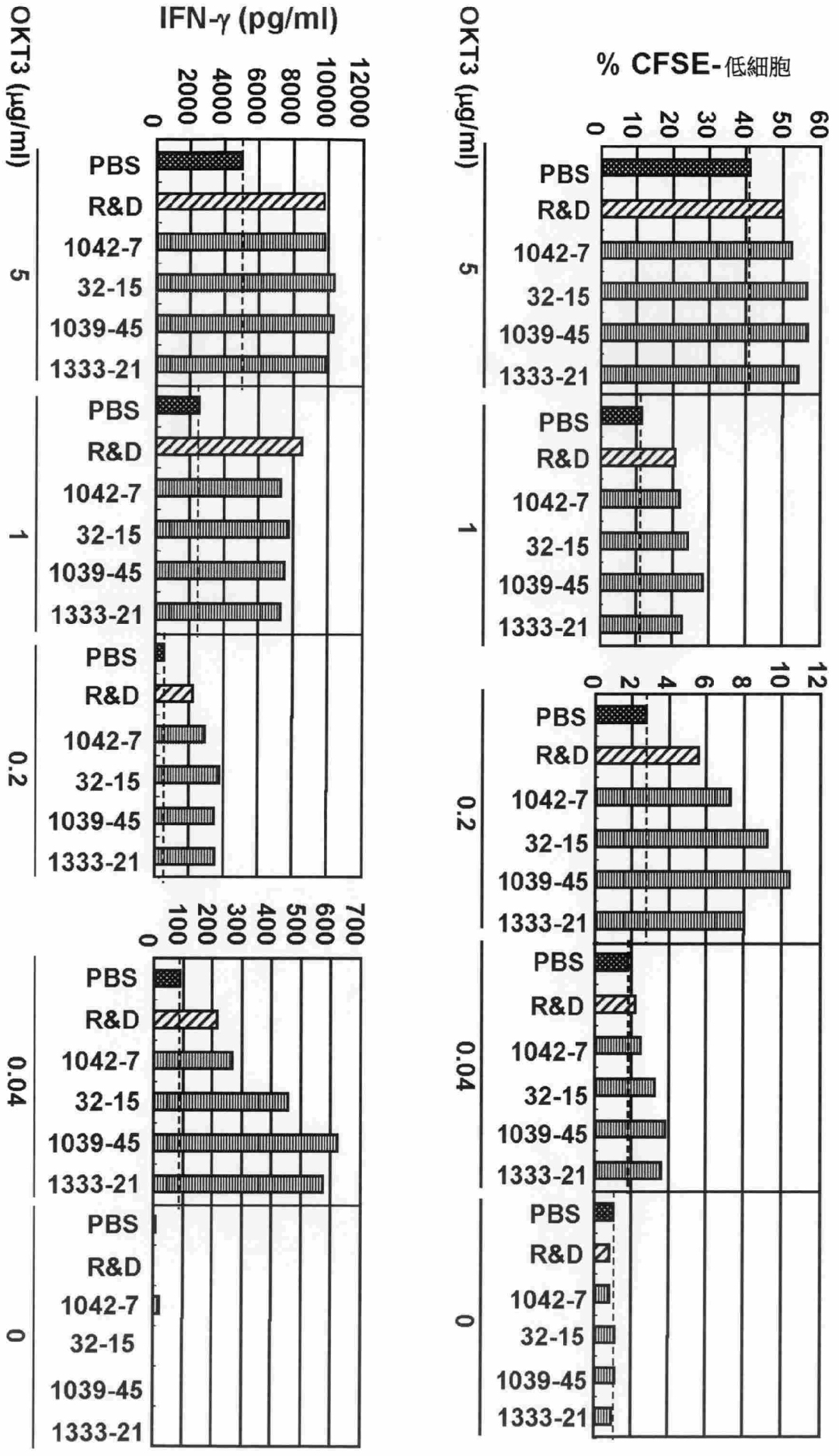
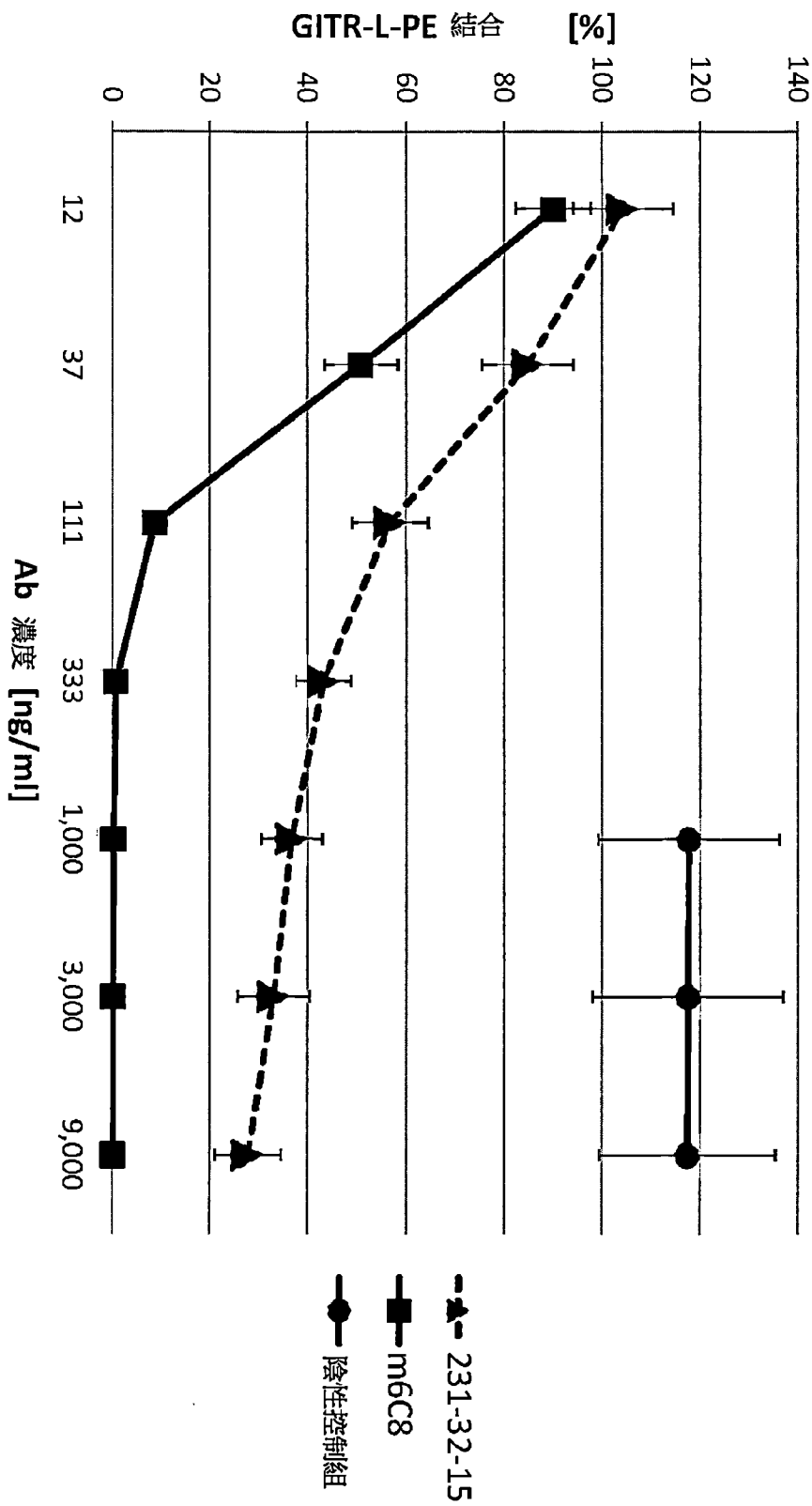

IFN-γ (pg/ml)
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
OKT3 (μg/ml)
5
1
0.2
0.04
0
PBS
R&D
1042-7
32-15
1039-45
1333-21
0
100
200
300
400
500
600
700
% CFSE-低細胞
0
10
20
30
40
50
60
0
2
4
6
8
10
12

圖 4

圖 5


GITR-L-PE 結合 [%]
0
20
40
60
80
100
120
140
Ab 濃度 [ng/ml]
12
37
111
333
1,000
3,000
9,000
231-32-15
m6C8
陰性控制組

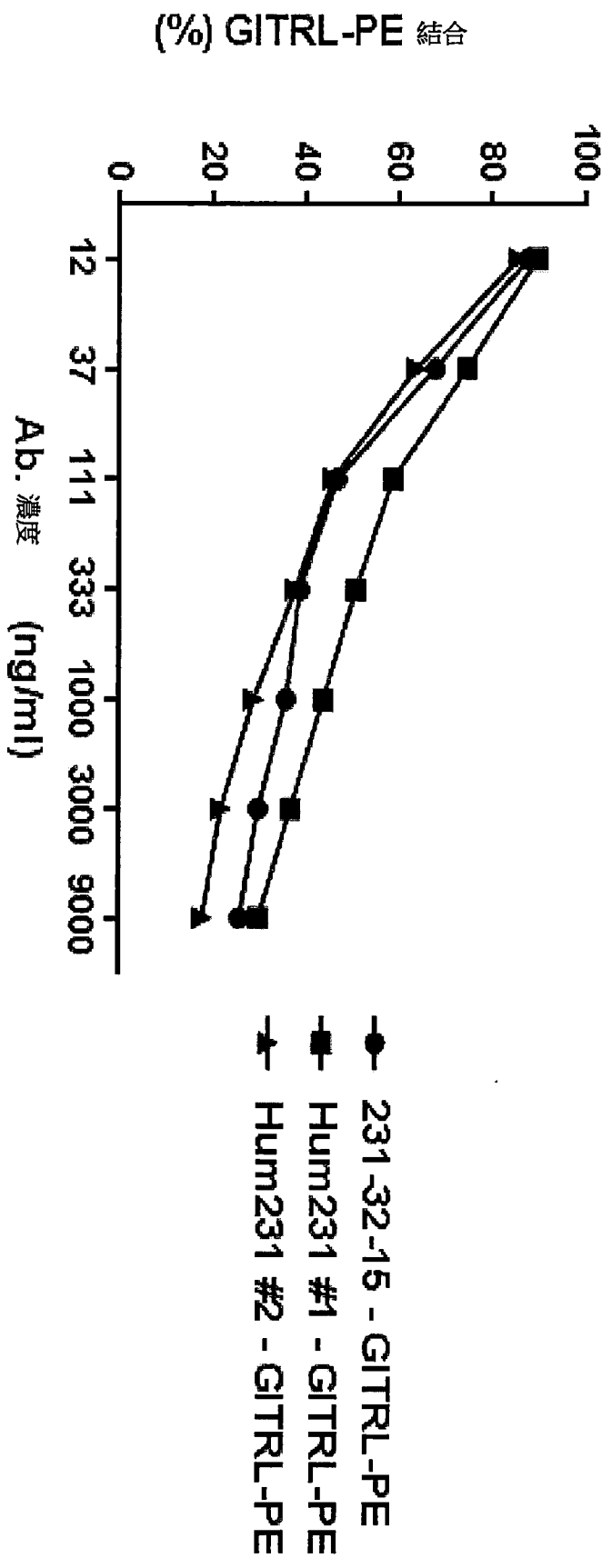

(%) GITRL-PE 結合
0
20
40
60
80
100
12
37
111
333
1000
3000
9000
Ab. 濃度 (ng/ml)
231-32-15 - GITRL-PE
Hum231 #1 - GITRL-PE
Hum231 #2 - GITRL-PE

圖 6

圖 7

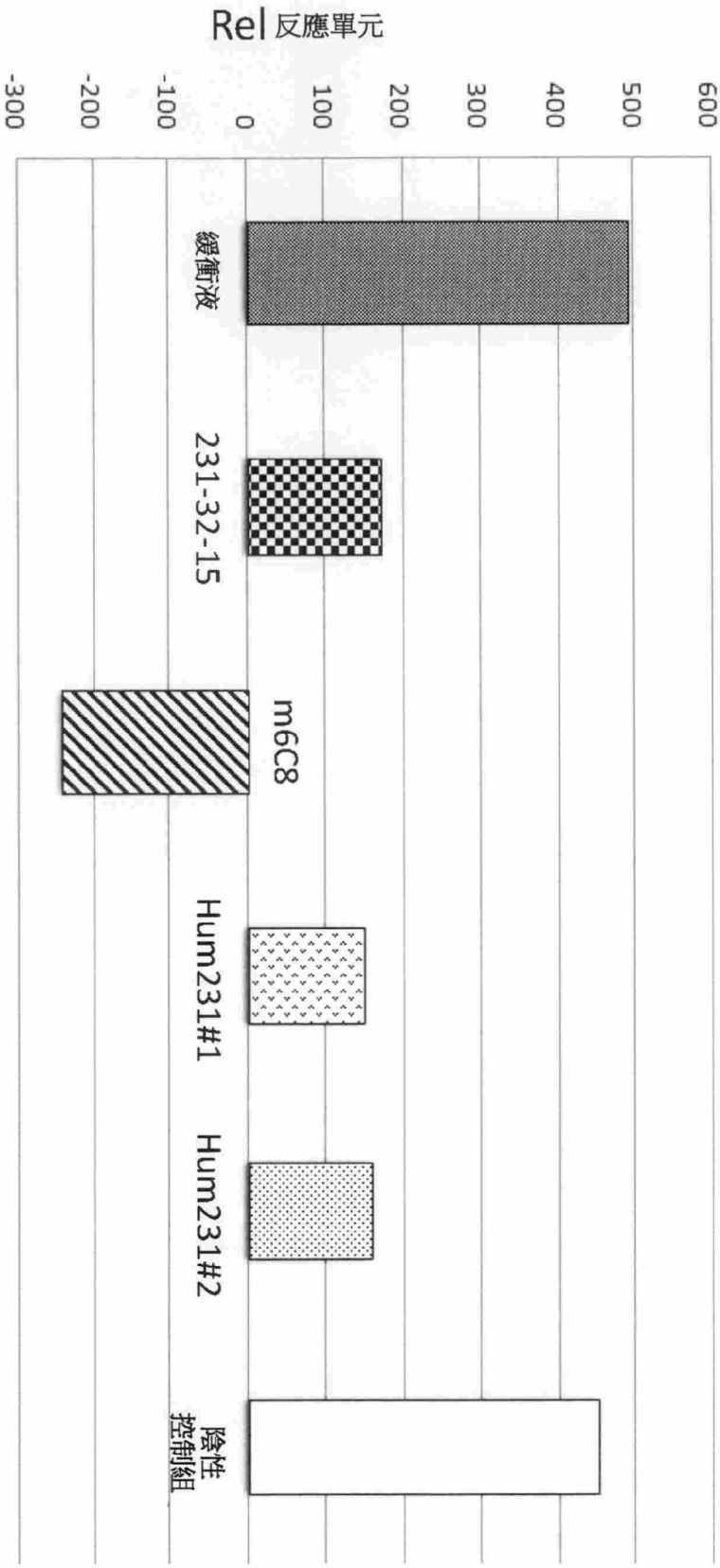

在 mAb 存在下 GITR 配體結合
Rel 反應單元
600
500
400
300
200
100
0
-100
-200
-300
緩衝液
231-32-15
m6C8
Hum231#1
Hum231#2
陰性
控制組

圖 8A

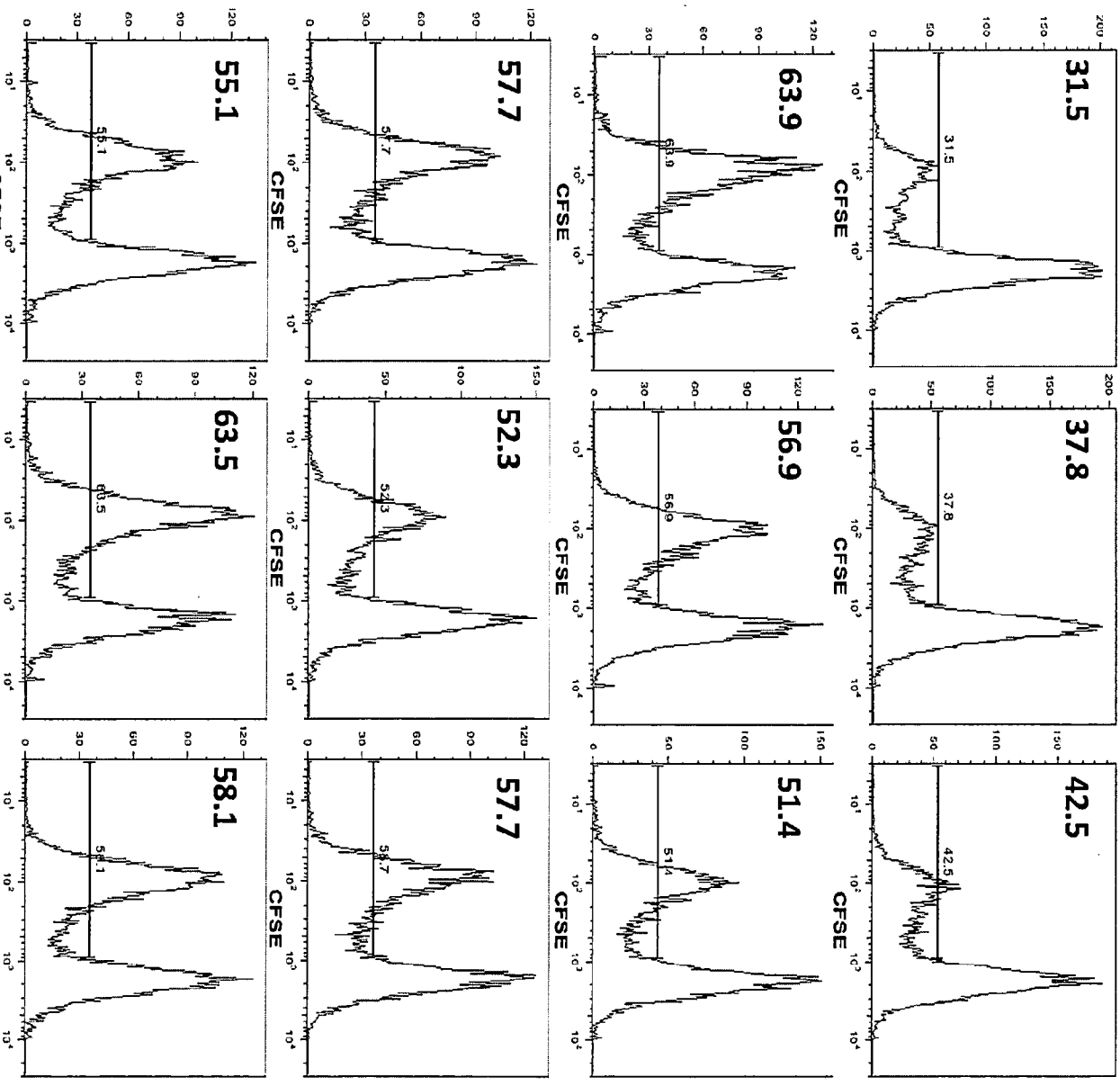
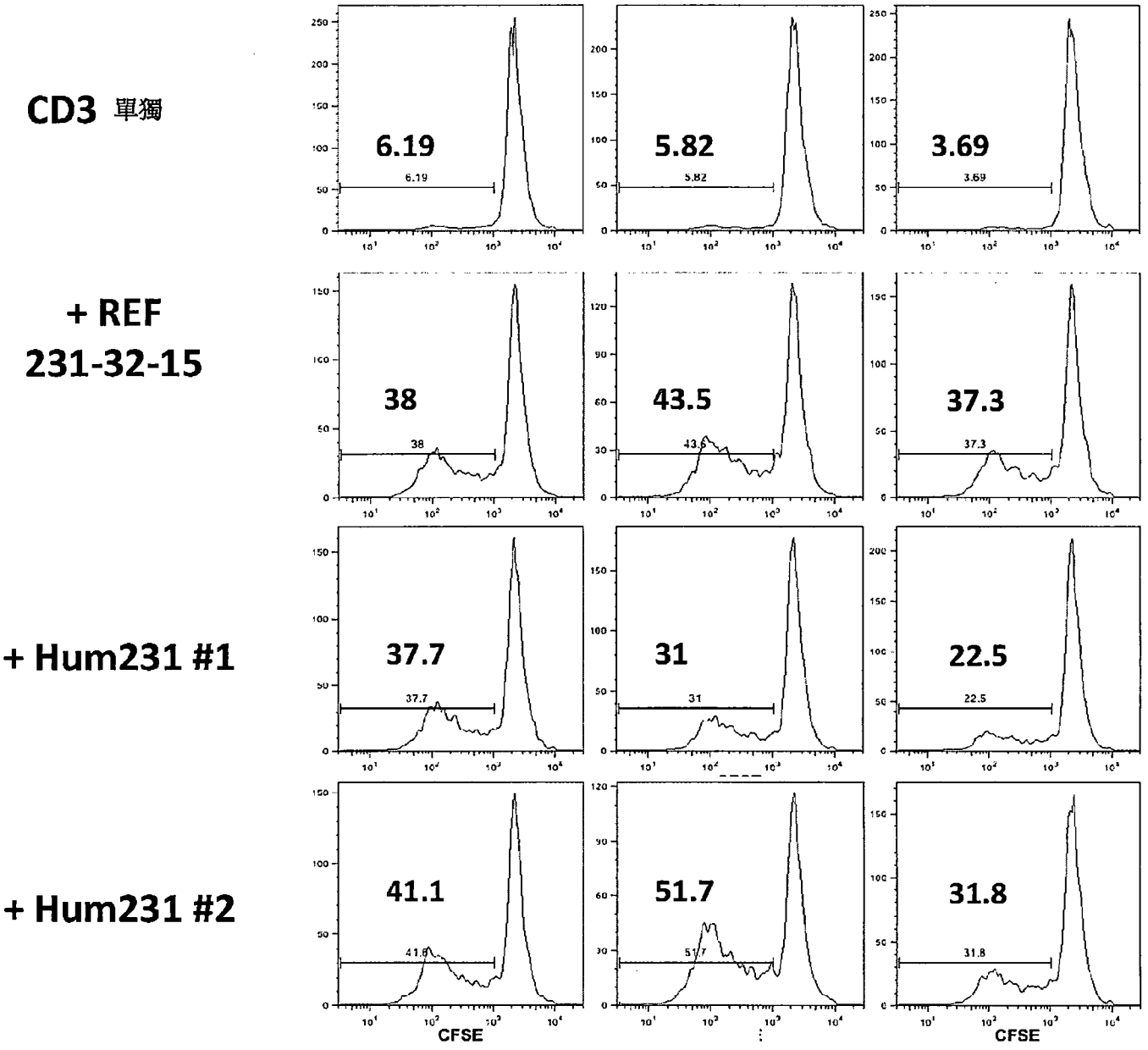

CD3 單獨
+ REF 231-32-15
+ Hum231 #1
+ Hum231 #2
31.5
37.8
42.5
63.9
56.9
51.4
57.7
52.3
57.7
55.1
63.5
58.1
CFSE

圖 8B



202132337

圖 9A

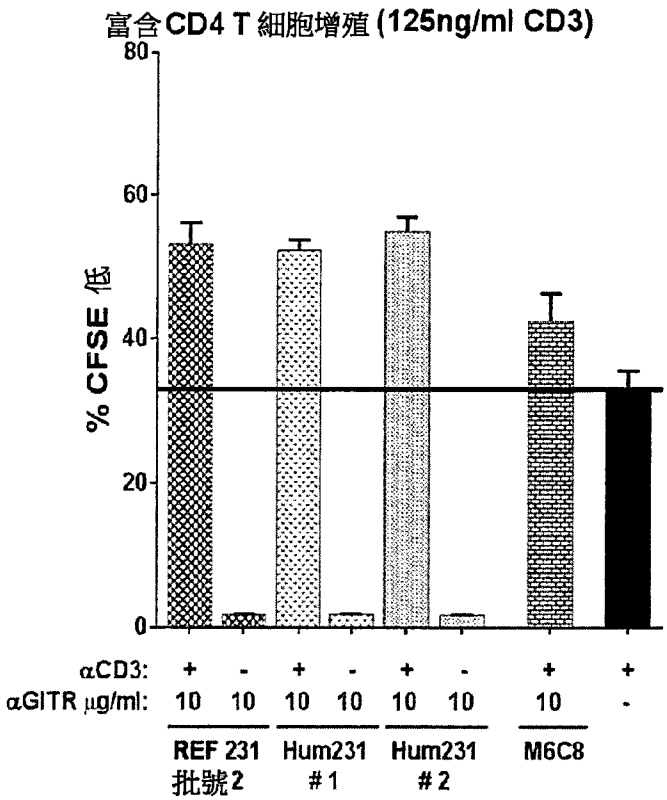

富含CD4 T細胞增殖 (125ng/ml CD3)
% CFSE 低
80
60
40
20
0
αCD3: + - + - + - + +
αGITR μg/ml: 10 10 10 10 10 10 10 -
REF 231 批號2
Hum231 #1
Hum231 #2
M6C8

圖 9B

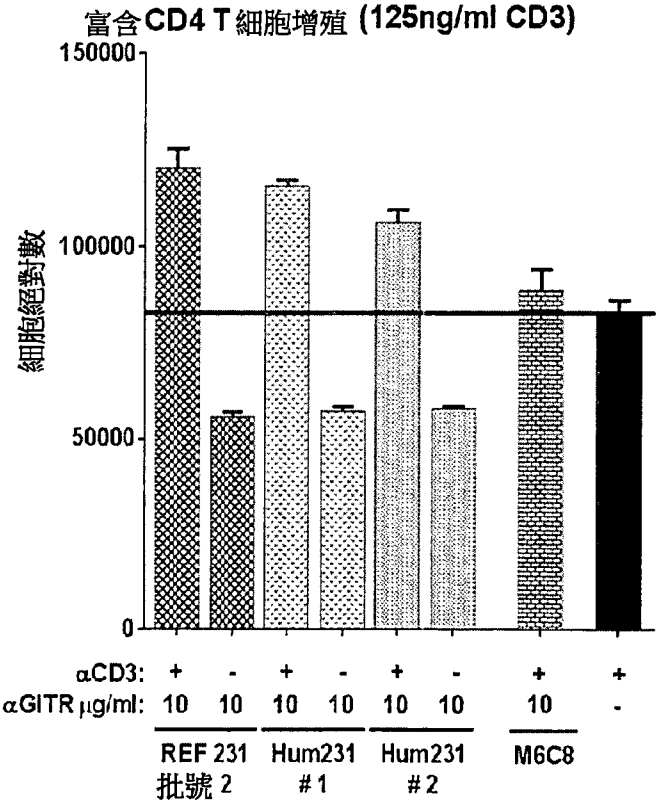

富含CD4 T細胞增殖 (125ng/ml CD3)
細胞絕對數
150000
100000
50000
0
αCD3: + - + - + - + +
αGITR μg/ml: 10 10 10 10 10 10 10 -
REF 231 批號 2
Hum231 #1
Hum231 #2
M6C8

圖 10A

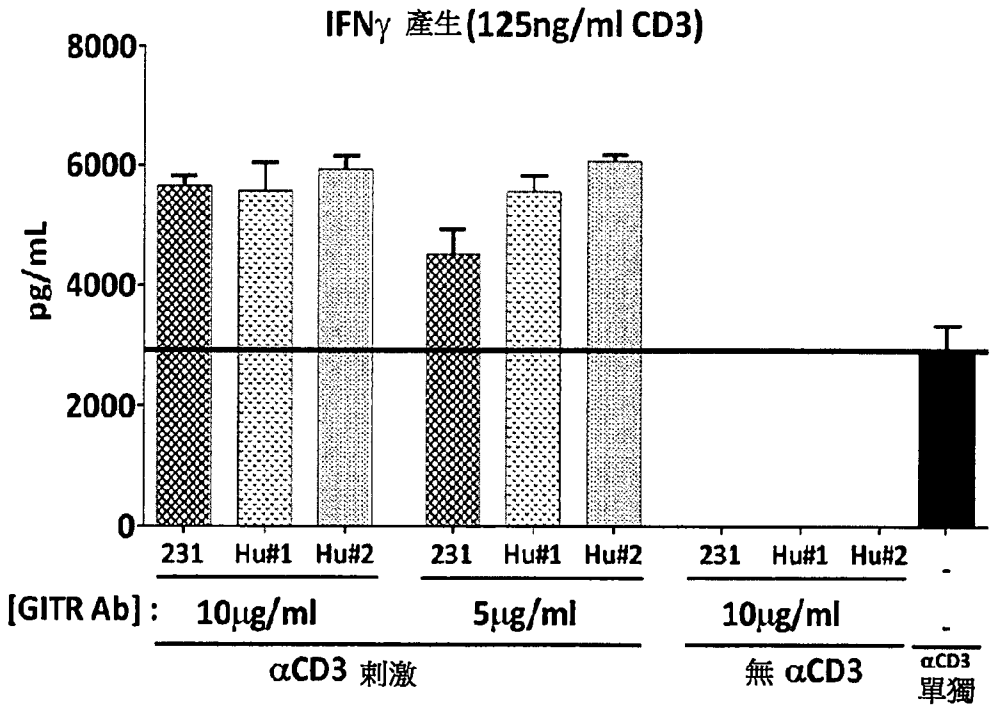

IFNγ 產生(125ng/ml CD3)
8000
6000
4000
2000
0
pg/mL
231
Hu#1
Hu#2
231
Hu#1
Hu#2
231
Hu#1
Hu#2
-
[GITR Ab] :
10μg/ml
5μg/ml
10μg/ml
-
αCD3 刺激
無 αCD3
αCD3
單獨

圖 10B

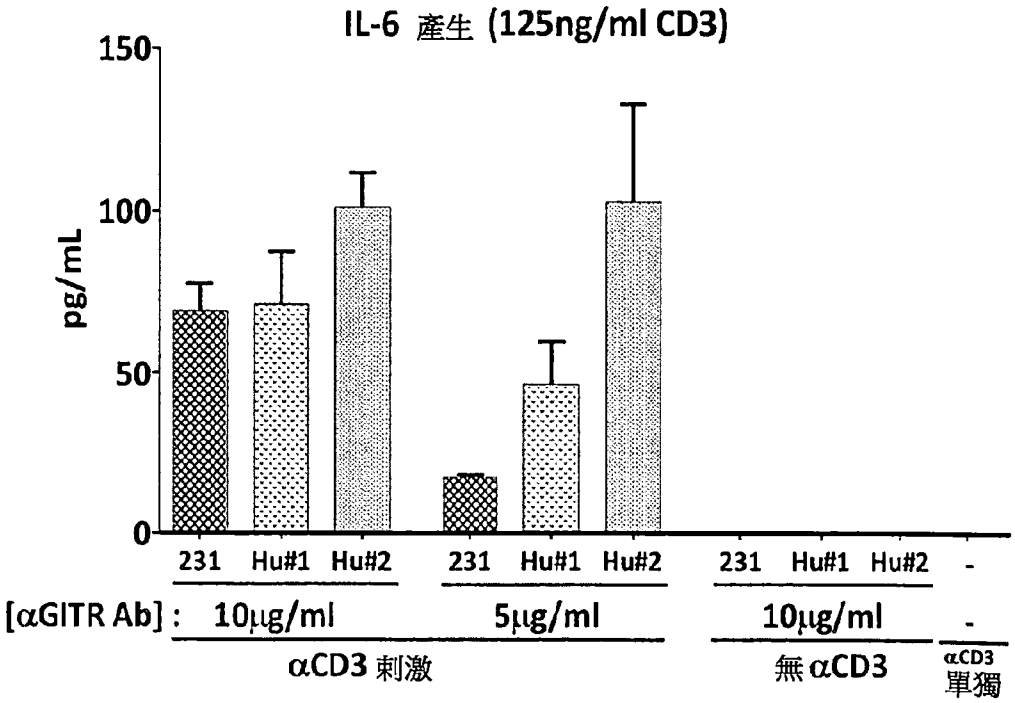

IL-6 產生 (125ng/ml CD3)
150
100
50
0
pg/mL
231
Hu#1
Hu#2
231
Hu#1
Hu#2
231
Hu#1
Hu#2
-
[αGITR Ab] :
10μg/ml
5μg/ml
10μg/ml
-
αCD3 刺激
無 αCD3
αCD3
單獨

圖 10C

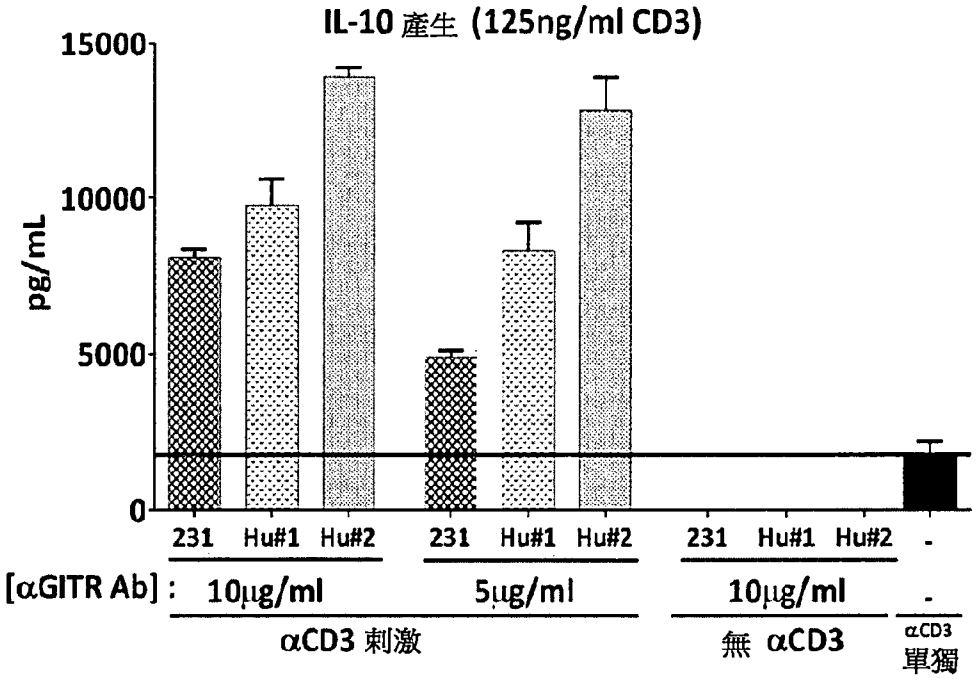
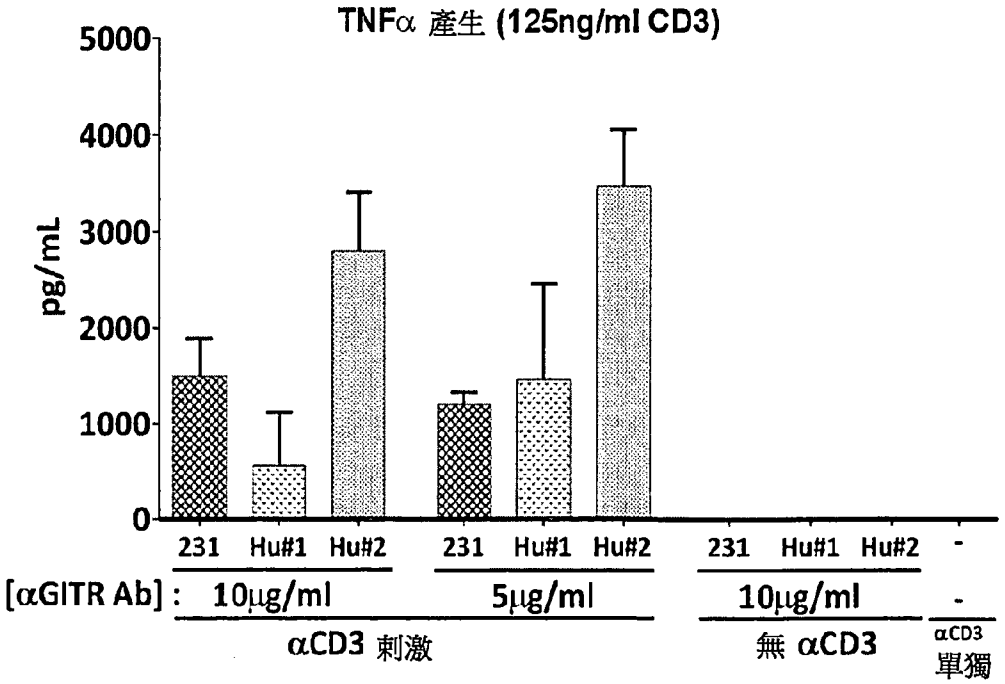

IL-10 產生 (125ng/ml CD3)
15000
10000
5000
0
pg/mL
231
Hu#1
Hu#2
231
Hu#1
Hu#2
231
Hu#1
Hu#2
-
[αGITR Ab] :
10μg/ml
5μg/ml
10μg/ml
-
αCD3 刺激
無 αCD3
αCD3 單獨

圖 10D


TNFα 產生 (125ng/ml CD3)
5000
4000
3000
2000
1000
0
pg/mL
231
Hu#1
Hu#2
231
Hu#1
Hu#2
231
Hu#1
Hu#2
-
[αGITR Ab] :
10μg/ml
5μg/ml
10μg/ml
-
αCD3 刺激
無 αCD3
αCD3 單獨

202132337

圖 11

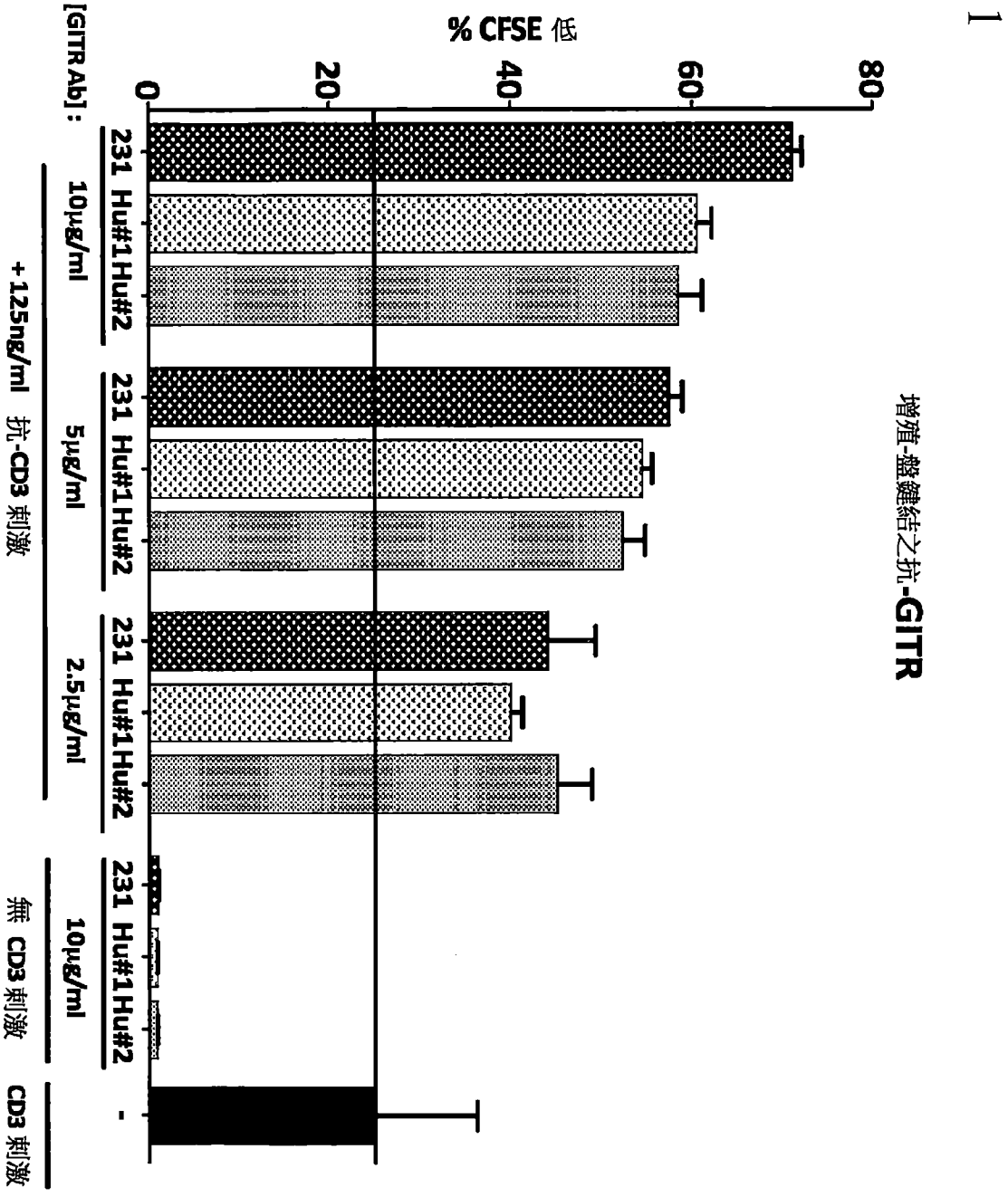


圖 12A

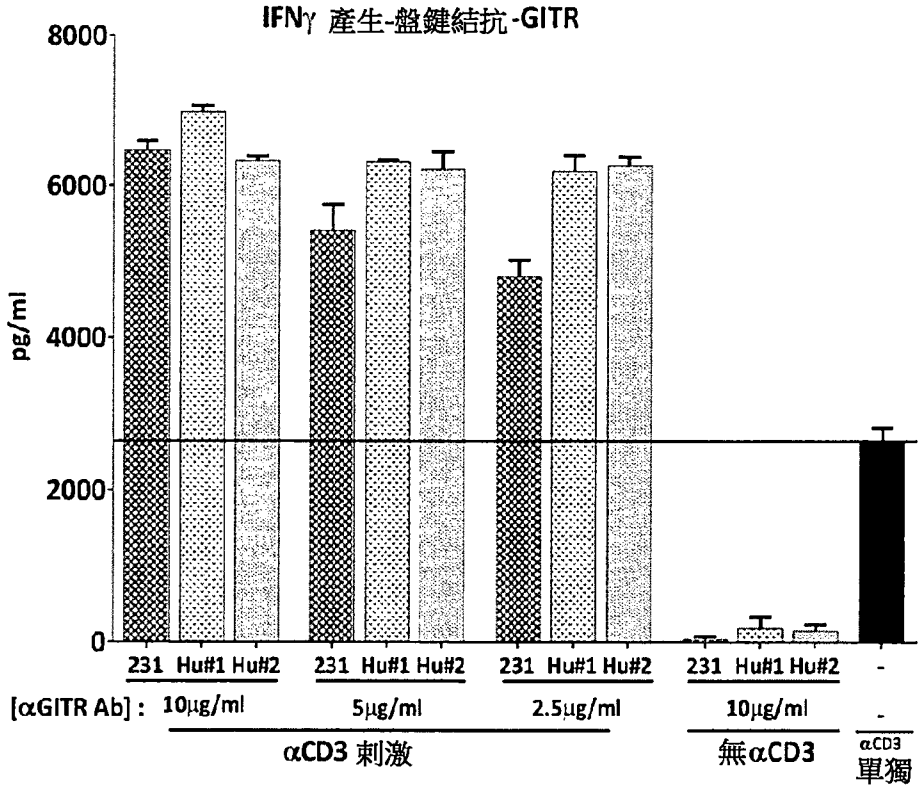

IFNγ 產生-盤鍵結抗-GITR
8000
6000
4000
2000
0
pg/ml
231 Hu#1 Hu#2
231 Hu#1 Hu#2
231 Hu#1 Hu#2
231 Hu#1 Hu#2
-
[αGITR Ab] : 10μg/ml
5μg/ml
2.5μg/ml
10μg/ml
-
αCD3 刺激
無αCD3
αCD3
單獨

圖 12B

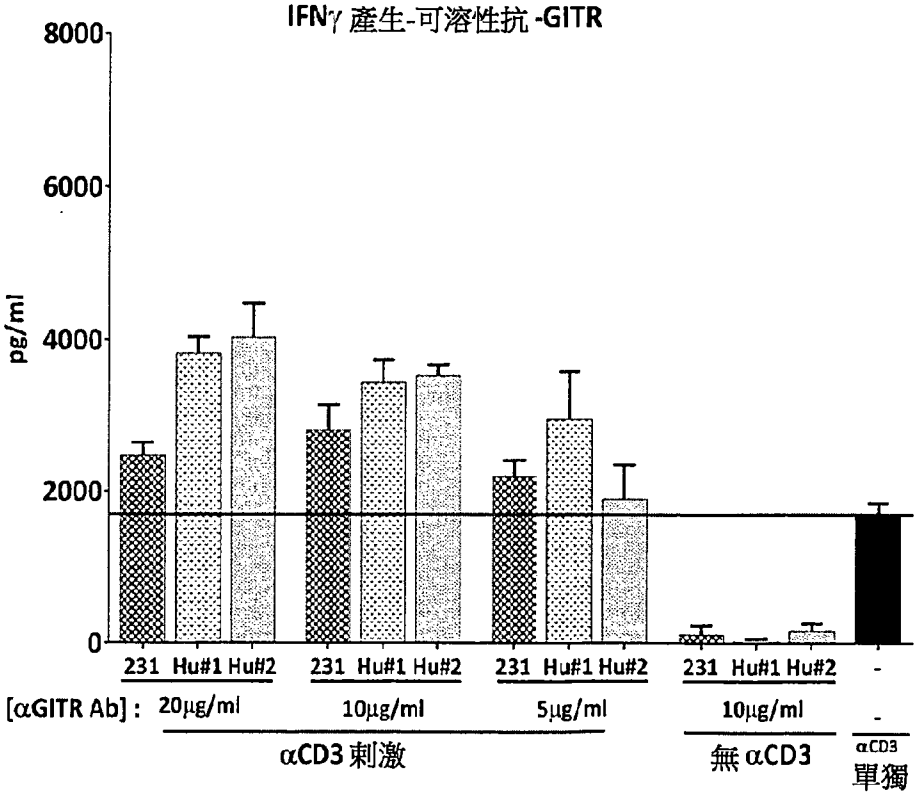

IFNγ 產生-可溶性抗 -GITR
8000
6000
4000
2000
0
pg/ml
231 Hu#1 Hu#2
231 Hu#1 Hu#2
231 Hu#1 Hu#2
231 Hu#1 Hu#2
-
[αGITR Ab] : 20μg/ml
10μg/ml
5μg/ml
10μg/ml
-
αCD3 刺激
無 αCD3
αCD3
單獨

圖 13

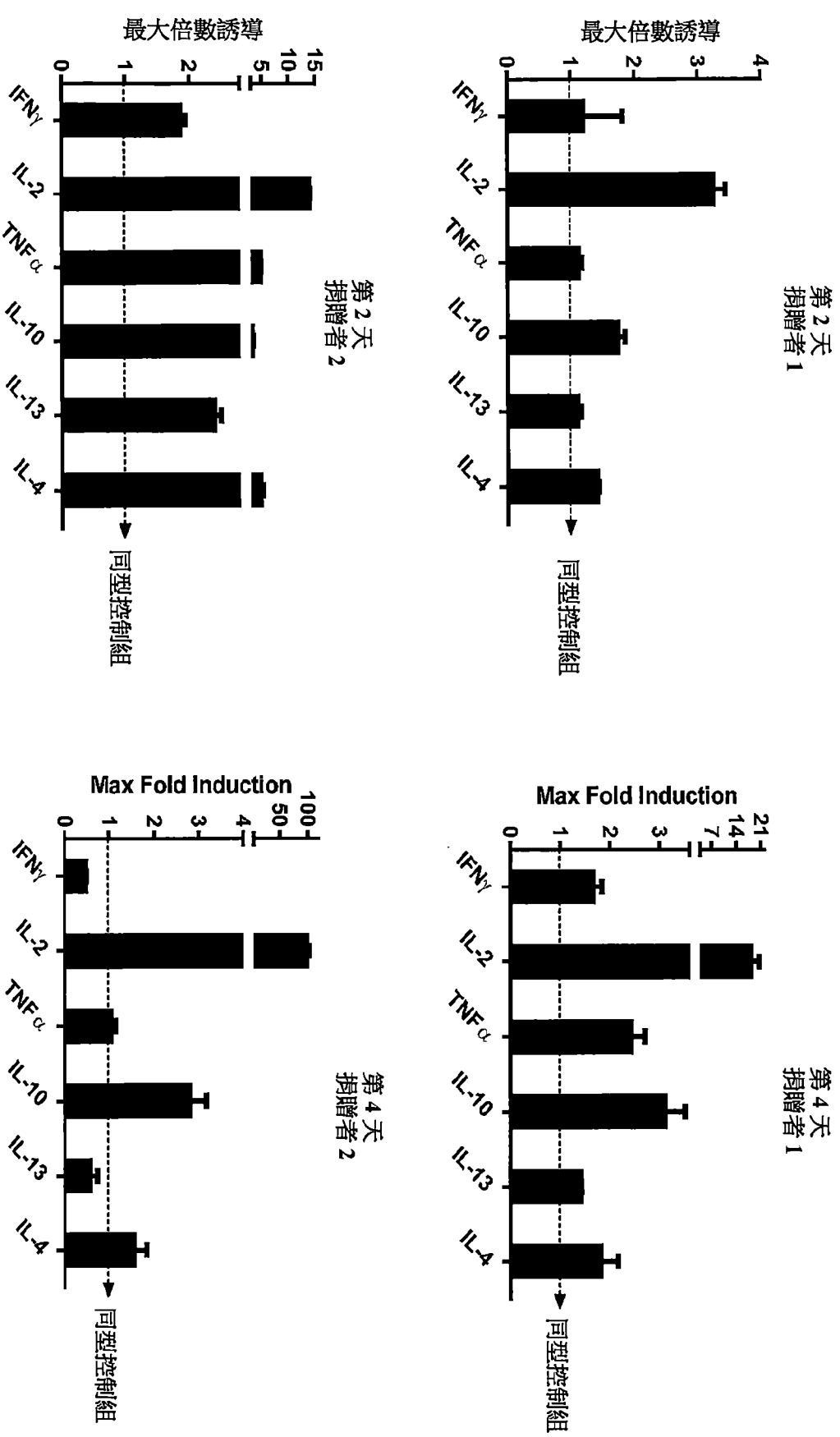
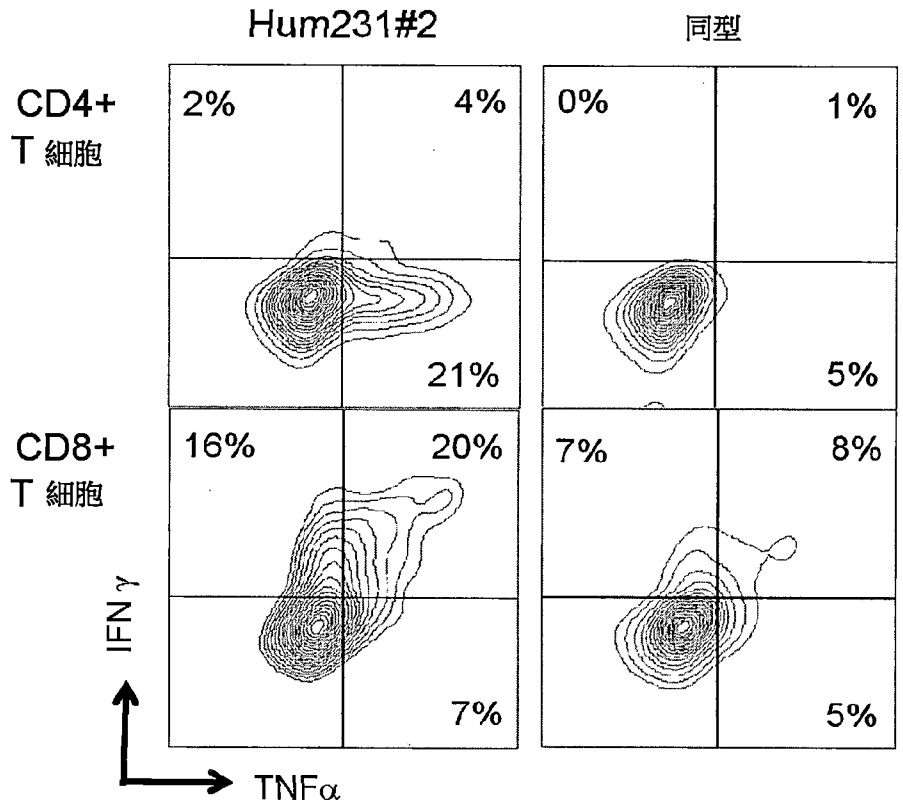

最大倍數誘導
第 2 天
捐贈者 1
IFNγ
IL-2
TNFα
IL-10
IL-13
IL-4
同型控制組
最大倍數誘導
第 2 天
捐贈者 2
Max Fold Induction
第 4 天
捐贈者 1
Max Fold Induction
第 4 天
捐贈者 2
Hum231#2

圖 14A



202132337

圖 14B

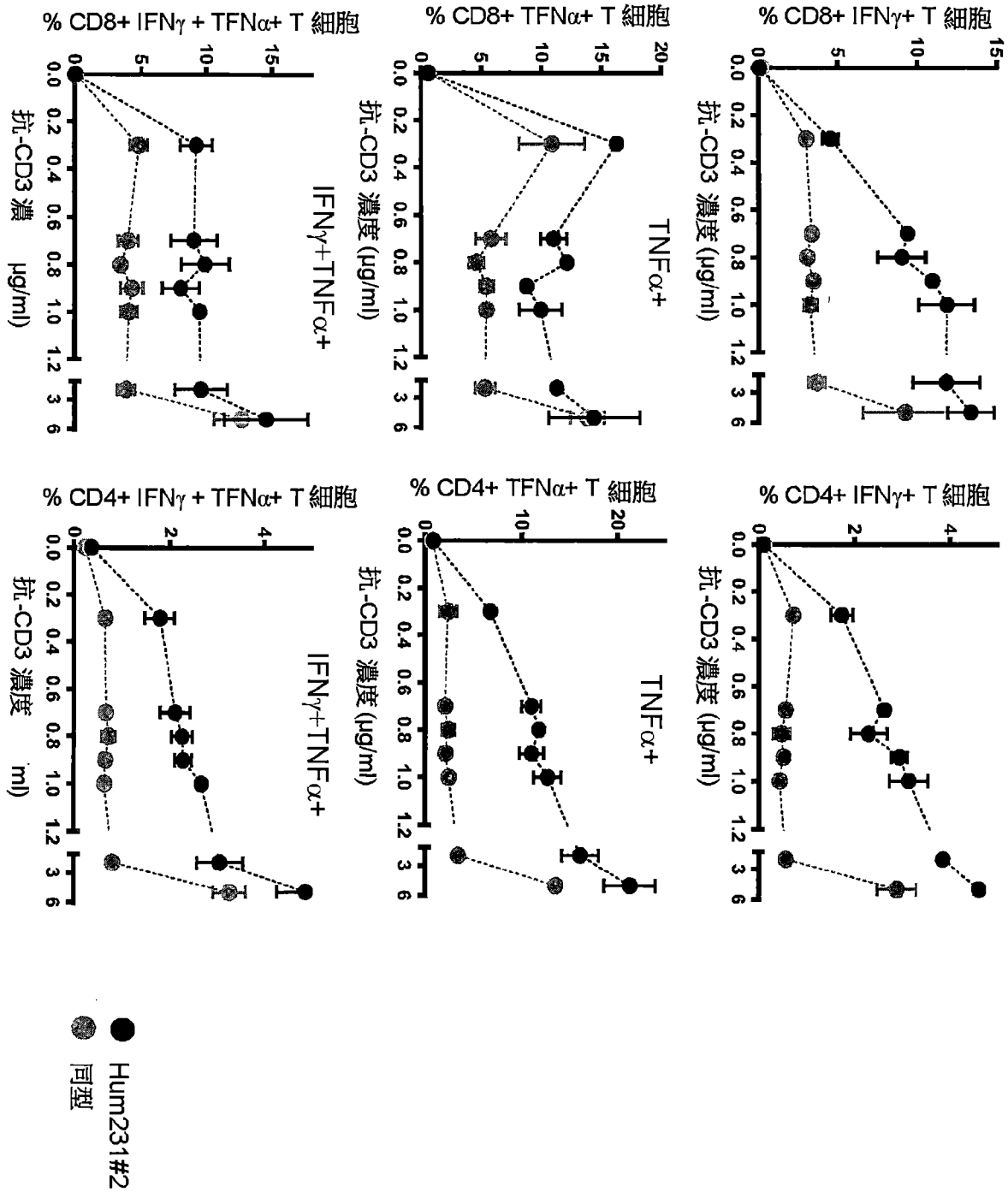

CD8+ T 細胞
CD4+ T 細胞
IFNγ+
TNFα+
IFNγ+TNFα+
% CD8+ IFNγ+ T 細胞
% CD8+ TFNα+ T 細胞
% CD8+ IFNγ + TFNα+ T 細胞
% CD4+ IFNγ+ T 細胞
% CD4+ TFNα+ T 細胞
% CD4+ IFNγ + TFNα+ T 細胞
抗-CD3 濃度 (μg/ml)
抗-CD3 濃度 μg/ml)
抗-CD3 濃度 ml)
Hum231#2
同型

圖 14C

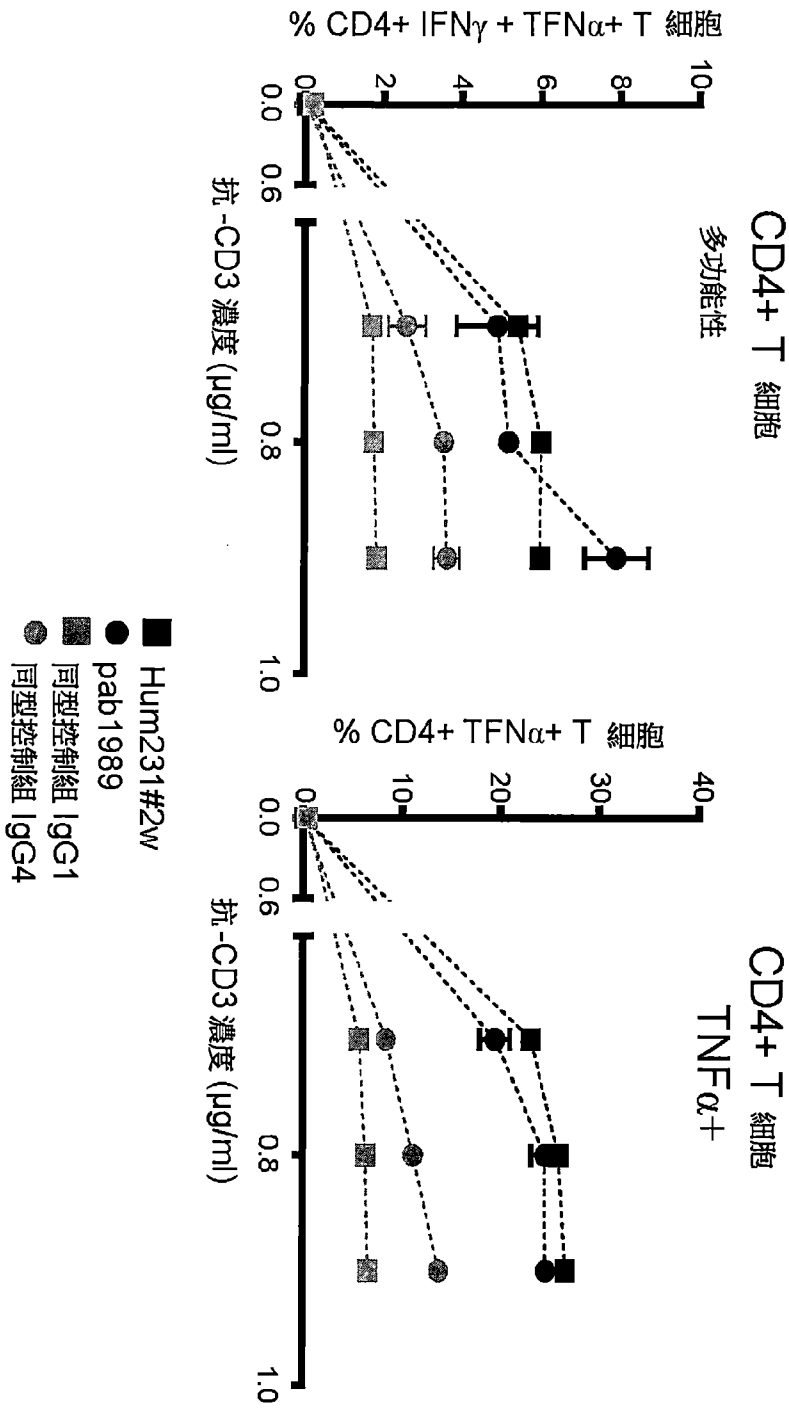

CD4+ T 細胞
多功能性
% CD4+ IFNγ + TFNα+ T 細胞
0
2
4
6
8
10
0.0
0.6
0.8
1.0
抗-CD3 濃度 (μg/ml)
CD4+ T 細胞
TNFα+
% CD4+ TFNα+ T 細胞
0
10
20
30
40
0.0
0.6
0.8
1.0
抗-CD3 濃度 (μg/ml)
Hum231#2w
pab1989
同型控制組 IgG1
同型控制組 IgG4

圖 15A

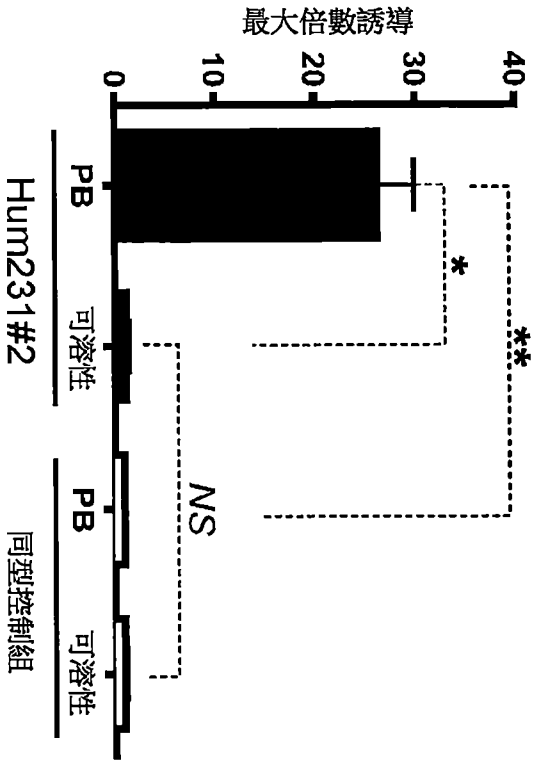


圖 15B

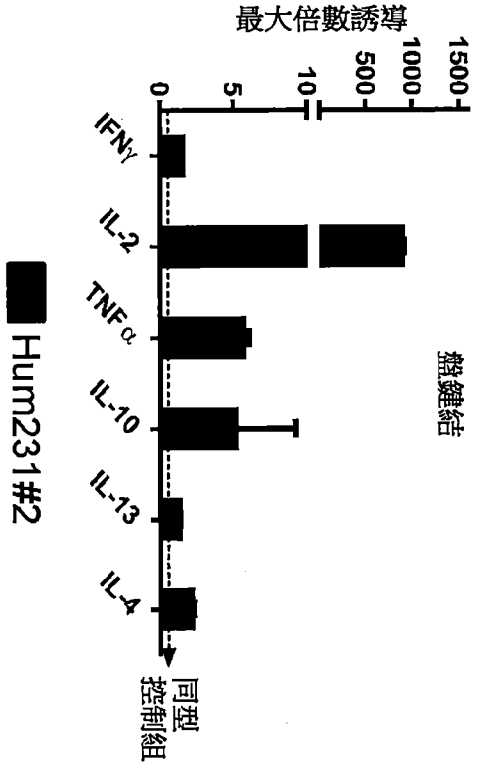


圖 15C

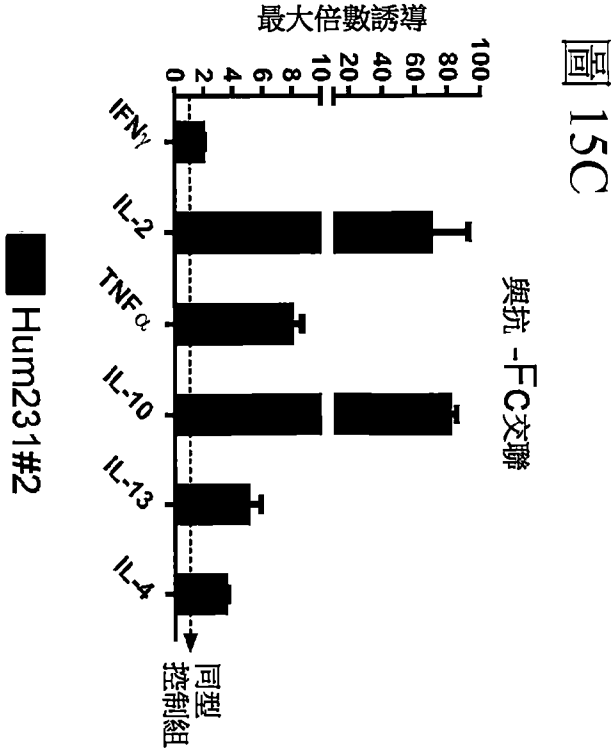


圖 16A

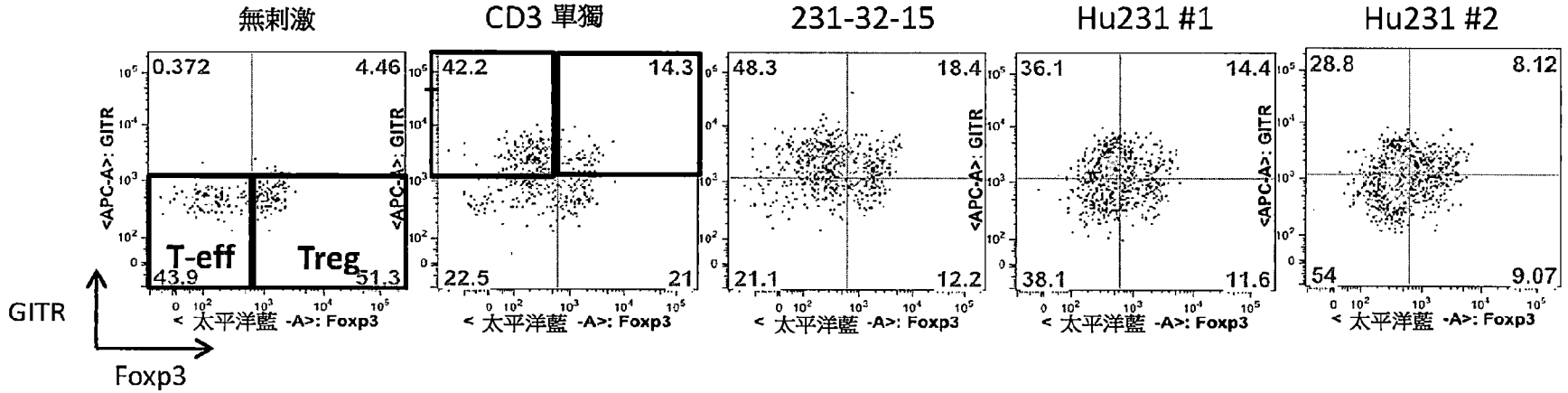
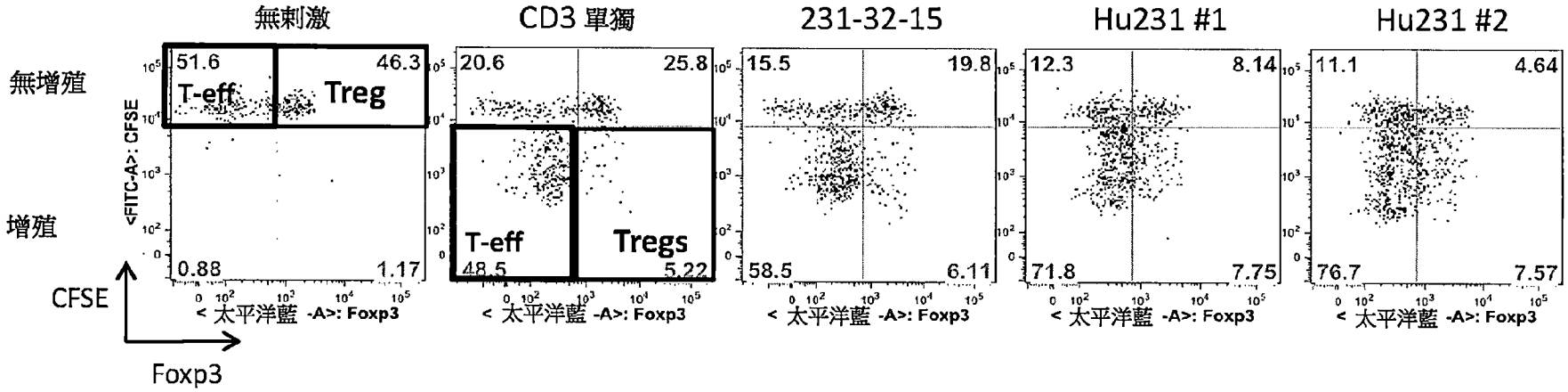


圖 16B



202132337

圖 17A

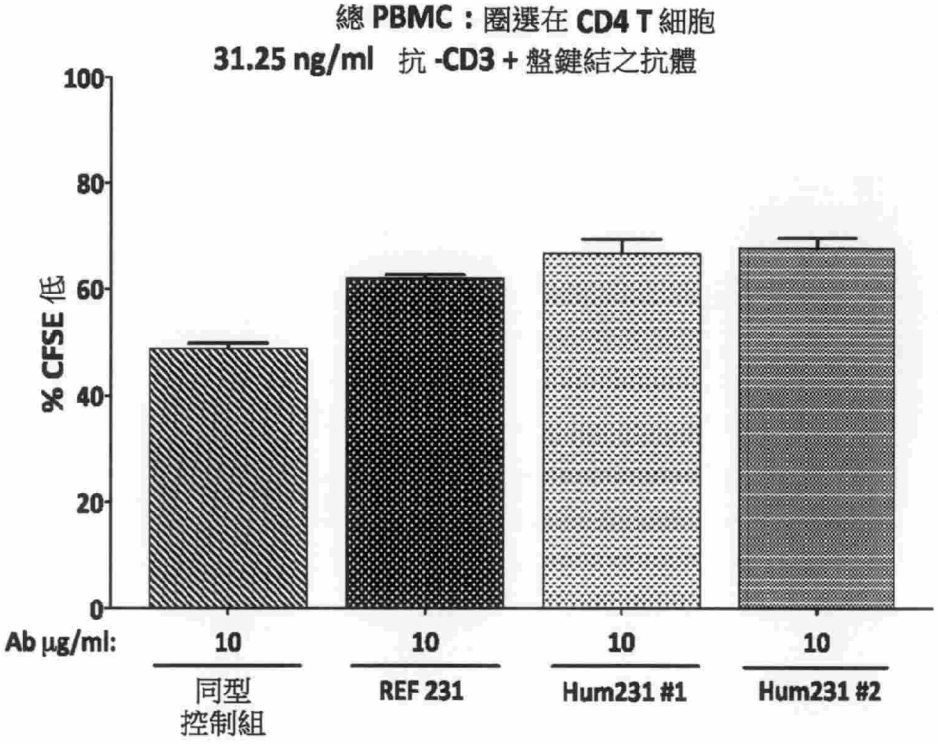

總 PBMC：圈選在 CD4 T 細胞
31.25 ng/ml 抗 -CD3 + 盤鍵結之抗體
% CFSE 低
100
80
60
40
20
0
Ab µg/ml:
10
10
10
10
同型
控制組
REF 231
Hum231 #1
Hum231 #2

圖 17B

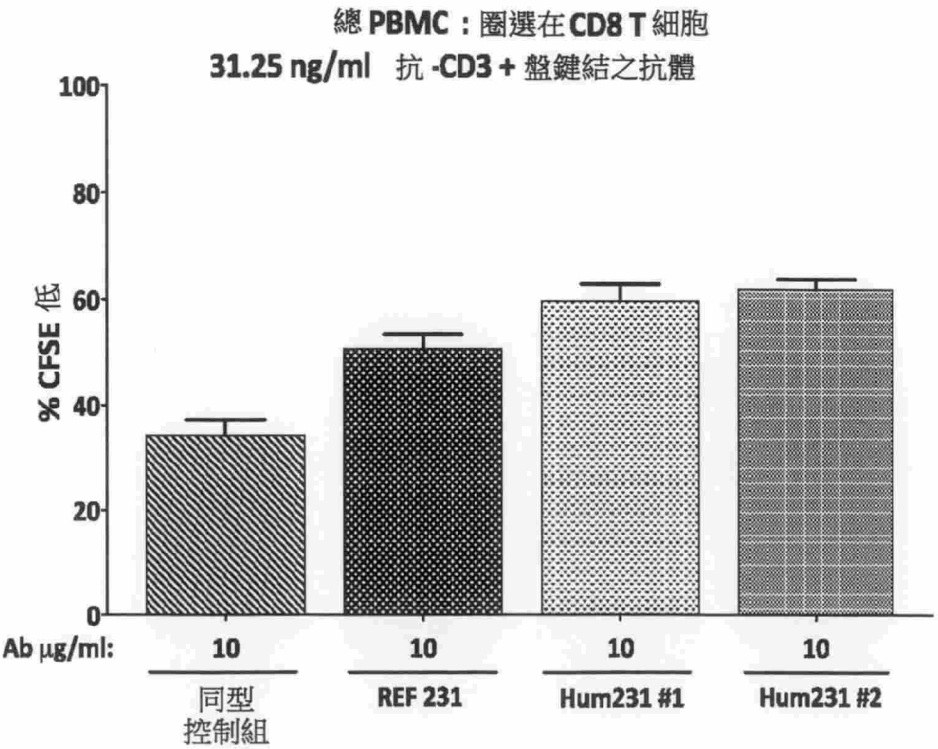

總 PBMC：圈選在CD8 T 細胞
31.25 ng/ml 抗 -CD3 + 盤鍵結之抗體
% CFSE 低
100
80
60
40
20
0
Ab µg/ml:
10
10
10
10
同型
控制組
REF 231
Hum231 #1
Hum231 #2

圖 18A

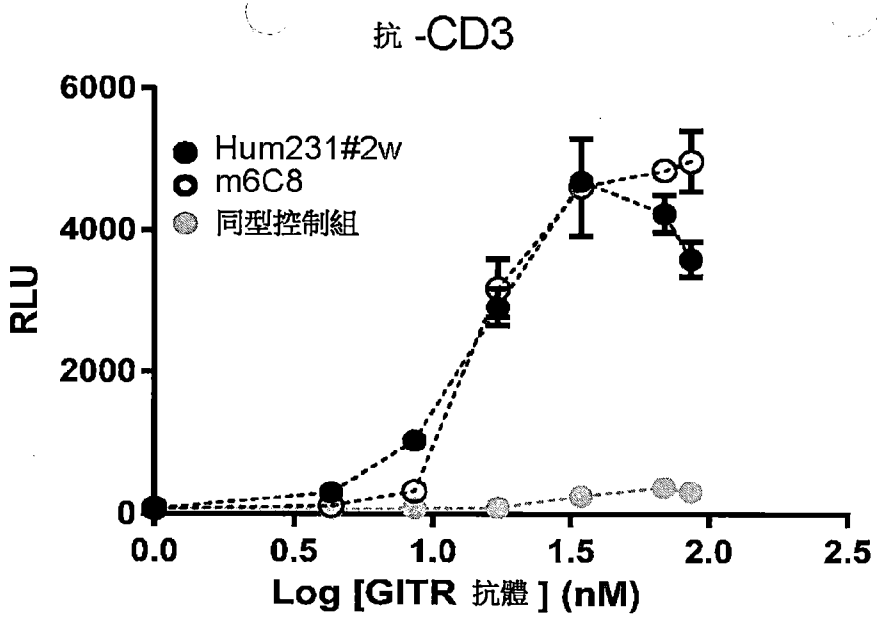


圖 18B

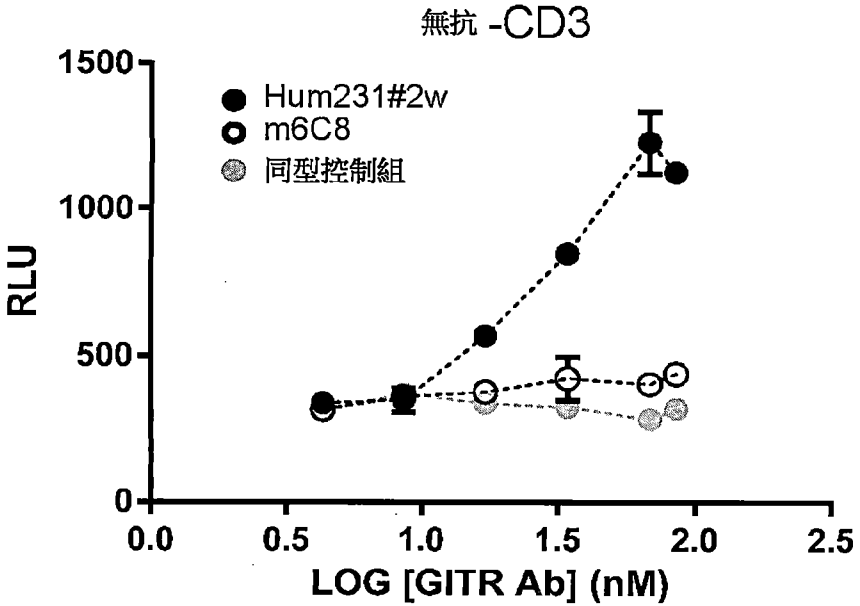
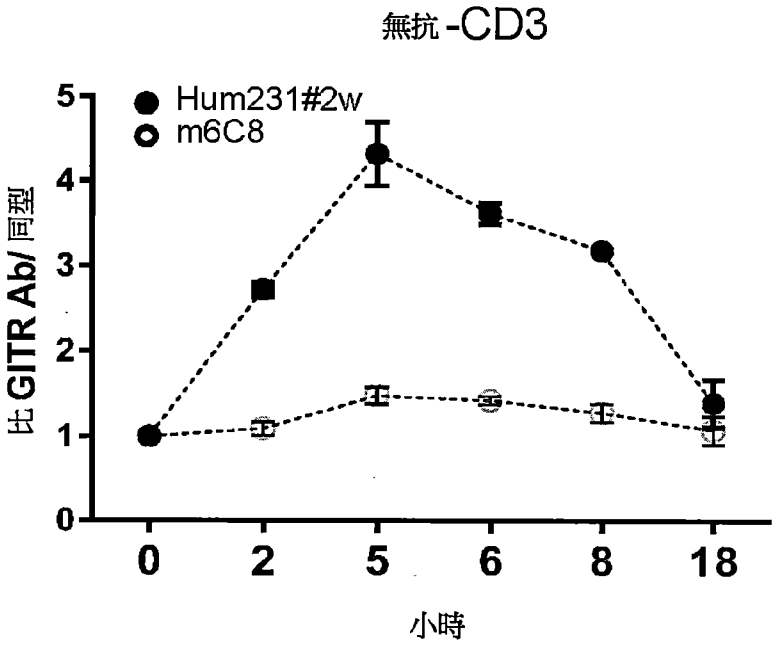


圖 18C



202132337

圖 19A

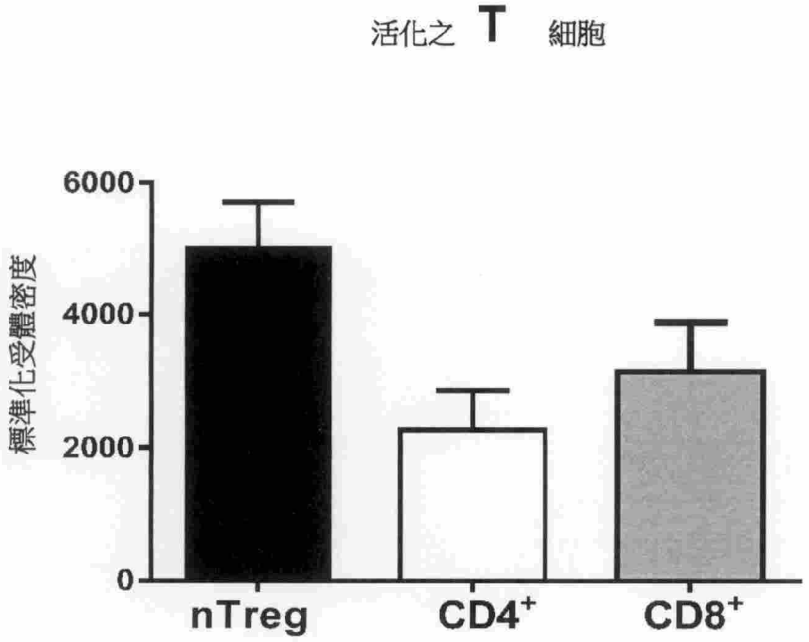
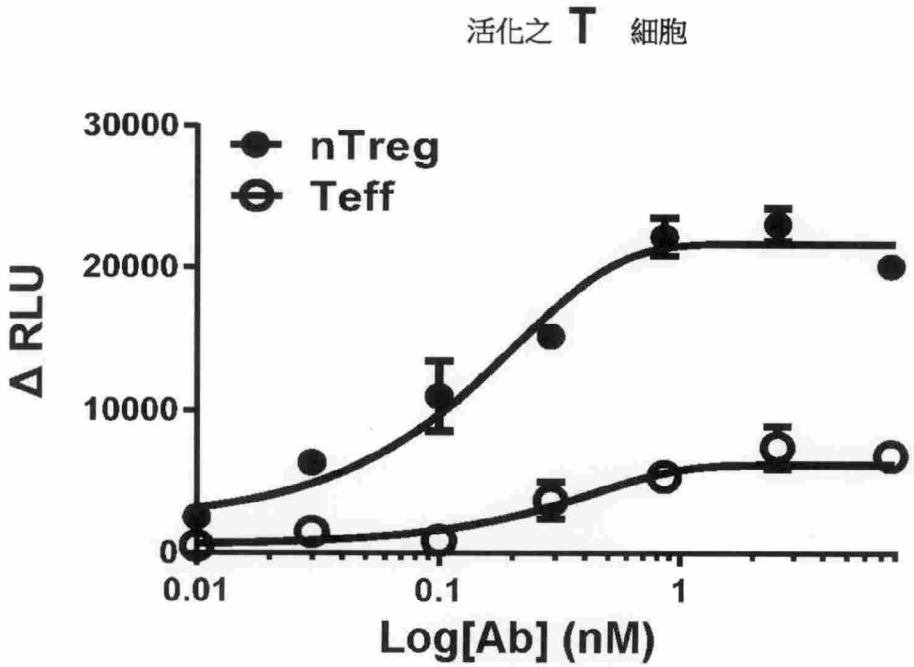
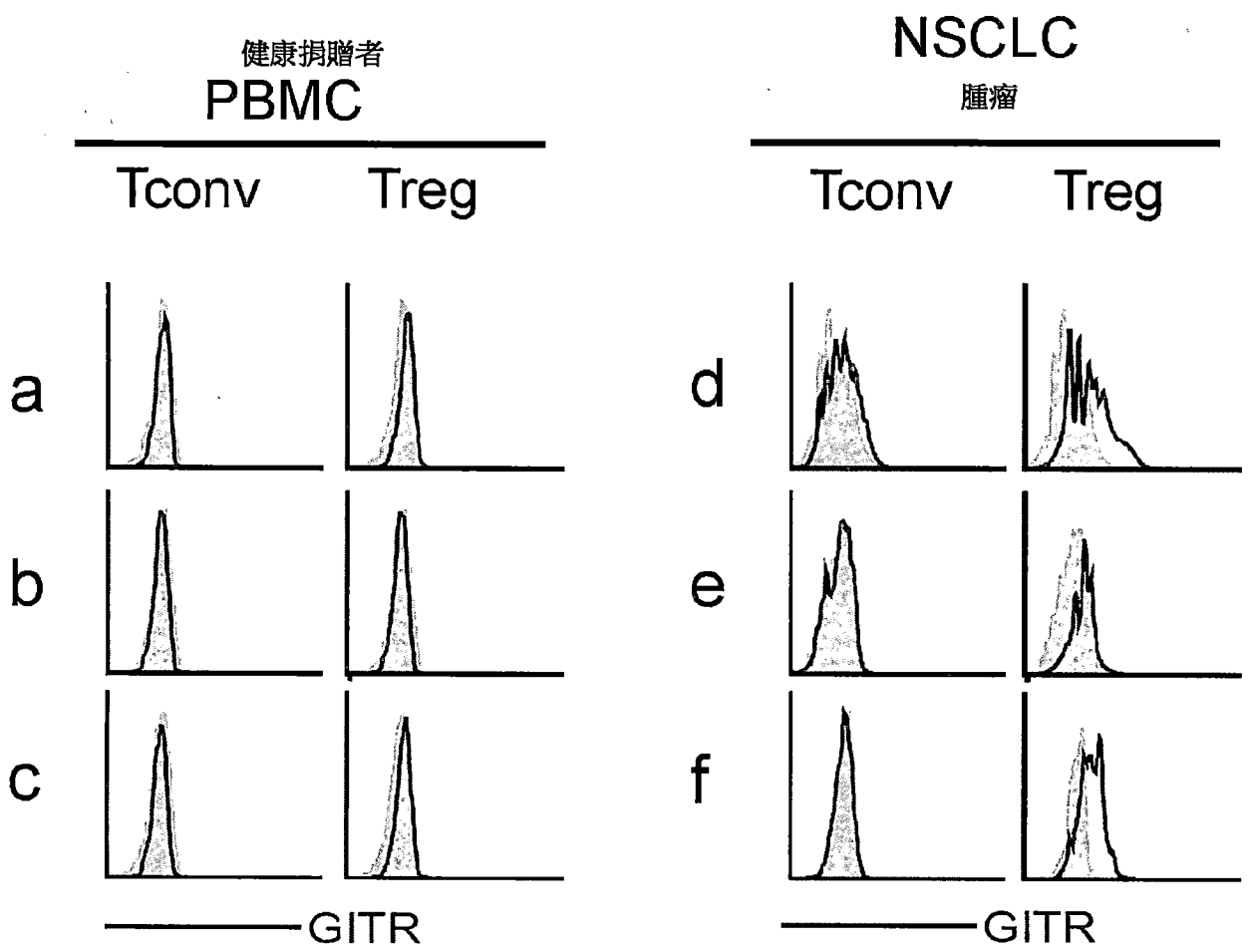


圖 19B



202132337

圖 19C



202132337

圖 20A

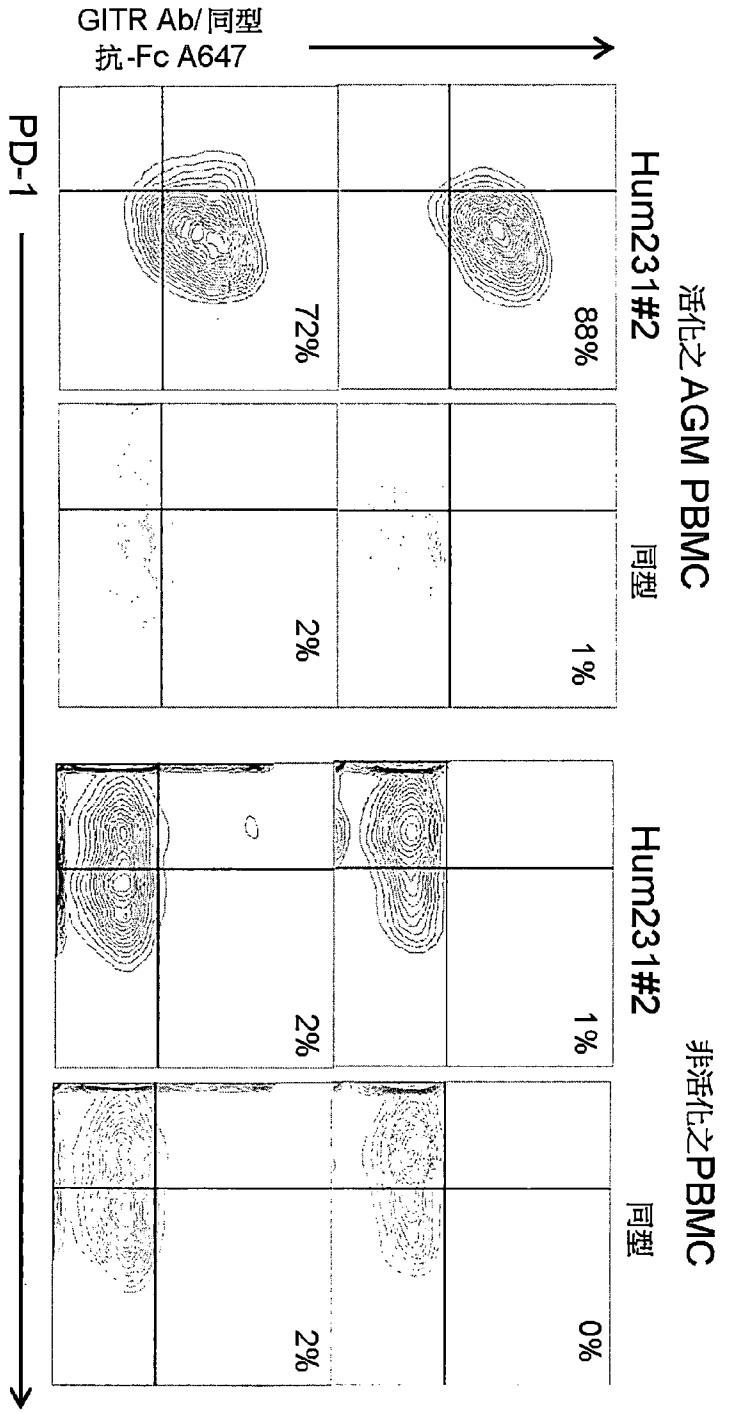

CD4+
T 細胞
CD8+
T 細胞
GITR Ab/同型
抗-Fc A647
PD-1
活化之AGM PBMC
Hum231#2
同型
非活化之PBMC
Hum231#2
同型
88%
72%
1%
2%
1%
2%
0%
2%

圖 20B

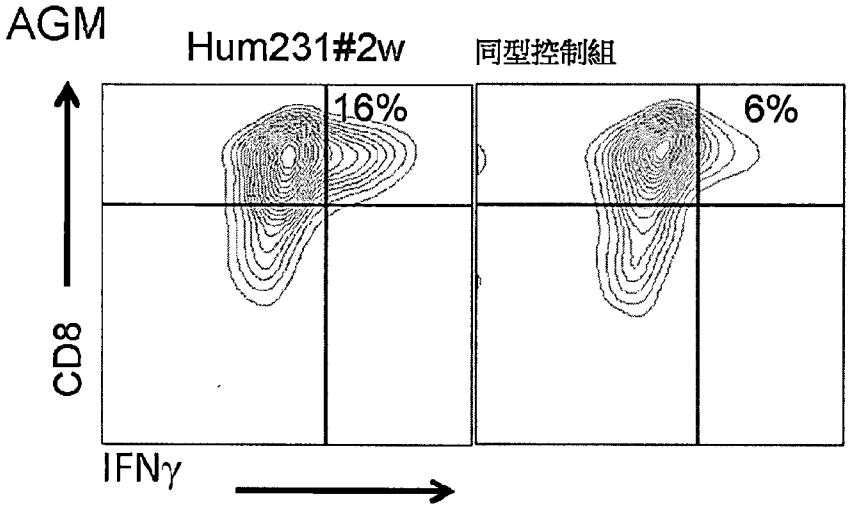
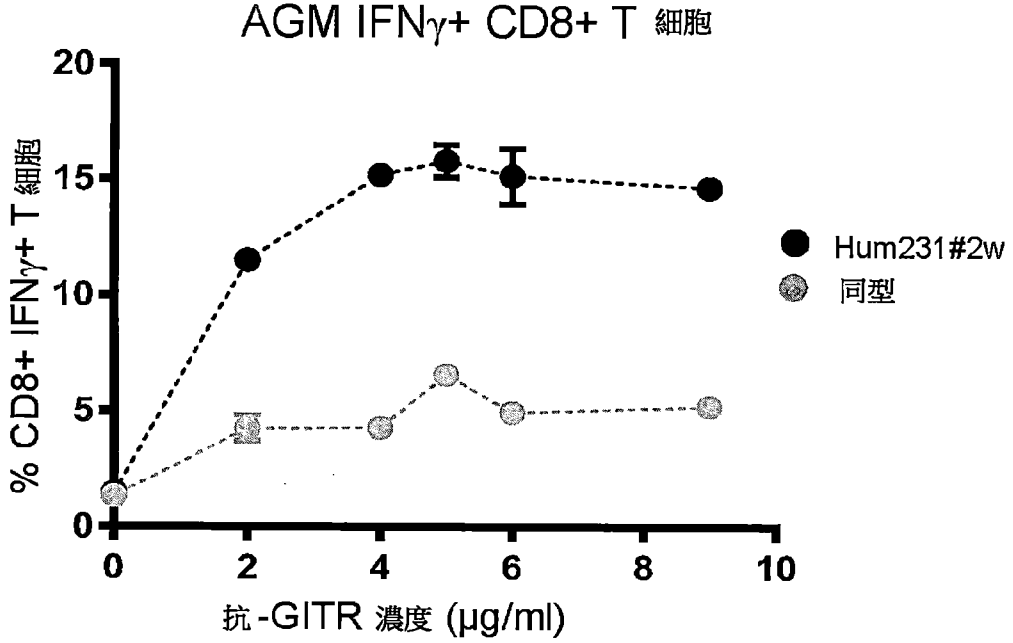
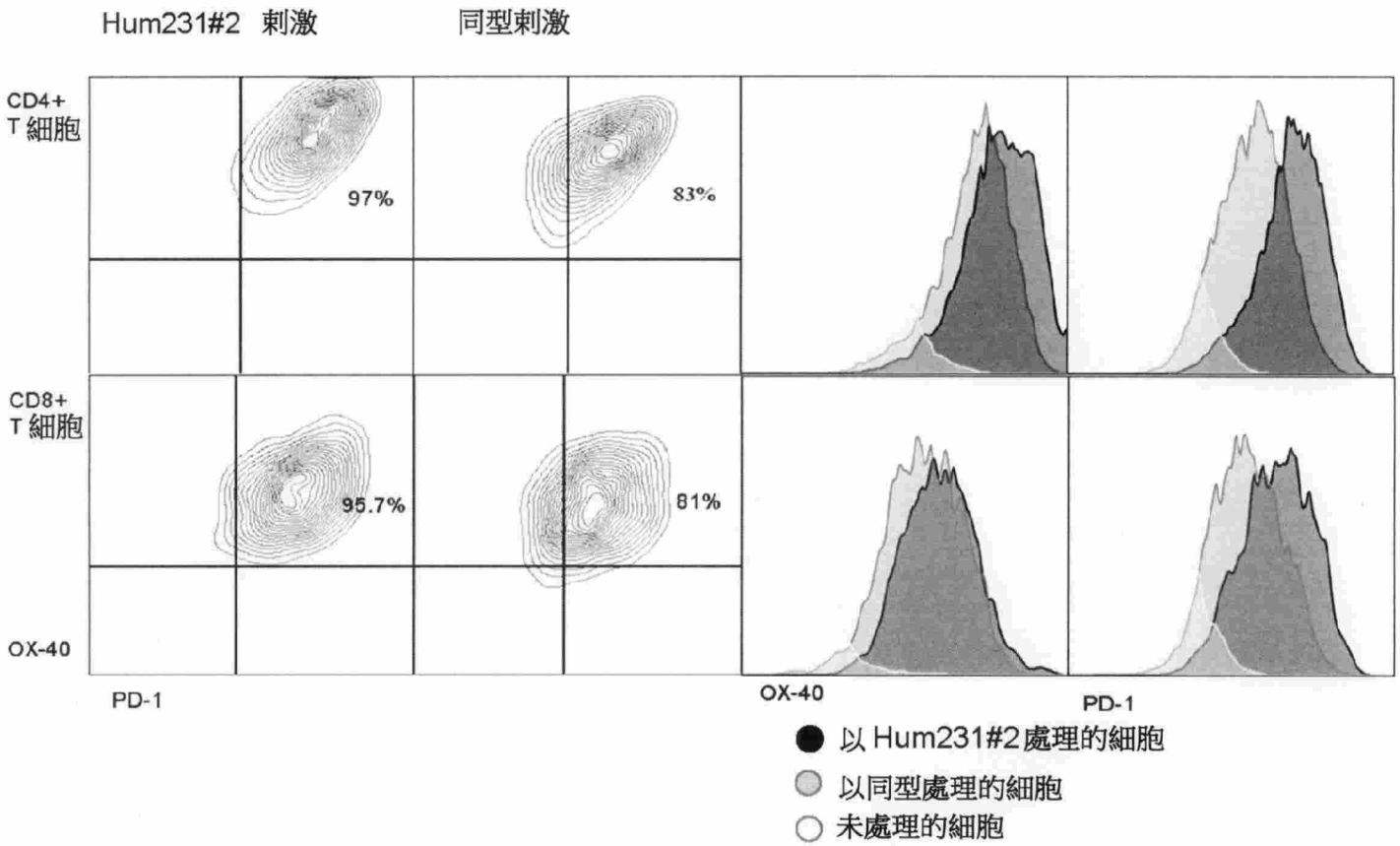


圖 20C



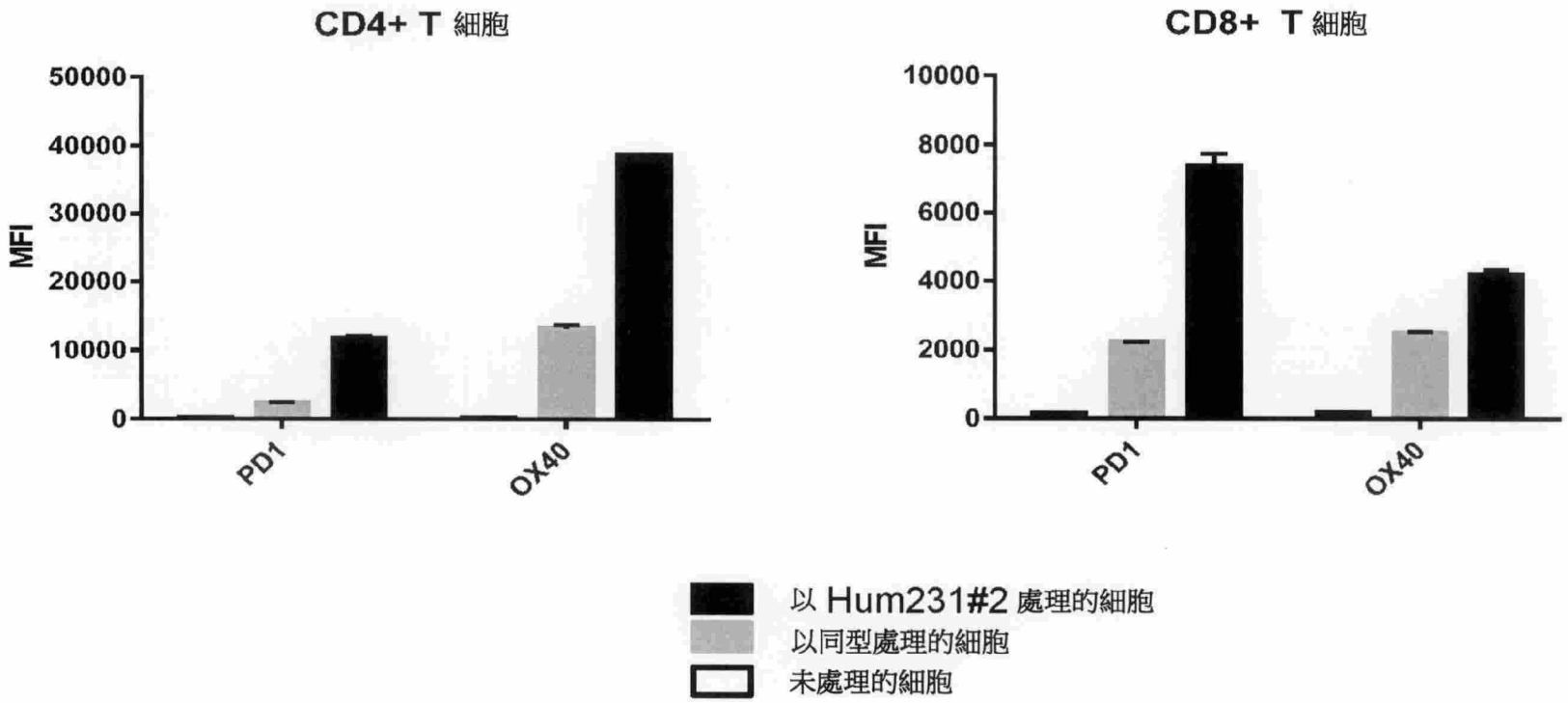
202132337

圖 21A



202132337

圖 21B



202132337

圖 22A

| | | FR1 | | | | | | | | | | CDR1 | | | | | FR2 | | | | | | | | | |

圖 22B

編號方案		CDR1																	FR2				CDR2							FR3					CDR3										SEQ ID NO:
	IMGT	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	43	44	52	56	57	58	66	67	68	69	77	78	94	95	103	105	106	107	108	109	110	111			
	Kabat	L 24	L25	L 26	L 27	L 27 A	L 27 B	L 27 C	L 27 D	L 27E	L 27F	L 28	L 29	L 30	L 31	L 32	L33	L 34	L35	L37	L38	L46	L50	L51	L52	L53	L54	L55	L56	L63	L64	L78	L79	L 87	L 89	L 90	L 91	L 92	L 93	L 94	L 95	L 96	L 97	
hum231-32-15VK		K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	L	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	54
											X1							X2	X3			X4								X5		X6		X7			X8			X9				
ML39 之設計		K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	L	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	55
											S							S		H		M								T		V		Y			E			F				
																																									S				
變體	D03	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	S	W	H	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	V	Q	H	Q	N	E	Y	S	Y	P	Y	T	56
	D05	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	H	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	Y	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	57
	D07	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	L	Q	H	Q	N	E	Y	S	Y	P	Y	T	58
	D08	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	L	Q	Y	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	59
	D09	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	S	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	H	Q	N	E	Y	S	F	P	Y	T	60
	E01	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	S	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	L	Q	Y	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	61
	F09	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	S	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	H	Q	N	D	Y	S	F	P	Y	T	62
	F10	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	S	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	V	Q	H	Q	N	D	Y	S	F	P	Y	T	63
	G05	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	S	N	Q	K	N	Y	L	S	W	H	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	V	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	64
	n.a.	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	S	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	65
	G09	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	S	W	H	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	66
	C11	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	S	N	Q	K	N	Y	L	S	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	L	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	67
	F02	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	S	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	L	Q	Y	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	68
	F03	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	S	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	M	W	A	S	T	R	E	S	S	G	L	Q	Y	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T	69
	D07.2	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	S	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	L	Q	Y	Q	N	D	Y	S	F	P	Y	T	70
	F05	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	L	Q	H	Q	N	D	Y	S	F	P	Y	T	71

202132337

圖 23

抗體 ID	重鏈可變區	SEQ ID NO:	輕鏈可變區	SEQ ID NO:	額外種系胺基酸之數目	相對於231-32-15 (%)之平均相對親和性
pab1964	BADD427-2616	249	BADD427-2631	435	4	95
pab1965	BADD427-2617	251	BADD427-2632	437	0	93
pab1966	BADD427-2619	254	BADD427-2634	440	4	91
pab1967	BADD427-2620	255	BADD427-2635	441	4	90
pab1968	BADD427-2621	259	BADD427-2636	444	4	84
pab1969	BADD427-2622	276	BADD427-2637	458	6	79
pab1970	BADD427-2623	277	BADD427-2638	459	4	77
pab1971	BADD427-2624	280	BADD427-2639	453	3	73
pab1972	BADD427-2625	284	BADD427-2640	463	3	72
pab1973	BADD427-2626	304	BADD427-2641	519	3	72
pab1975	BADD427-2622	276	BADD427-2634	440	8	68
pab1976	BADD427-2622	276	BADD427-2636	444	8	67
pab1977	BADD427-2622	276	BADD427-2644	453	8	66
pab1979	BADD427-2630	345	BADD427-2634	440	8	63
pab1980	BADD427-2630	345	BADD427-2636	444	8	62
pab1981	BADD427-2630	345	BADD427-2644	453	8	58
pab1983	BADD427-2616	249	BADD427-2634	440	7	16

202132337

圖 24A

抗體 ID	重鏈可變區	SEQ ID NO:	輕鏈可變區	SEQ ID NO:
1	H1916A01	215	K1916A01	400
2	H1916A03	217	K1916A03	401
3	H1916A04	218	K1916A04	402
4	H1916A05	219	K1916A05	403
5	H1916A06	220	K1916A06	404
6	H1916A07	221	K1916A07	405
7	H1916A08	222	K1916A08	406
8	H1916A09	223	K1916A09	407
9	H1916A10	224	K1916A10	408
10	H1916A11	225	K1916A11	409
11	H1916A12	226	K1916A12	410
12	H1916B01	227	K1916B01	411
13	H1916B03	228	K1916B03	413
14	H1916B04	229	K1916B04	414
15	H1916B05	230	K1916B05	415
16	H1916B06	231	K1916B06	416
17	H1916B08	232	K1916B08	418
18	H1916B09	233	K1916B09	419
19	H1916B10	234	K1916B10	420
20	H1916B12	236	K1916B12	421
21	H1916C03	237	K1916C03	423
22	H1916C04	238	K1916C04	424
23	H1916C05	239	K1916C05	425
24	H1916C06	240	K1916C06	426
25	H1916C07	241	K1916C07	427
26	H1916C08	242	K1916C08	428
27	H1916C09	243	K1916C09	429
28	H1916C10	244	K1916C10	430
29	H1916C11	245	K1916C11	431
30	H1916C12	246	K1916C12	432
31	H1916D01	247	K1916D01	433
32	H1916D02	248	K1916D02	434
33	H1916D03	249	K1916D03	435
34	H1916D04	250	K1916D04	436
35	H1916D05	251	K1916D05	437
36	H1916D06	252	K1916D06	438
37	H1916D07	253	K1916D07	439
38	H1916D08	254	K1916D08	440
39	H1916D09	255	K1916D09	441
40	H1916D10	256	K1916D10	442

圖 24B

抗體 ID	重鏈可變區	SEQ ID NO:	輕鏈可變區	SEQ ID NO:
41	H1916D12	258	K1916D12	443
42	H1916E01	259	K1916E01	444
43	H1916E03	261	K1916E03	445
44	H1916E04	262	K1916E04	446
45	H1916E05	263	K1916E05	447
46	H1916E06	264	K1916E06	448
47	H1916E08	265	K1916E08	450
48	H1916E10	267	K1916E10	451
49	H1916E11	268	K1916E11	452
50	H1916F03	270	K1916F03	454
51	H1916F04	271	K1916F04	455
52	H1916F05	272	K1916F05	456
53	H1916F06	273	K1916F06	457
54	H1916F09	276	K1916F09	458
55	H1916F10	277	K1916F10	459
56	H1916G01	280	K1916G01	460
57	H1916G02	281	K1916G02	461
58	H1916G04	283	K1916G04	462
59	H1916G05	284	K1916G05	463
60	H1916G06	285	K1916G06	464
61	H1917A02	287	K1917A02	467
62	H1917A03	288	K1917A03	468
63	H1917A05	290	K1917A05	469
64	H1917A06	291	K1917A06	470
65	H1917A09	294	K1917A09	471
66	H1917A11	296	K1917A11	472
67	H1917A12	297	K1917A12	473
68	H1917B01	298	K1917B01	474
69	H1917B02	299	K1917B02	475
70	H1917B04	301	K1917B04	476
71	H1917B07	304	K1917B07	477
72	H1917B12	305	K1917B12	481
73	H1917C01	306	K1917C01	482
74	H1917C03	308	K1917C03	483
75	H1917C09	313	K1917C09	484
76	H1917C10	314	K1917C10	485
77	H1917C11	315	K1917C11	486
78	H1917D01	316	K1917D01	488
79	H1917D04	319	K1917D04	489
80	H1917D07	320	K1917D07	490

圖 24C

抗體 ID	重鏈可變區	SEQ ID NO:	輕鏈可變區	SEQ ID NO:
81	H1917D09	322	K1917D09	491
82	H1917D10	323	K1917D10	492
83	H1917D11	324	K1917D11	493
84	H1917D12	325	K1917D12	494
85	H1917E02	327	K1917E02	495
86	H1917E03	328	K1917E03	496
87	H1917E08	333	K1917E08	497
88	H1917E11	336	K1917E11	498
89	H1917F01	338	K1917F01	499
90	H1917F02	339	K1917F02	500
91	H1917F03	340	K1917F03	501
92	H1917F05	342	K1917F05	502
93	H1917F06	343	K1917F06	503
94	H1917G01	350	K1917G01	504
95	H1917G05	354	K1917G05	505
96	H1917G06	355	K1917G06	506
97	H1917G07	356	K1917G07	507
98	H1917G09	358	K1917G09	508
99	H1917G10	359	K1917G10	509
100	H1917G11	360	K1917G11	510
101	H1917H01	362	K1917H01	511
102	H1917H02	363	K1917H02	512
103	H1917H04	364	K1917H04	513
104	H1917H06	365	K1917H06	515
105	H1917H07	366	K1917H07	516
106	H1917H08	367	K1917H08	517
107	H1917H09	368	K1917H09	518

圖 25A

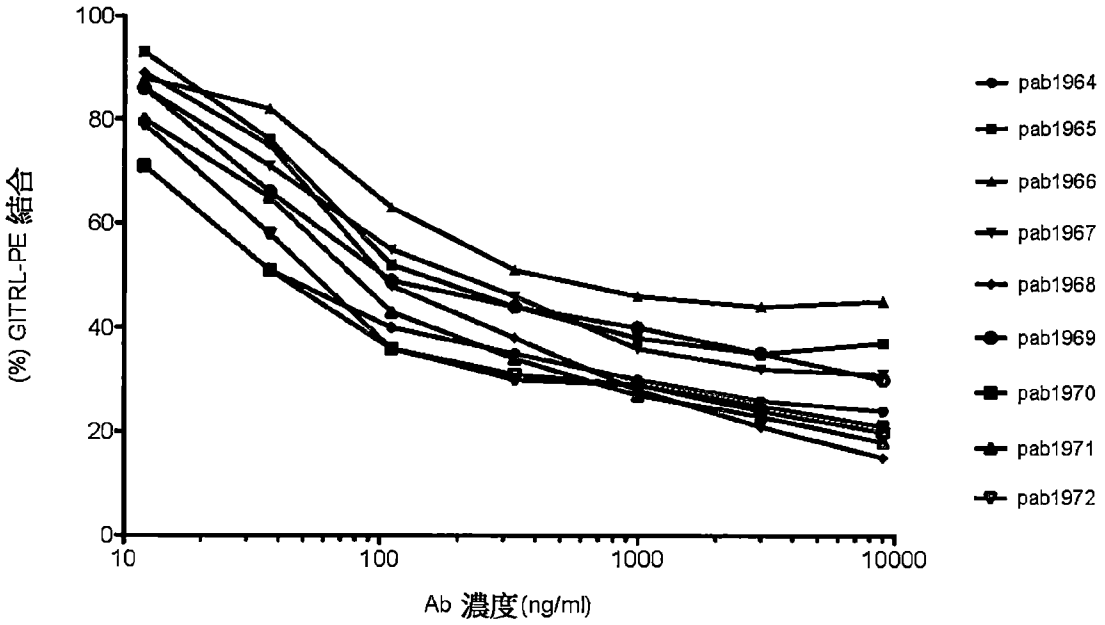

100
80
60
40
20
0
(%) GITRL-PE 結合
10
100
1000
10000
Ab 濃度(ng/ml)
pab1964
pab1965
pab1966
pab1967
pab1968
pab1969
pab1970
pab1971
pab1972

圖 25B

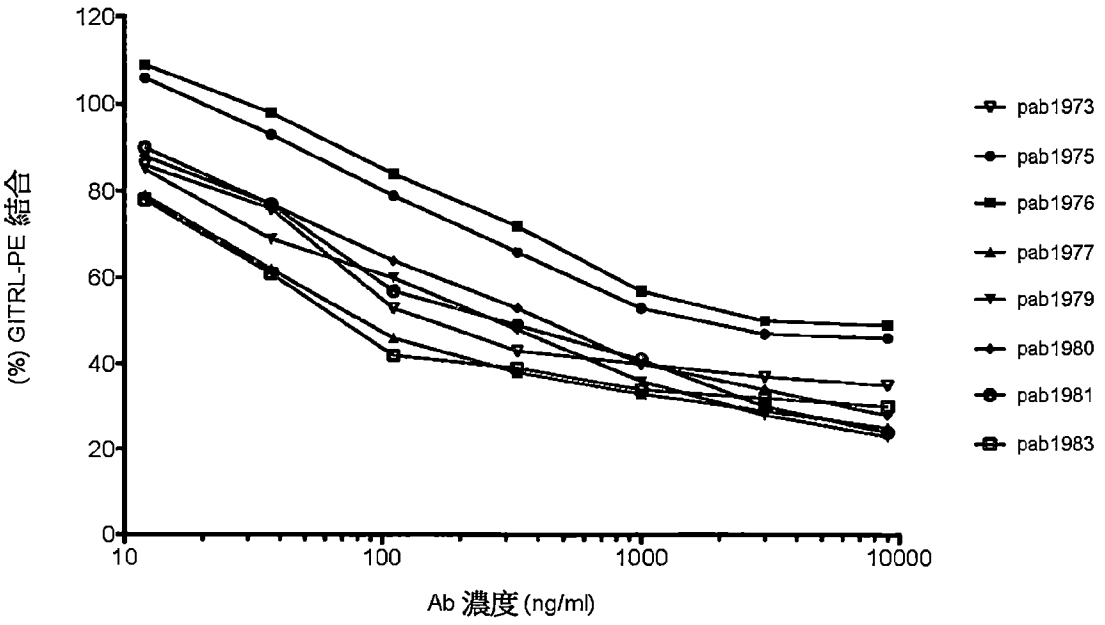

120
100
80
60
40
20
0
(%) GITRL-PE 結合
10
100
1000
10000
Ab 濃度 (ng/ml)
pab1973
pab1975
pab1976
pab1977
pab1979
pab1980
pab1981
pab1983

圖 26A

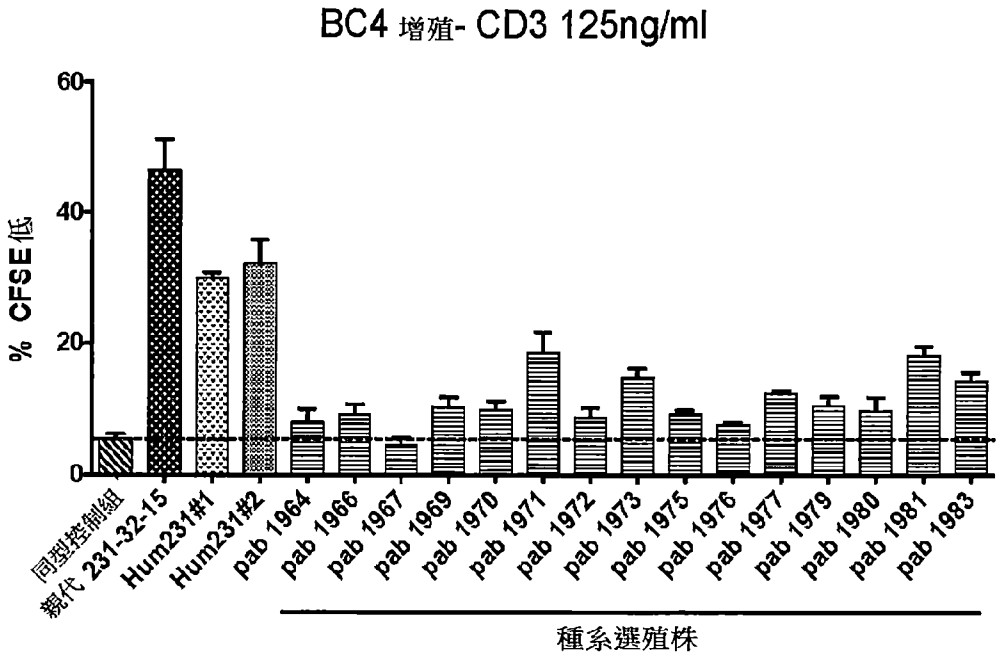

BC4 增殖- CD3 125ng/ml
% CFSE低
60
40
20
0
同型控制組
親代 231-32-15
Hum231#1
Hum231#2
pab 1964
pab 1966
pab 1967
pab 1969
pab 1970
pab 1971
pab 1972
pab 1973
pab 1975
pab 1976
pab 1977
pab 1979
pab 1980
pab 1981
pab 1983
種系選殖株

圖 26B

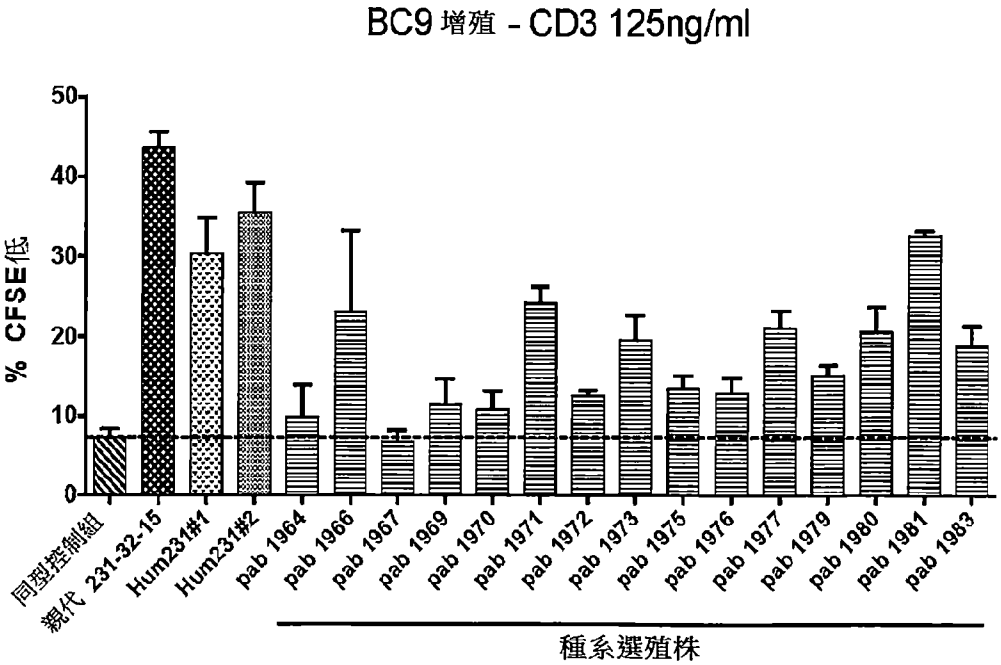

BC9 增殖 - CD3 125ng/ml
% CFSE低
50
40
30
20
10
0
同型控制組
親代 231-32-15
Hum231#1
Hum231#2
pab 1964
pab 1966
pab 1967
pab 1969
pab 1970
pab 1971
pab 1972
pab 1973
pab 1975
pab 1976
pab 1977
pab 1979
pab 1980
pab 1981
pab 1983
種系選殖株

圖 27A

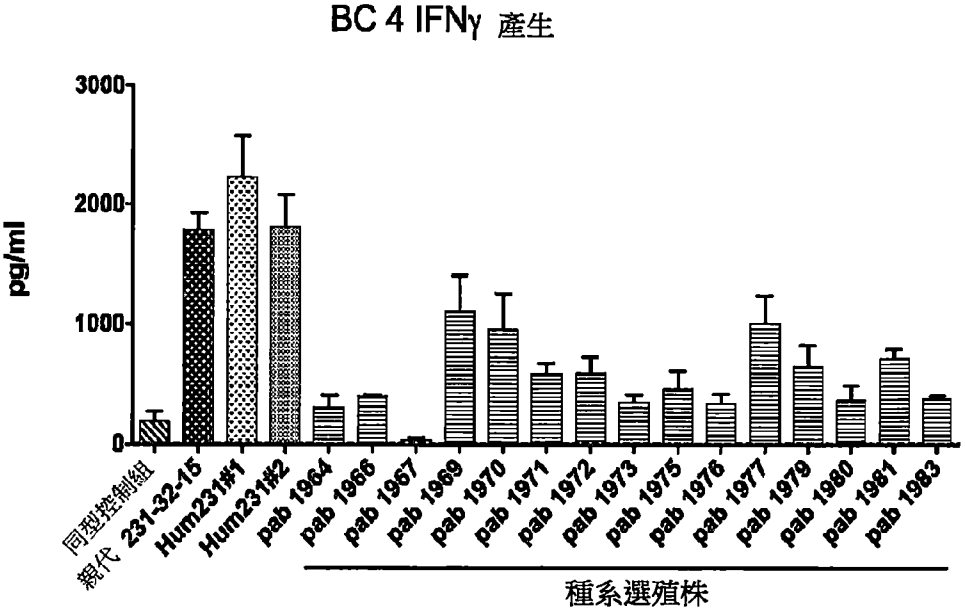

BC 4 IFNγ 產生
pg/ml
3000
2000
1000
0
同型控制組
親代
231-32-15
Hum231#1
Hum231#2
pab 1964
pab 1966
pab 1967
pab 1969
pab 1970
pab 1971
pab 1972
pab 1973
pab 1975
pab 1976
pab 1977
pab 1979
pab 1980
pab 1981
pab 1983
種系選殖株

圖 27B

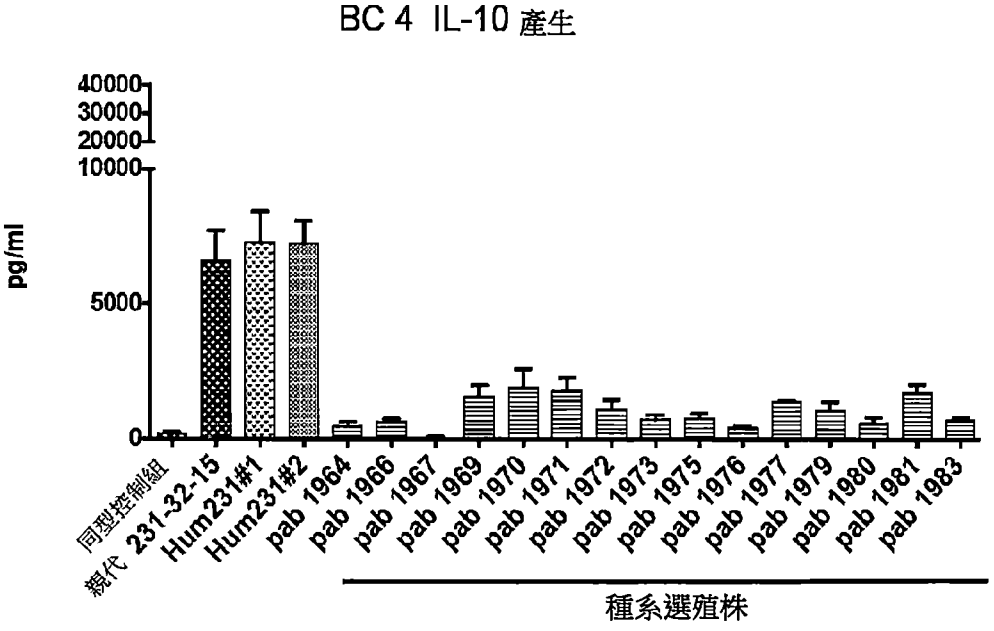

BC 4 IL-10 產生
pg/ml
40000
30000
20000
10000
5000
0
同型控制組
親代
231-32-15
Hum231#1
Hum231#2
pab 1964
pab 1966
pab 1967
pab 1969
pab 1970
pab 1971
pab 1972
pab 1973
pab 1975
pab 1976
pab 1977
pab 1979
pab 1980
pab 1981
pab 1983
種系選殖株

圖 28A

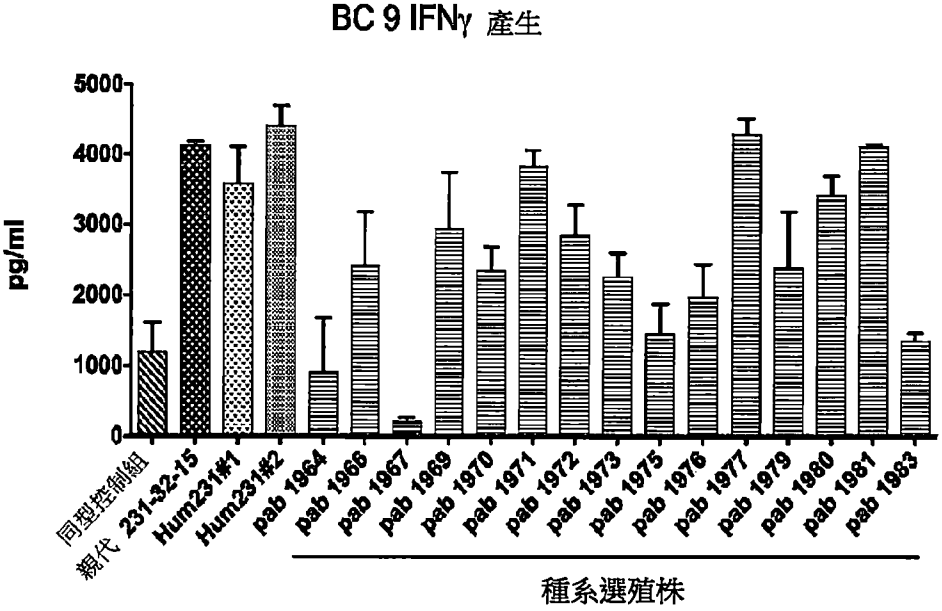

BC 9 IFNγ 產生
pg/ml
5000
4000
3000
2000
1000
0
同型控制組
親代 231-32-15
Hum231#1
Hum231#2
pab 1964
pab 1966
pab 1967
pab 1969
pab 1970
pab 1971
pab 1972
pab 1973
pab 1975
pab 1976
pab 1977
pab 1979
pab 1980
pab 1981
pab 1983
種系選殖株

圖 28B

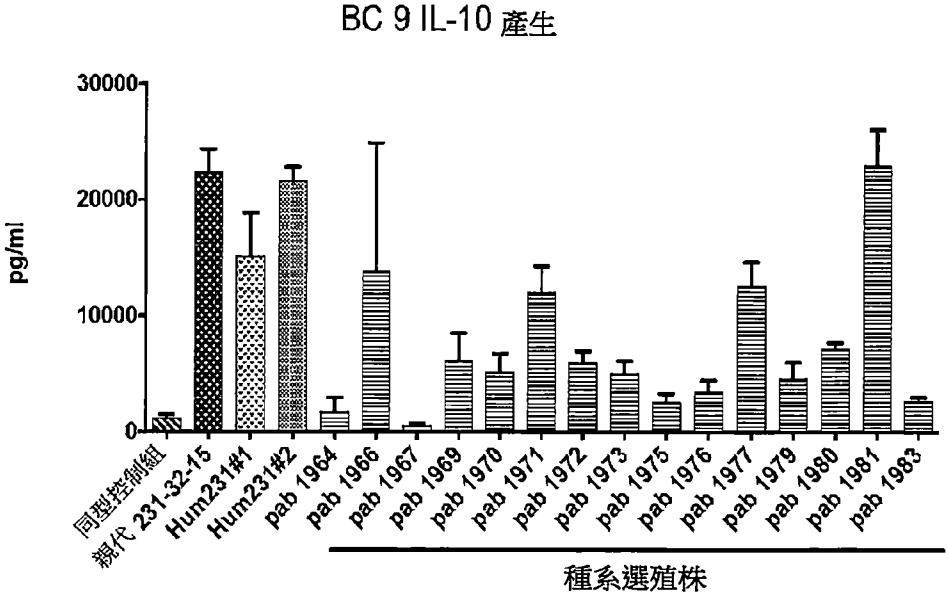
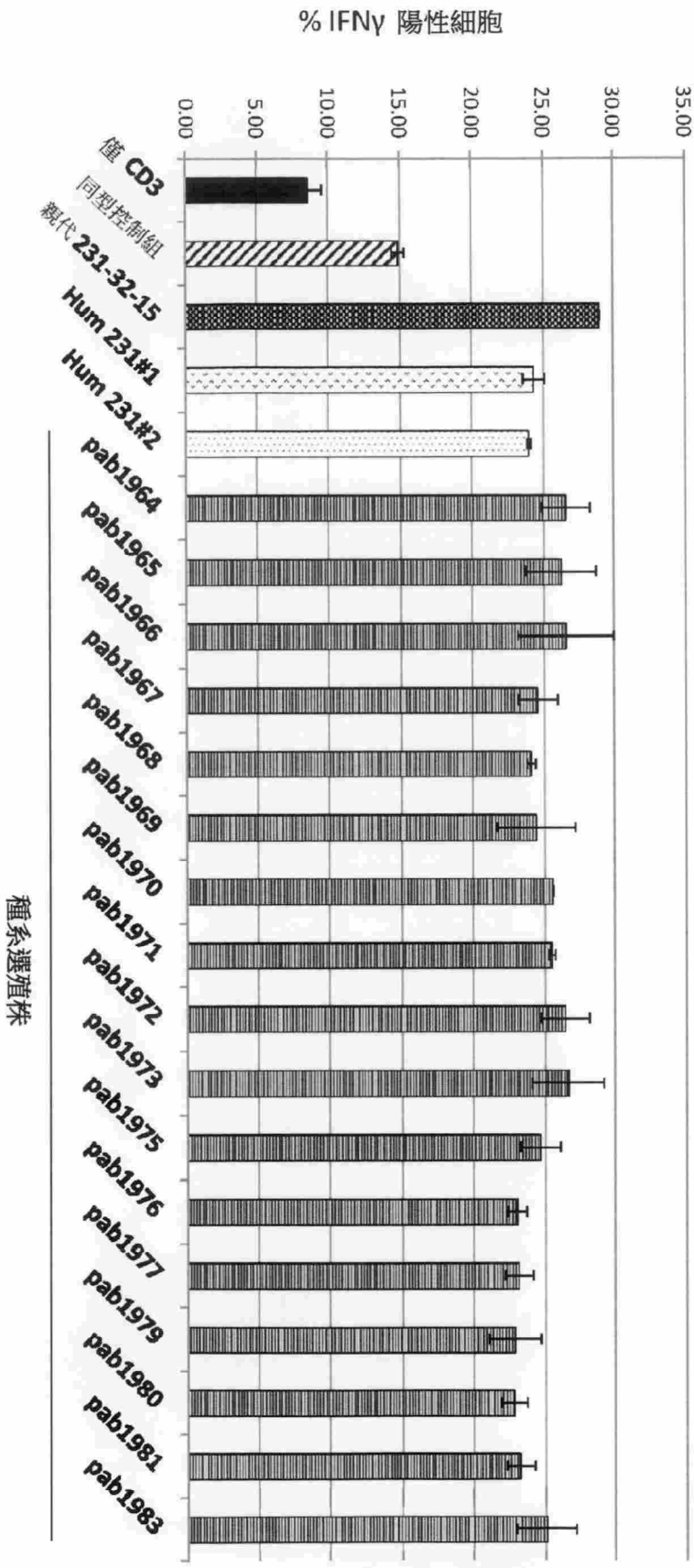

BC 9 IL-10 產生
pg/ml
30000
20000
10000
0
同型控制組
親代 231-32-15
Hum231#1
Hum231#2
pab 1964
pab 1966
pab 1967
pab 1969
pab 1970
pab 1971
pab 1972
pab 1973
pab 1975
pab 1976
pab 1977
pab 1979
pab 1980
pab 1981
pab 1983
種系選殖株

圖 29A


BC 13 IFNγ 產生
% IFNγ 陽性細胞
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
種 CD3
同型控制組
親代 231-32-15
Hum 231#1
Hum 231#2
pab1964
pab1965
pab1966
pab1967
pab1968
pab1969
pab1970
pab1971
pab1972
pab1973
pab1975
pab1976
pab1977
pab1979
pab1980
pab1981
pab1983
種系選殖株

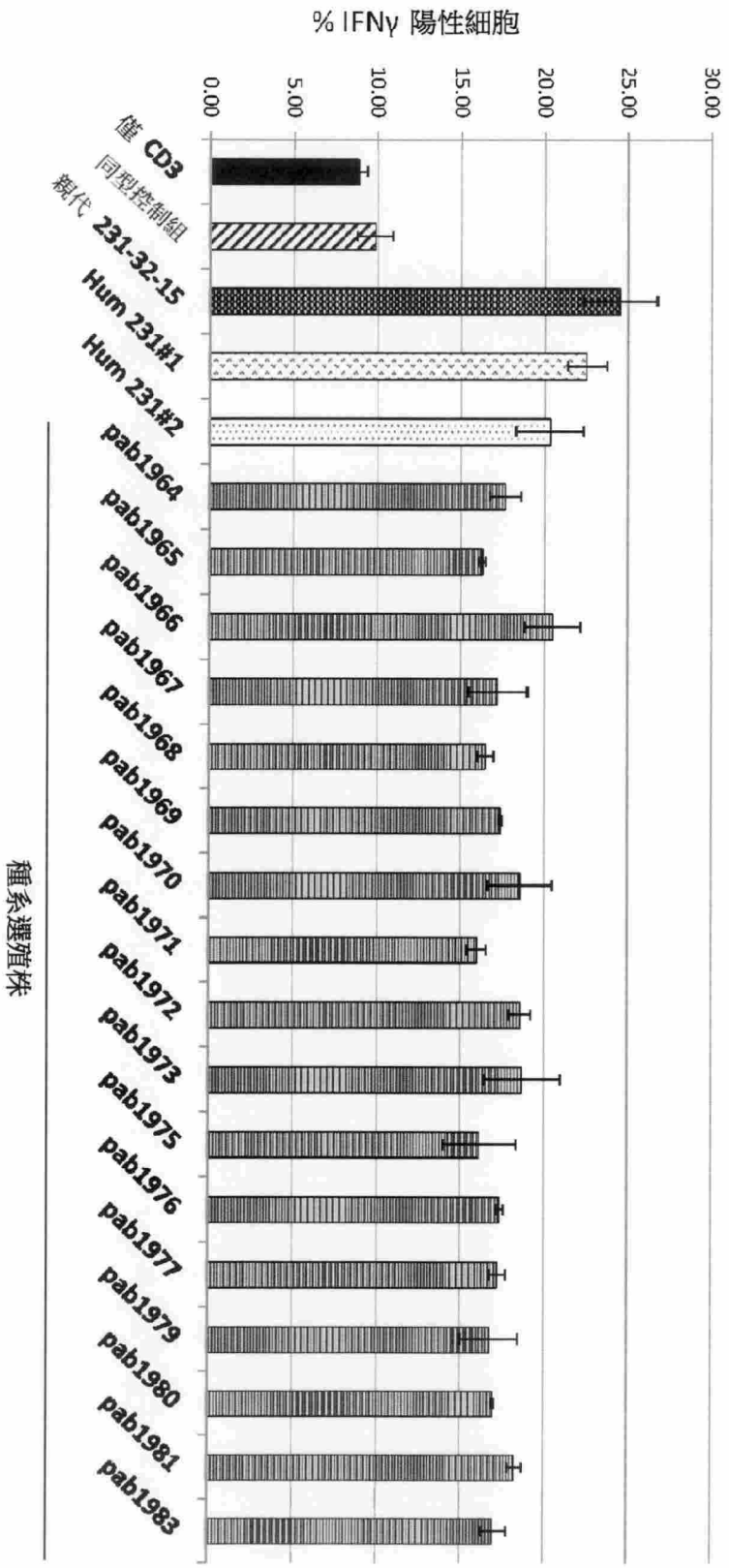


圖 29B

BC 18 IFNγ 產生

圖 30A

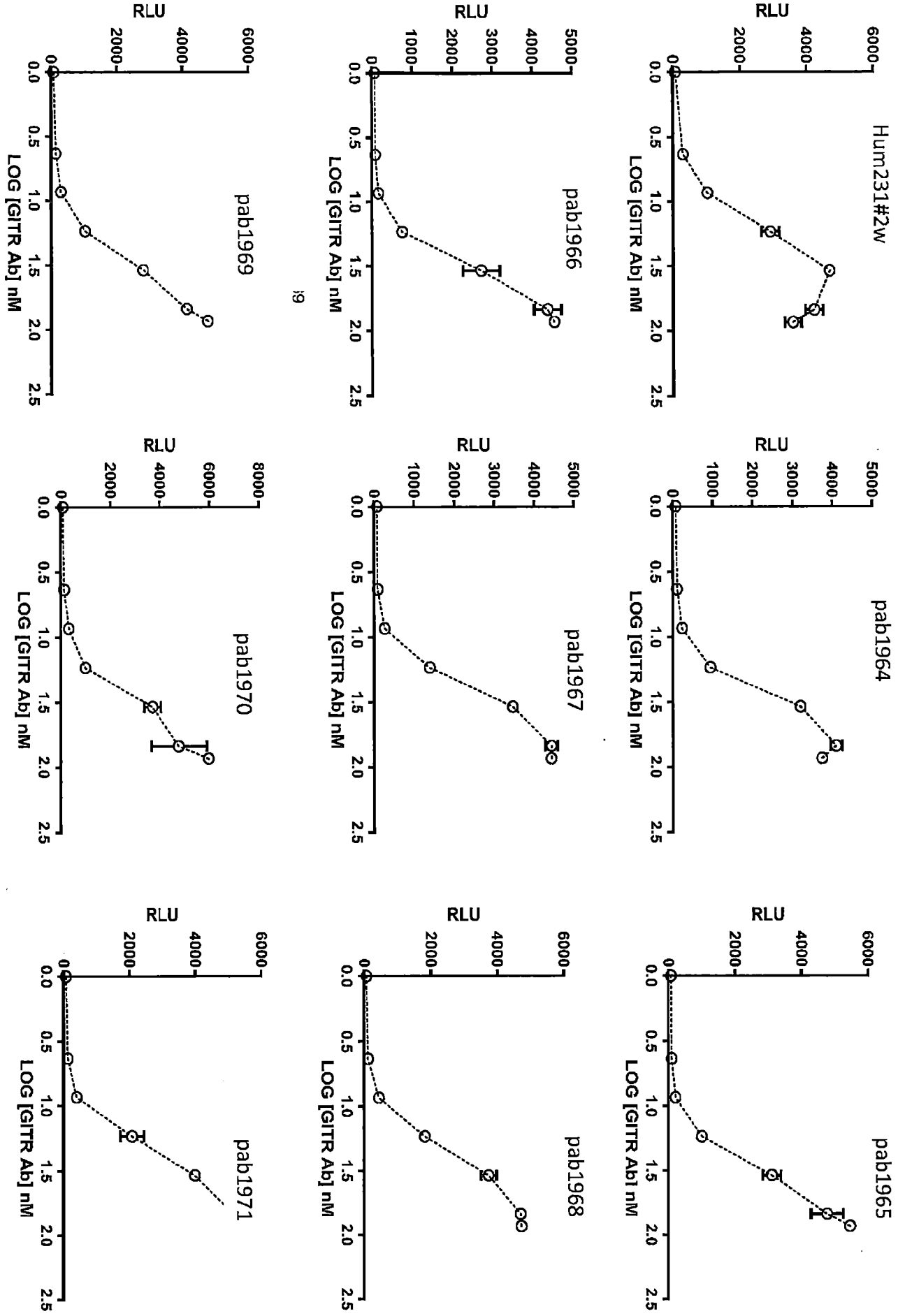

Hum231#2w
pab1964
pab1965
pab1966
pab1967
pab1968
pab1969
pab1970
pab1971
RLU
LOG [GITR Ab] nM

圖 30B

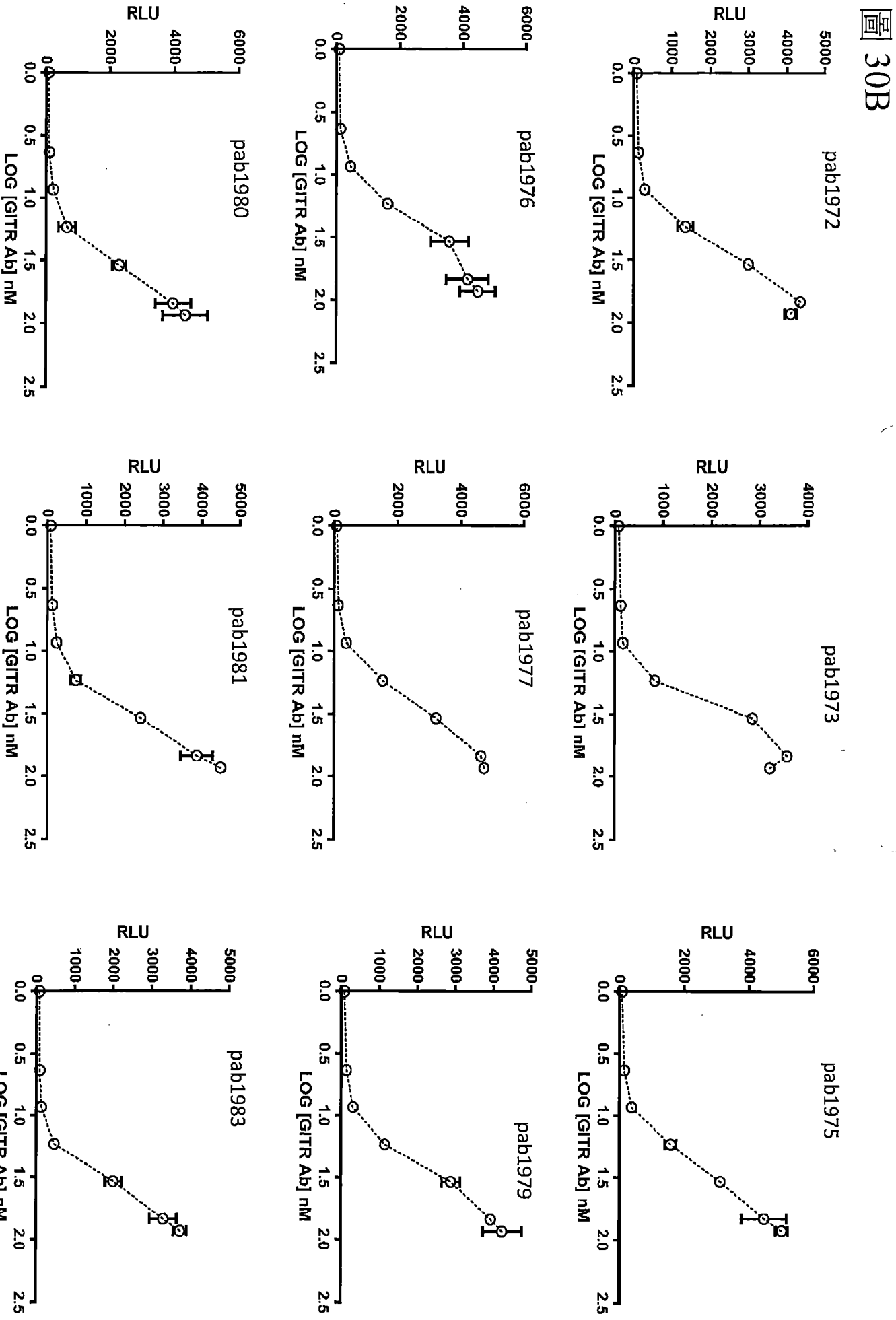

pab1972
pab1973
pab1975
pab1976
pab1977
pab1979
pab1980
pab1981
pab1983
RLU
LOG [GITR Ab] nM

圖 30C

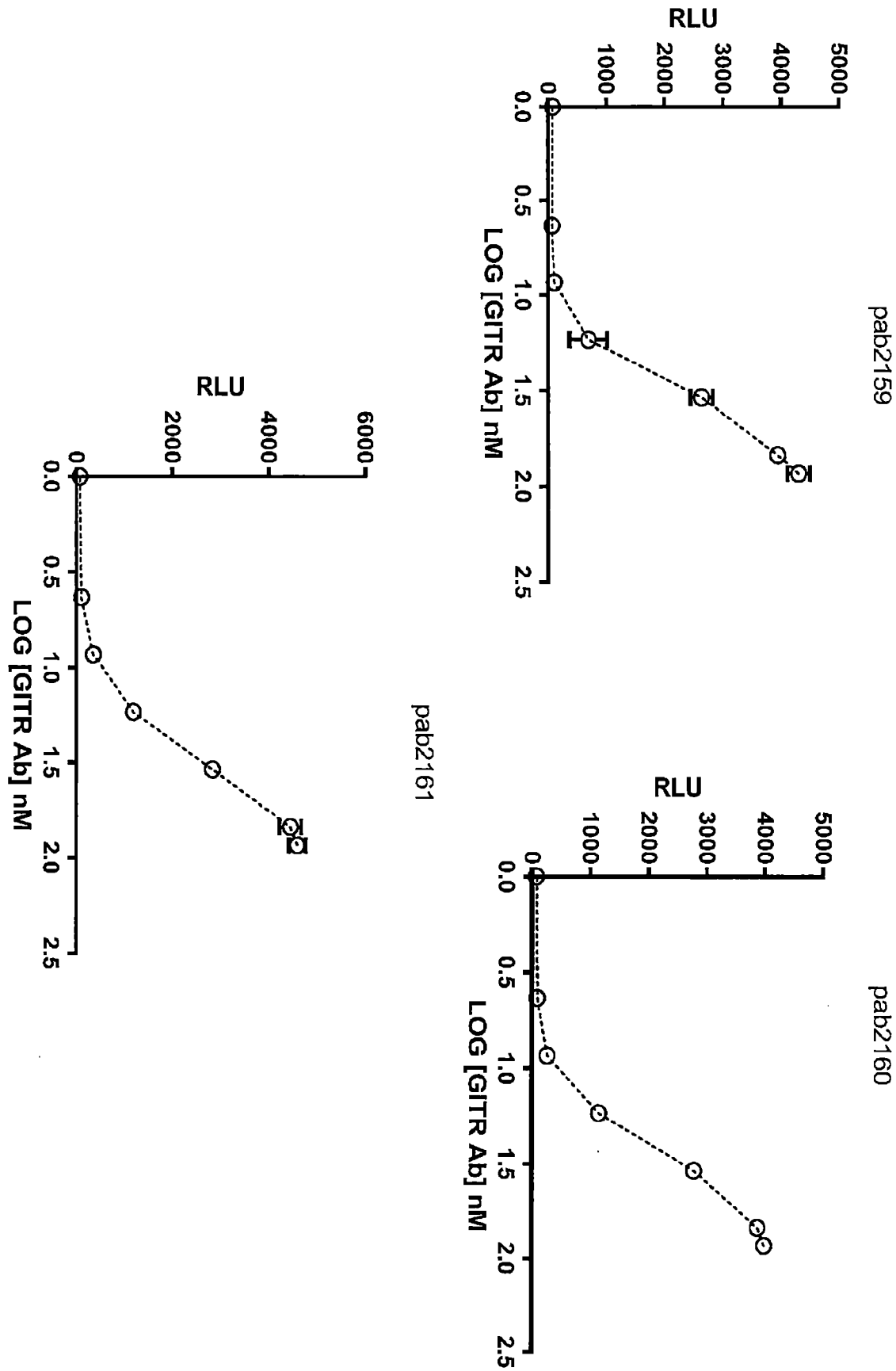

pab2159
pab2160
pab2161
RLU
LOG [GITR Ab] nM
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5

圖 30D

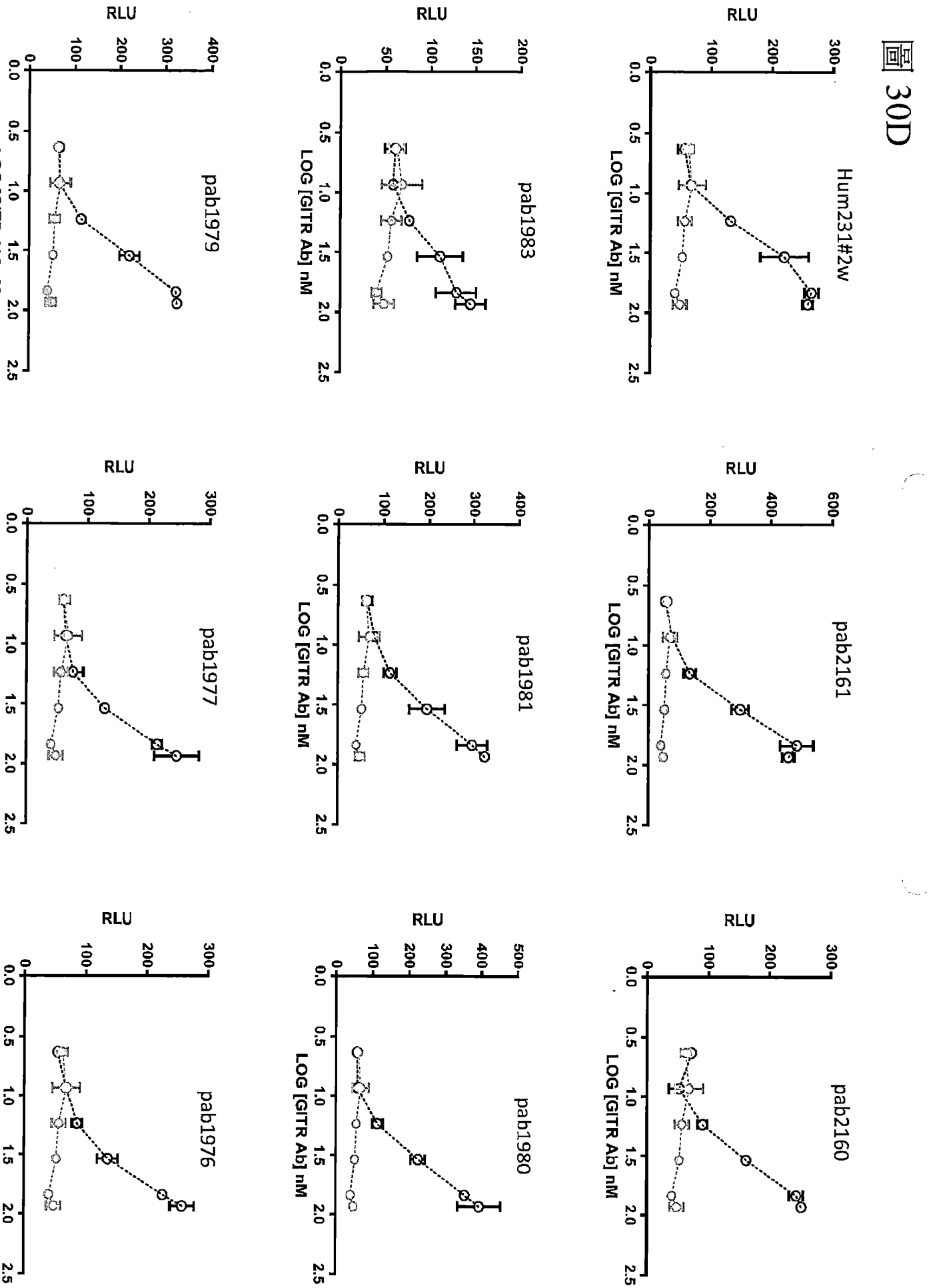

Hum231#2w
pab2161
pab2160
pab1983
pab1981
pab1980
pab1979
pab1977
pab1976
RLU
LOG [GITR Ab] nM

圖 30E

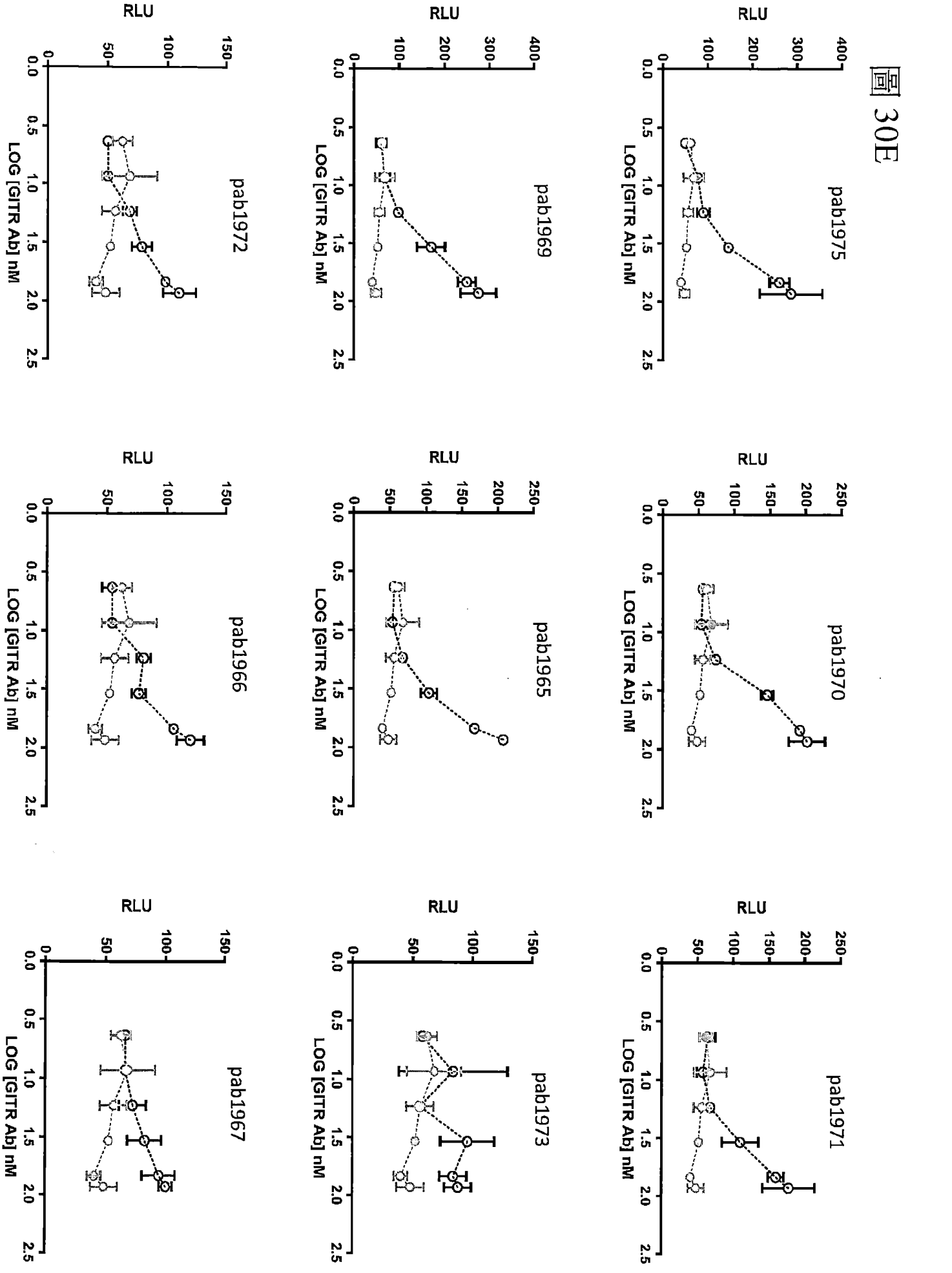
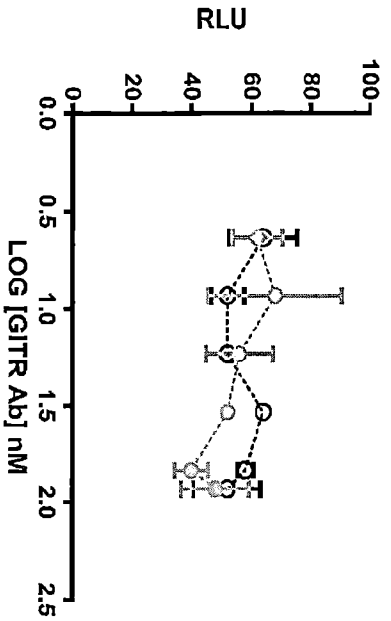
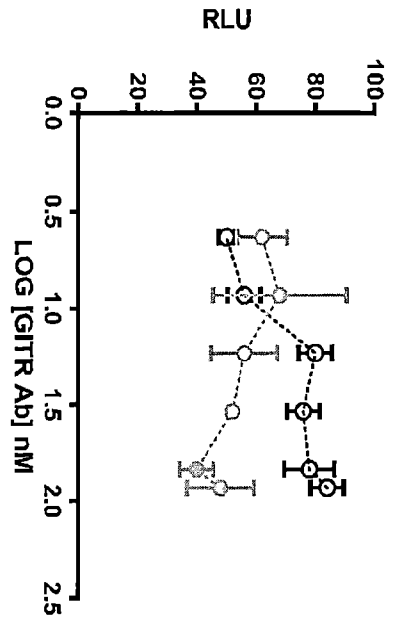

pab1975
pab1969
pab1972
pab1970
pab1965
pab1966
pab1971
pab1973
pab1967
RLU
LOG [GITR Ab] nM

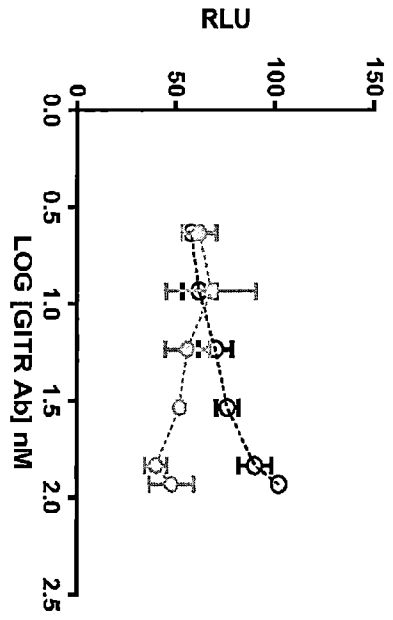
圖 30F



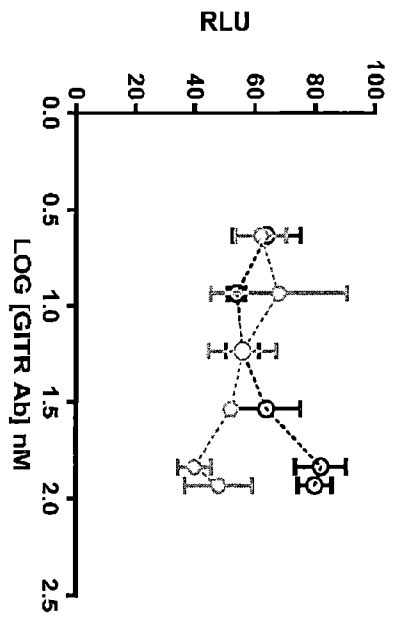
m6C8



pab1968

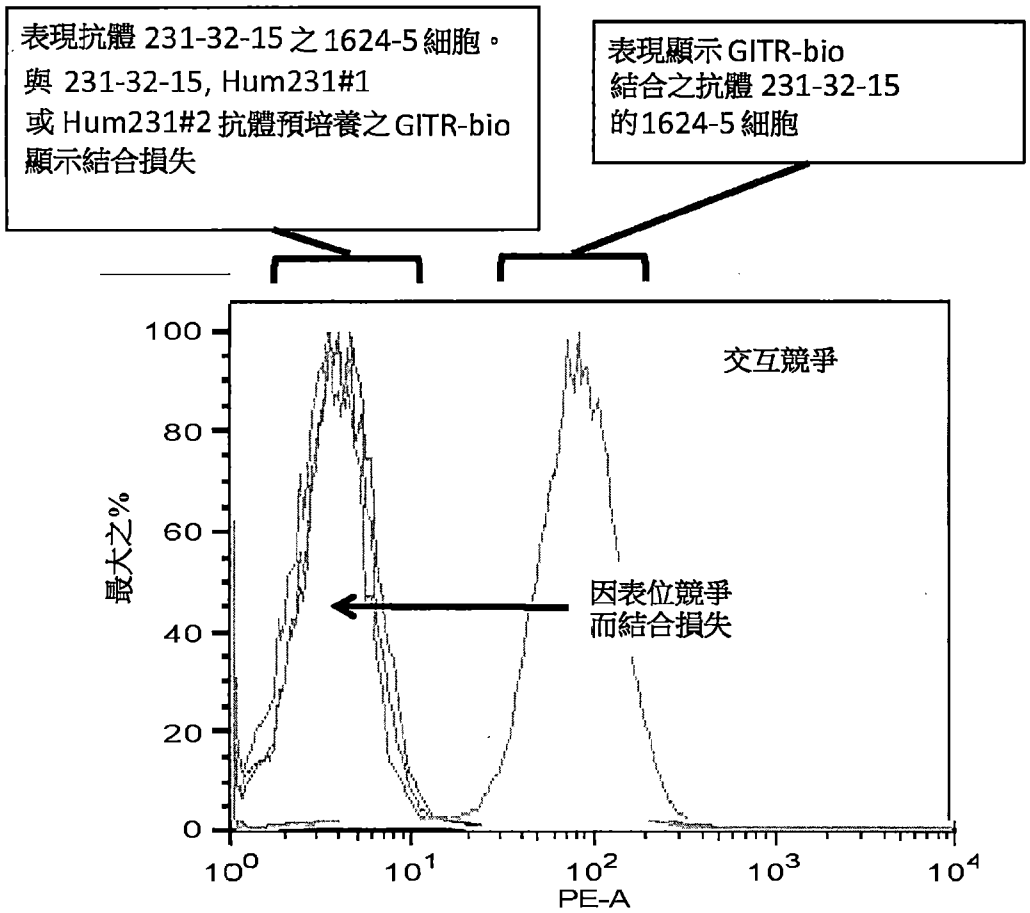


pab1964



pab2159

圖 31



202132337

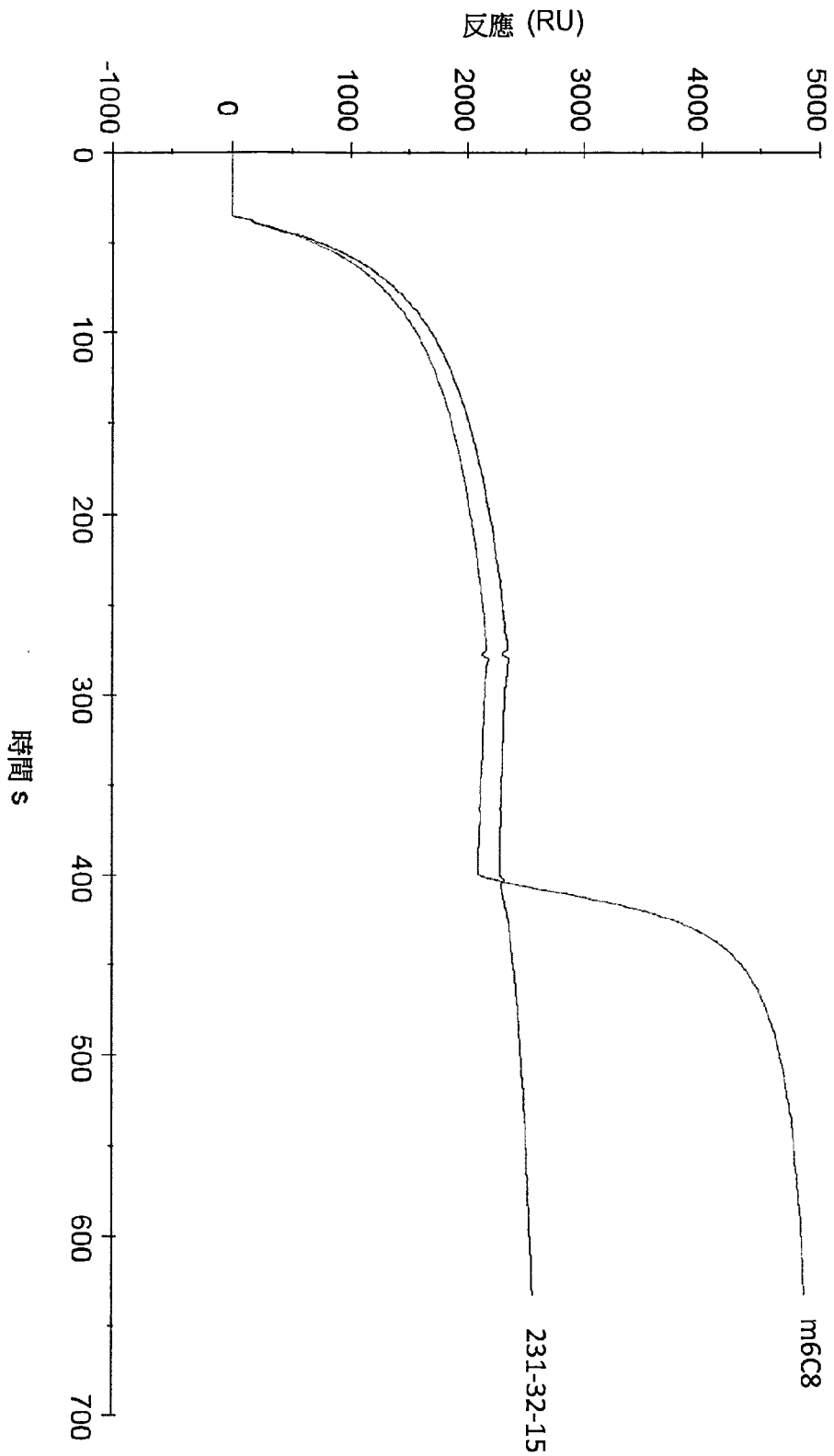
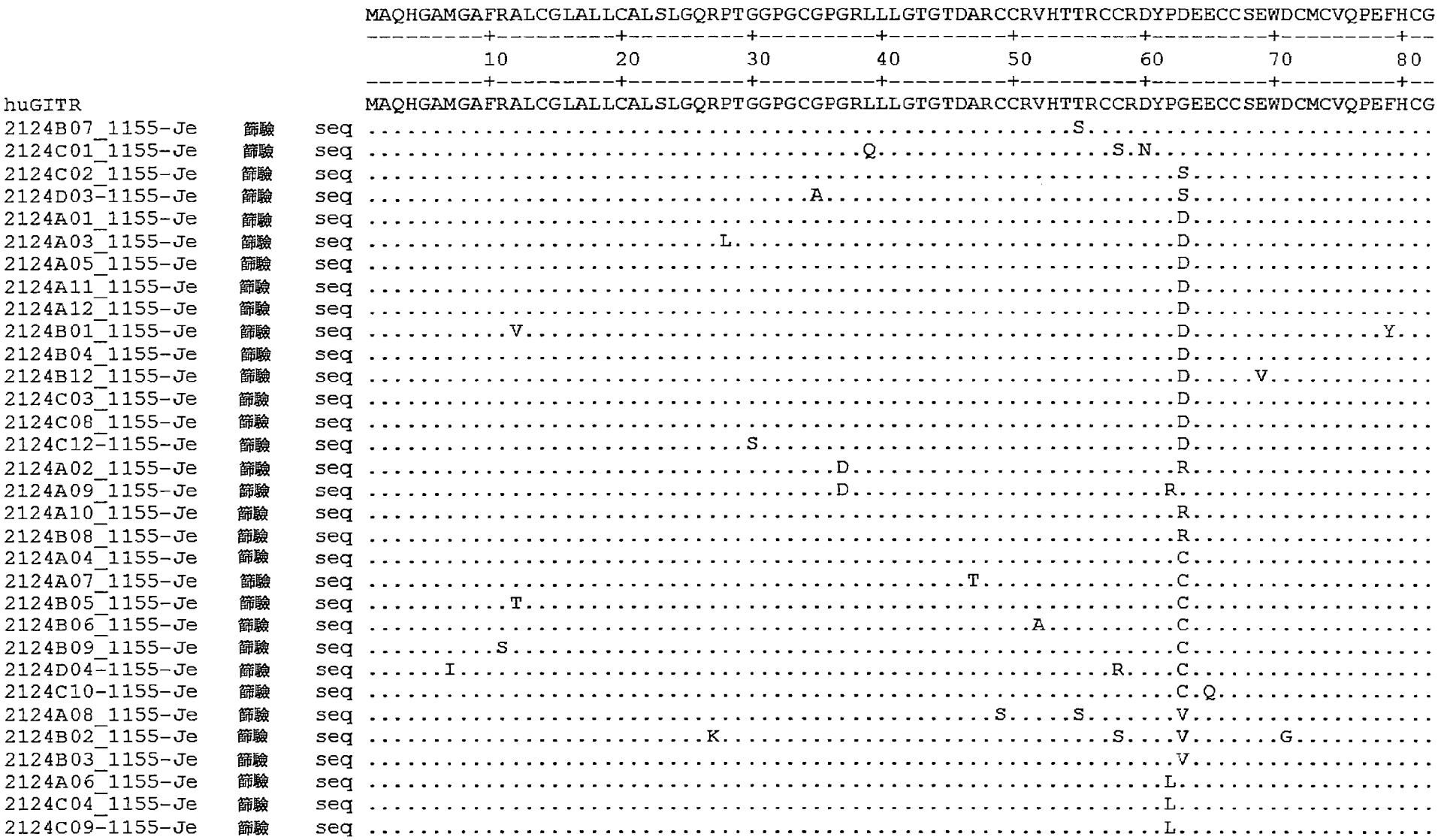

反應 (RU)
-1000
0
1000
2000
3000
4000
5000
時間 s
0
100
200
300
400
500
600
700
m6C8
231-32-15

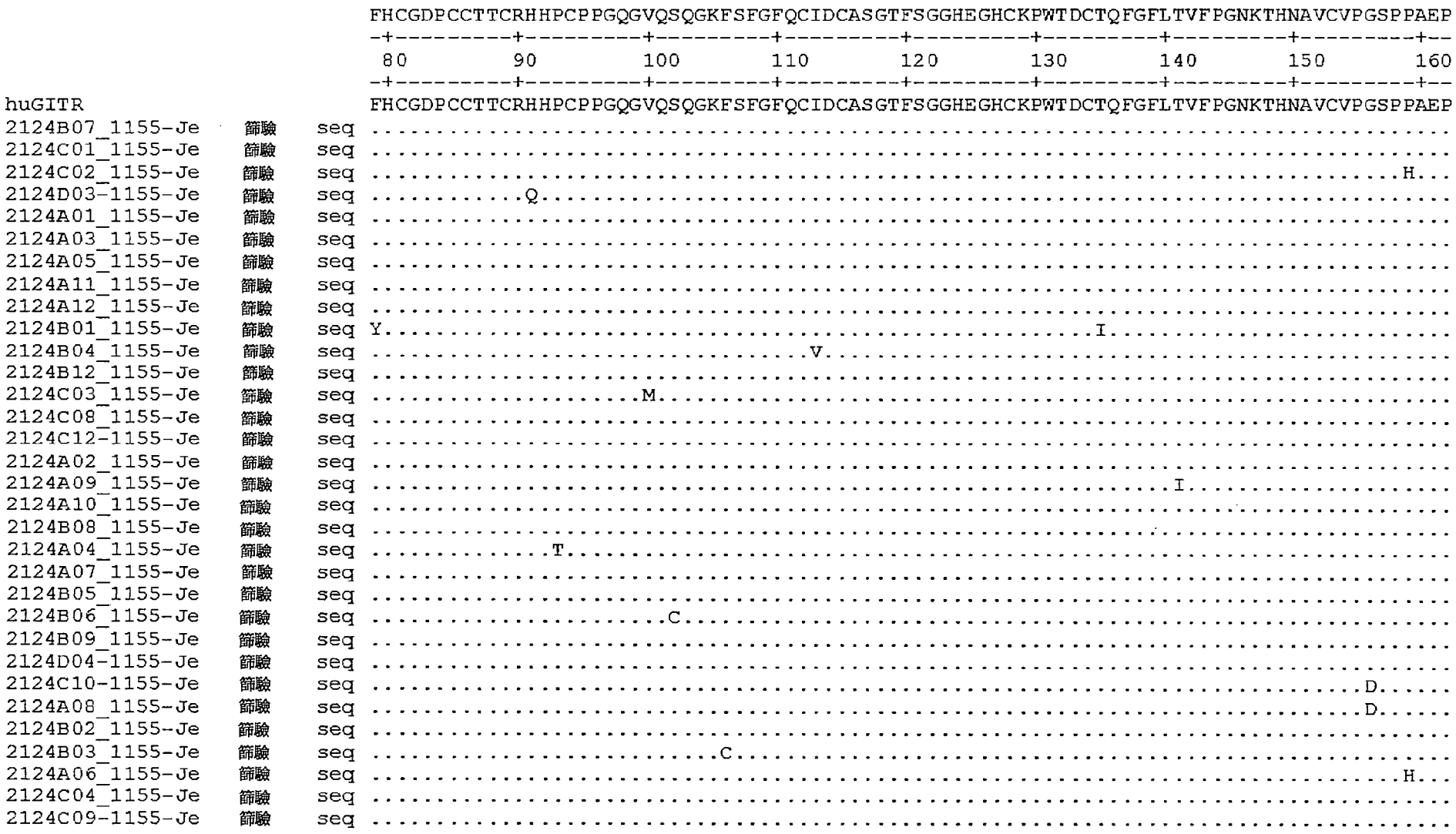
圖 32

圖 33A



202132337

圖 33B



202132337

圖 34A

突變體	構築體數目	Hum231#2	pab1967	pab1975	pab1979	m6C8
T54A	4526	+	+	+	+	+
T55A	4527	+	+	+	+	+
R56A	4528	+	+	+	+	+
C57A	4529	+	+	+	+	+
C58A	4530	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
R59A	4531	+	+	+	+	+
D60A	4532	-	+/-	+/-	+/-	+
Y61A	4533	+	+	+	+	+
P62A	4534	+	+	+	+	+
G63A	4535	+/-	+/-	+/-	+/-	+
E64A	4536	+	+	+	+	+
E65A	4537	+	+	+	+	+
C66A	4538	+	+	+	+	+
C67A	4539	+	+	+	+	+
S68A	4540	+	+	+	+	+
E69A	4541	+	+	+	+	+
W70A	4542	+	+	+	+	+
D71A	4543	+	+	+	+	+
C72A	4544	+	+	+	+	+
M73A	4545	+	+	+	+	+
C74A	4546					
V75A	4547	+	+	+	+	+
Q76A	4548	+	+	+	+	+
P28A	4595	+	+	+	+	+
T29A	4596	+	+	+	+	+
G30A	4597	+	+	+	+	+
G31A	4598	+	+	+	+	+
P32A	4599	+	+	+	+	+

202132337

圖 34B

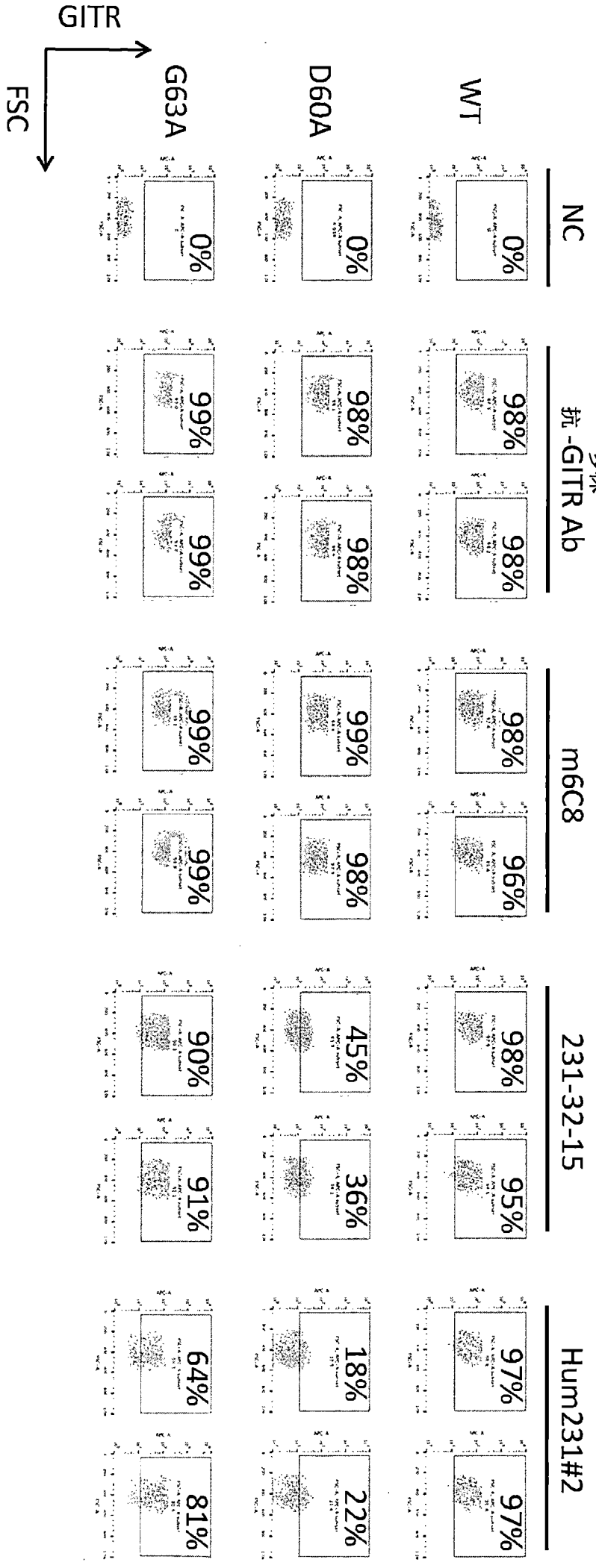
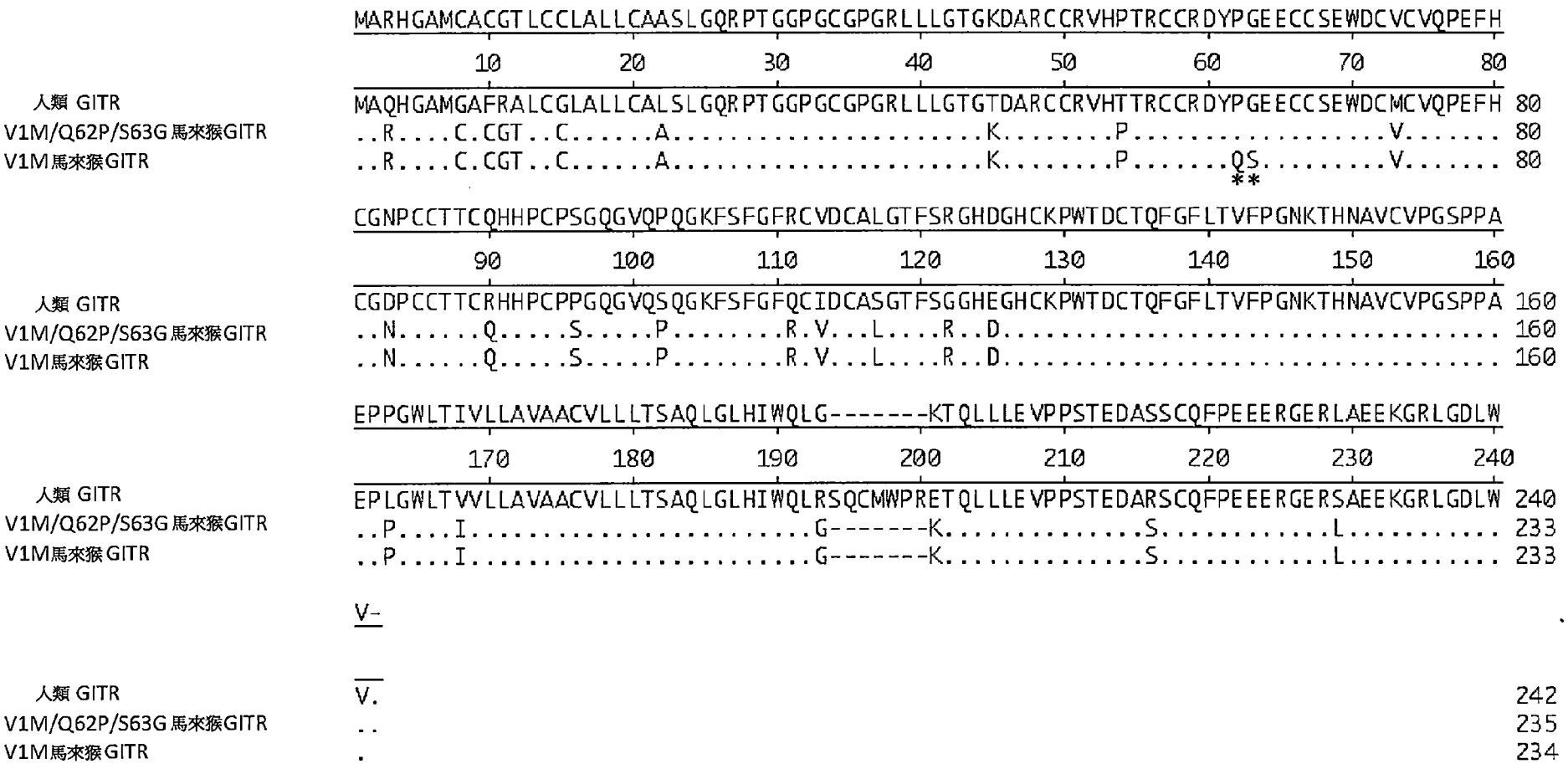
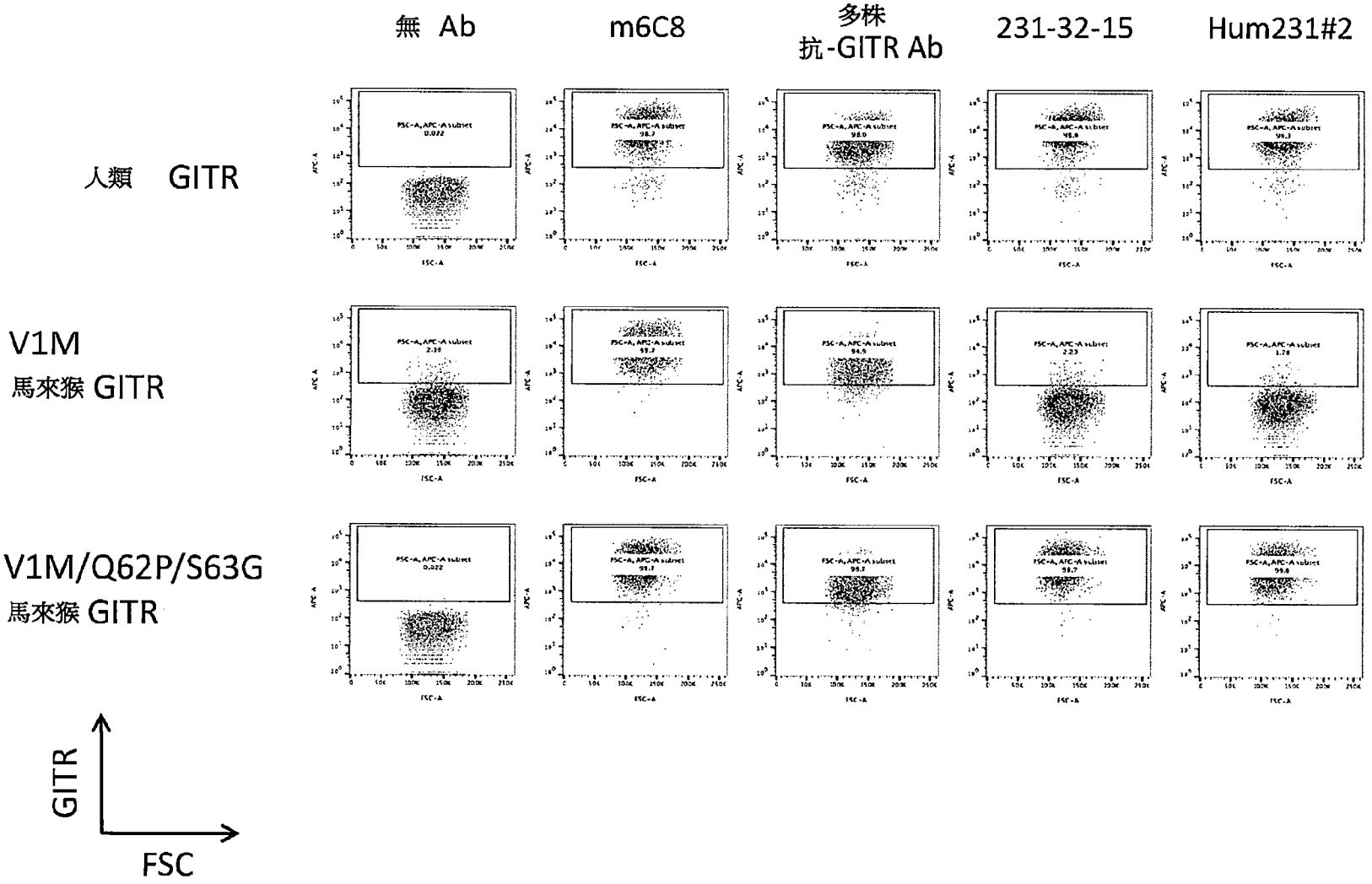

GITR
FSC
NC
多株 抗-GITR Ab
m6C8
231-32-15
Hum231#2
WT
D60A
G63A
0%
98%
98%
98%
98%
98%
98%
98%
98%
96%
98%
99%
99%
99%
99%
99%
99%
98%
98%
99%
99%
99%
99%
99%
98%
45%
90%
91%
97%
95%
36%
18%
64%
97%
22%
81%

圖 35A



202132337

圖 35B



202132337