201819417

(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 201819417 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：106140758 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 11 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/36 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*

(30)優先權：2016/11/23 美國 62/425,921

2017/01/31 美國 62/452,809

2017/07/07 美國 62/529,805

2017/11/16 美國 62/587,284

(71)申請人：美商拜歐維拉提夫治療股份有限公司 (美國) BIOVERATIV THERAPEUTICS INC. (US)

美國

(72)發明人：萊克莎 妮娜 LEKSA, NINA (US)；皮爾斯 布萊德利 R. PEARSE, BRADLEY R. (US)；彼得斯 羅伯特 T. PETERS, ROBERT T. (US)；庫爾曼 約翰 KULMAN, JOHN (US)；艾爾曼 瑪莉亞 ALEMAN, MARIA (US)；古德曼 艾利森 GOODMAN, ALLISON (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：38 共 1312 頁

(54)名稱

結合至凝血因子 IX 及凝血因子 X 之雙特異性抗體

BISPECIFIC ANTIBODIES BINDING TO COAGULATION FACTOR IX AND COAGULATION FACTOR X

(57)摘要

本發明提供選擇性結合至凝血因子之特定形式的抗體，詳言之，特異性結合至活化因子 IX (FIXa) 之抗體，其中該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分在 FIXa 及因子 IX 酶原(FIXz)存在下優先結合至 FIXa；及特異性結合至因子 X 酶原(FXz)之抗體，其中該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分在 FXz 及活化因子 X (FXa)存在下優先結合至 FXz。亦提供包含例如抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分及/或抗 FXz 抗體或其抗原結合部分之雙特異性分子(例如抗體)。本發明亦提供編碼所揭示之抗體及雙特異性分子之組成物、載體、細胞、醫藥組成物及診斷組成物、套組、製造方法、使用方法以及免疫偶聯物。

The present disclosure provides antibodies that selectively binds to specific forms of clotting factors, in particular, antibodies that specifically binds to activated factor IX (FIXa) wherein the anti-FIXa antibody or an antigen binding portion thereof preferentially binds to FIXa in the presence of FIXa and factor IX zymogen (FIXz), and antibodies that specifically bind to factor X zymogen (FXz) wherein the anti-FXz antibody or antigen binding portion thereof preferentially binds to FXz in the presence of FXz and activated factor X (FXa). Also provided are bispecific molecules (e.g.,antibodies) comprising,e.g.,an anti-FIXa antibody or antigen binding portion thereof and/or an anti-FXz antibody or antigen binding portion thereof. The disclosure also provides compositions encoding the disclosed antibodies and bispecific molecules, vectors, cells, pharmaceutical and diagnostic compositions, kits, methods of manufacture, methods of use, and immunoconjugates.

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】結合至凝血因子IX及凝血因子X之雙特異性抗體

【英文發明名稱】BISPECIFIC ANTIBODIES BINDING TO COAGULATION FACTOR IX AND COAGULATION FACTOR X

【技術領域】

【0001】　本申請案特別關於優先結合至活化凝血因子IX或凝血因子X酶原之抗體，以及包含模擬活化因子 VIII 輔因子之兩種特異性的雙特異性分子。

【先前技術】

【0002】　血友病 A 係由因子 VIII (FVIII)基因突變引起的嚴重 X 染色體連鎖隱性病症。FVIII 參與固有凝血路徑，且 FVIII 缺乏導致血液凝固不良，或完全不凝固。FVIII 缺乏症，又稱為血友病 A，係最常見的出血性病症之一，且約 10,000 位男性中有一位患病(Stonebraker 等人(2012) Haemophilia 18(3):e91-4)。血友病 A 根據因子 FVIII 血漿含量而具有三個嚴重度等級：1%或更低(「重度」)、2 至 5%(「中度」)及 6 至 30%(「輕度」)(White 等人(2001) Thromb. Haemost. 85:560)。在該病症之重度形式中，第一次出血典型地在 5 至 6 個月齡時發生，而在中度形式中，第一次出血延遲直到約 1 至 2 歲。出血可自發地發生，或在微小外傷之後發生。在所有血友病 A 患者中有約一半係歸類為患有該疾病之重度形式。該等患者在兒童期早期開始經歷嚴重出血，且在此後生命中經歷自發或過量出血的頻繁發作。出血通常在關節和肌肉中發生，若無適當治療，則反復出血可導致不可逆出血性關節病變(Manco-Johnson 等人(2007) N. Engl. J. Med. 357(6):535-44)。

【0003】　血友病 A 治療之主要目標係維持 FVIII 血漿含量≥ 1%，以降低出血風險。為達成此目的，常常靜脈內投予重組或血漿源性 FVIII 作為預防療法。然而，此種血友病 A 當前標準治療很難，具有若干缺點，且對患者及其家庭帶來相當大的生理及精神負擔。

【0004】 FVIII 治療之最常見阻礙係產生針對 FVIII 之同種抗體，充當 FVIII 抑制劑。有多達 30%的重度患者產生此類同種抗體，且一旦產生，使用 FVIII 治療正在發生之出血的有效性即受到限制(Kempton 及 White (2009) Blood 113(1):11-7)。在此類情況下，使用替代性旁路作用藥劑來控制出血。然而，此等藥劑典型地具有較短半衰期且並不總是有效。此外，由於血漿半衰期較短(在成人體內平均約 12 小時，且在兒童體內甚至更短)，故需要頻繁投予 FVIII。此類方案可能很難實現，特別是在幼兒中。由於可用治療伴隨併發症及副作用，故並無最適宜且有效治療血友病的單藥治療。因此，仍亟需可解決用 FVIII 治療血友病 A 之缺點的新穎且有效之治療。

【發明內容】

【0005】 本發明提供一種特異性結合至活化因子 IX (FIXa)的經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分在 FIXa 及因子 IX 酶原(FIXz)存在下優先結合至 FIXa。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXa 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力。本發明亦提供一種經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FIXa 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力。在一些態樣中，如藉由生物膜層干涉(Bio-Layer Interferometry，BLI)檢定所測定，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分以約 100 nM 或更低、約 90 nM 或更低、約 80 nM 或更低、約 70 nM 或更低、約 60 nM 或更低、約 50 nM 或更低、約 40 nM 或更低、約 30 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 8 nM 或更低、約 6 nM 或更低、約 4 nM 或更低、約 2 nM 或更低、約 1 nM 或更低之 $K_D$ 結合至 FIXa。在一些態樣中，FIXa 係游離 FIXa、呈因子 X 活化酶(tenase)複合物形式之 FIXa 或共價連接至 EGR-CMK 之 FIXa (FIXa-SM)。在一些態樣中，FIXz 包含不可活化因子 IX (FIXn)。

在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，此類參考抗體係選自 BIIB-9-484、BIIB-9-440、BIIB-9-882、BIIB-9-460、BIIB-9-433 及其任何組合。在一些態樣中，相較於游離 FIXa 或 FIXz，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分優先結合至 FIXa-SM，及/或結合至 FIXa-SM 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至游離 FIXa 或 FIXz 之結合親和力。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3A 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3A 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，此類參考抗體係選自 BIIB-9-484、BIIB-9-440、BIIB-9-460 及其任何組合。在一些態樣中，相較於 FIXa-SM 或 FIXz，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分優先結合至游離 FIXa，及/或其結合至 FIXa 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXa-SM 或 FIXz 之結合親和力。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3B 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3B 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，相較於 FIXz，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分優先結合至游離 FIXa 或 FIXa-SM，及/或其結合至游離 FIXa 或 FIXa-SM 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3C 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3C 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，此類參考抗體係選自 BIIB-9-882、BIIB-9-433 及其任何組合。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗

原結合部分包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VH CDR3 組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含 $ARDX_1X_2X_3X_4X_5X_6YYX_7MDV$ (SEQ ID NO: 753)，其中 $X_1$ 係 V 或 G，$X_2$ 係 G 或 V，$X_3$ 係 G 或 R，$X_4$ 係 Y 或 V，$X_5$ 係 A 或 S，$X_6$ 係 G 或 D，$X_7$ 係 G 或不存在。在一些態樣中，該 CDR3 包含 ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905，BIIB-9-484、1335、1336)、ARDISTDGESSLYYYMDV (SEQ ID NO: 901，BIIB-9-460)、ARGPTDSSGYLDMDV (SEQ ID NO: 1186，BIIB-9-882)或 ARDGPRVSDYY MDV (SEQ ID NO: 912，BIIB-9-619)。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VH CDR1 組成之群的 VH CDR1 或具有一個或兩個突變之 VH CDR1。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VH CDR2 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VL CDR1 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VL CDR2 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VL CDR3 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。

【0006】　本發明亦提供一種特異性結合至 FIXa 的經分離之抗 FIXa 抗體或其

抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及該 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 分別包含圖 3A、圖 3B 及圖 3C 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 815、860 及 905 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、995 及 1040 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-9-484)。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 809、SEQ ID NO: 854 及 SEQ ID NO: 899 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 944、SEQ ID NO: 989 及 SEQ ID NO: 1034 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-440)。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1102、SEQ ID NO: 1144 及 SEQ ID NO: 1186 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1228、SEQ ID NO: 1270 及 SEQ ID NO: 1312 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-882)。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 811、SEQ ID NO: 856 及 SEQ ID NO: 901 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 946、SEQ ID NO: 991 及 SEQ ID NO: 1036 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-460)。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1108、SEQ ID NO: 1150 及 SEQ ID NO: 1192 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1234、SEQ ID NO: 1276 及 SEQ ID NO: 1318 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-433)。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 822、SEQ ID NO: 867 及 SEQ ID NO: 912 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 957、SEQ ID NO: 1002 及 SEQ ID NO: 1047 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-619)。在一些態樣中，該

抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 843、SEQ ID NO: 888 及 SEQ ID NO: 933 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、SEQ ID NO: 995 及 SEQ ID NO: 1040 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列；或(ii)該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 844、SEQ ID NO: 889 及 SEQ ID NO: 934 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、SEQ ID NO: 995 及 SEQ ID NO: 1040 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 (BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336)。該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179 及 181。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VL 包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、

331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365 及 367。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 係來源於生殖系序列 VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.7、VH1-46.9、VH1-69.9、VH3-07.0、VH3-21.0、VH3-21.2、VH3-23.0、VH3-23.1、VH4-31.0、VH4-34.0、VH4-39.0、VH4-39.2、VH4-39.3、VH4-39.5、VH4-39.6、VH4-39.8、VH4-59.6、VH4-0B.4 或 VH4-0B.6。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VL 係來源於生殖系序列 VK1-05.0、VK1-05.6、VK1-05.9、VK1-05.21、VK1-12.0、VK1-12.3、VK1-33.0、VK1-33.1、VK1-33.2、VK1-33.8、VK1-33.10、VK1-39.0、VK1-39.6、VK2-28.0、VK2-28.1、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.10、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.6、VK3-15.8、VK3-15.11、VK3-15.20、VK3-15.26、VK3-20.0、VK3-20.4、VK3-20.5、VK3-20.8 或 VK4-01.0。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中(a1) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 (BIIB-9-484)；(a2) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 19 及 209 (BIIB-9-440)；(a3) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 115 及 301 (BIIB-9-882)；(a4) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 23 及 213 (BIIB-9-460)；(a5) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 127 及 313 (BIIB-9-433)；(a6) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 (BIIB-9-619)；(a7) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 (BIIB-9-578)；(a8) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 87 及 221 (BIIB-9-1335)；或(a9) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 89 及 221 (BIIB-9-1336)。

【0007】　本發明亦提供一種特異性結合至 FIXz 的經分離之抗體，或其抗原結合部分(「抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分在游離 FIXa 或 FIXa-SM 存在下優先結合至 FIXz，及/或該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力高於該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分

結合至游離 FIXa 或 FIXa-SM 之結合親和力。在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3D 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3D 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，此類參考抗體係 BIIB-9-578。在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 3D 中之 VH CDR3 組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3。在一些態樣中，該 CDR3 包含 ARDKYQDYSFDI (SEQ ID NO: 1355，BIIB-9-578)。在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 3D 中之 VH CDR1 組成之群的 VH CDR1 或具有一個或兩個突變之 VH CDR1。在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 3D 中之 VH CDR2 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2。在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 3D 中之 VL CDR1 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1。在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 3D 中之 VL CDR2 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2。在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 3D 中之 VL CDR3 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。在一些態樣中，該抗 FIX 抗體係選自由 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其變異體組成之群。在一些態樣中，該抗 FIX 抗體係 IgG4 抗體。在一些態樣中，該抗 FIX 抗體包含無效應物 IgG4 Fc。在一些態樣中，該抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包含重鏈恆定區。在一些態樣中，該抗 FIX 抗體係人類抗體、經工程改造之抗體或人類化抗體。在一些態樣中，該抗 FIX 抗原結合部

分包含 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv 或單鏈 Fv (scFv)。

【0008】　本發明亦提供一種雙特異性分子，其包含與具有第二結合特異性之分子連接之本文所揭示之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分。亦提供一種核酸，其編碼本文所揭示之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分之重鏈及/或輕鏈可變區，或包含本文所揭示之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分之雙特異性分子。亦提供一種表現載體，其包含本文所揭示之編碼核酸分子。亦提供一種用本文所揭示之表現載體轉型之細胞。本發明亦提供一種免疫偶聯物，其包含與藥劑連接之本文所揭示之任何抗體或其抗原結合部分或本文所揭示之雙特異性分子。本發明亦提供一種組成物，其包含(i)本文所揭示之抗體或其抗原結合部分、本文所揭示之雙特異性分子，或本文所揭示之免疫偶聯物，及(ii)載劑。亦提供一種套組，其包含(i)本文所揭示之抗體或其抗原結合部分、本文所揭示之雙特異性分子，或本文所揭示之免疫偶聯物，及(ii)使用說明書。

【0009】　本發明亦提供一種製備抗 FIX 抗體或其抗原結合部分之方法，其包括在細胞中表現該抗體或其抗原結合部分，及自該細胞分離出該抗體或其抗原結合部分。亦提供一種量測有需要之受試者體內活化 FIX 之含量的方法，其包括使本文所揭示之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與自該受試者獲得的樣品在適合條件下接觸，及量測該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與該樣品中之 FIXa 的結合。在一些態樣中，該樣品係血液或血清。

【0010】　本發明提供一種特異性結合至因子 X 酶原(FXz)的經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗 FXz 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分在 FXz 及活化因子 X (FXa)存在下優先結合至 FXz。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分結合至 FXz 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXa 之結合親和力。亦提供一種經分離之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FXz 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXa

之結合親和力。在一些態樣中，如藉由 BLI 所測定，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分以約 100 nM 或更低、約 90 nM 或更低、約 80 nM 或更低、約 70 nM 或更低、約 60 nM 或更低、約 50 nM 或更低、約 40 nM 或更低、約 30 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 9 nM 或更低、約 8 nM 或更低、約 7 nM 或更低、約 6 nM 或更低、約 5 nM 或更低、約 4 nM 或更低、約 3 nM 或更低、約 2 nM 或更低、約 1 nM 或更低之 $K_D$結合至 FXz。在一些態樣中，該 FXa 係游離 FXa 或共價連接至 EGR-CMK 之 FXa (FIXa-SM)。在一些態樣中，FXz 包含不可活化因子 X (FXn)。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分與選自由以下組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基：BIIB-12-915、BIIB-12-917、BIIB-12-932 及其任何組合。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VH CDR3 組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含 $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766)，其中 $X_1$ 係 G 或 L，$X_2$ 係 R 或 G，$X_3$ 係 F 或 Y，$X_4$ 係 P 或 G，$X_5$ 係 R 或 A，$X_6$ 係 G 或 S，$X_7$ 係 R 或 A，且 $X_8$ 係 Y 或 I。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含 ARGRFRPRGRFDY (SEQ ID NO: 1575，BIIB-12-917)、ARLGYRGASAFDI (SEQ ID NO: 1589，BIIB-12-932)或 ARVGGGYANP (SEQ ID NO: 1573，BIIB-12-915)。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VH CDR1 組成之群的 VH CDR1 或具有一個或兩個突變

之 VH CDR1。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VH CDR2 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VL CDR1 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VL CDR2 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VL CDR3 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。

【0011】　本發明亦提供一種特異性結合至 FXz 的經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及該 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 分別包含圖 12A 及圖 12B 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1393、1483 或 1573 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1663、1753 或 1843 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-915)。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1395、1485 或 1575 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1665、1755 或 1845 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-917)。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1409、1499 或 1589 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1679、1769 或 1859 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-932)。在一些態

樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553 及 555。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VL 包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 565、567、569、571、573、575、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741 及 743。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 係來源於生殖系序列 VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4 或 VH5-51.1。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或

其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VL 係來源於生殖系序列 VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20。在一些態樣中，該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中(b1) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 (BIIB-12-915)；(b2) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 (BIIB-12-917)或(b3) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 455 及 643 (BIIB-12-932)。

【0012】　本發明亦提供一種特異性結合至活化因子 X (FXa)的經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗 FXa 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分在 FXz 及 FXa 存在下優先結合至 FXa，及/或結合至 FXa 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXz 之結合親和力。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 12C 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 12C 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分與選自由 BIIB-12-925 組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 12C 中之 VH CDR3 組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含 AKGPRYYWYSWYFDL (SEQ ID NO: 1919，BIIB-12-925)。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 12C 中之 VH CDR1 組成之群的 VH CDR1 或具有一個或兩個突變之 VH CDR1。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該

CDR2 包含選自由圖 12C 中之 VH CDR2 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 12C 中之 VL CDR1 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 12C 中之 VL CDR2 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 12C 中之 VL CDR3 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。

【0013】　本發明亦提供一種特異性結合至 FXa 的經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及該 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 分別包含圖 12C 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1911、1915 或 1919 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1923、1927 或 1931 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-925)。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 (BIIB-12-925)。在一些態樣中，該抗 FX 抗體或其抗原結合部分係選自由 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其變異體組成之群。在一些態樣中，該抗 FX 抗體或其抗原結合部分係 IgG4 抗體。在一些態樣中，該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包含無效應物 IgG4 Fc。在一些態樣中，該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包含重鏈恆定區。在一些態樣中，該抗 FX 抗體係人類抗體、經工程改造之抗體或人類化抗體。在一些態樣中，其抗原結合部分包含 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv 或單鏈 Fv (scFv)。本發明亦提供一種雙特異性分子，其包含與具有

第二結合特異性之分子連接之本文所揭示之抗 FX 抗體。亦提供一種核酸，其編碼本文所揭示之抗 FX 抗體或其抗原結合部分之重鏈及/或輕鏈可變區，或包含本文所揭示之抗 FX 抗體或其抗原結合部分之雙特異性分子。亦提供一種包含該核酸分子之表現載體。亦提供一種用該表現載體轉型之細胞。亦提供一種免疫偶聯物，其包含與藥劑連接之該抗體或其抗原結合部分，或該雙特異性分子。亦提供一種組成物，其包含(i)該抗體或其抗原結合部分，或該雙特異性分子，或該免疫偶聯物，及(ii)載劑。亦提供一種套組，其包含(i)該抗體或其抗原結合部分，或該雙特異性分子，或該免疫偶聯物，及(ii)使用說明書。亦提供一種製備抗 FX 抗體或其抗原結合部分之方法，其包括在細胞中表現該抗體或其抗原結合部分，及自該細胞分離出該抗體或其抗原結合部分。

【0014】 本發明亦提供一種量測有需要之受試者體內之酶原 FX (FXz)的方法，其包括使本文所揭示之抗 FX 抗體或其抗原結合部分與自該受試者獲得的樣品在適合條件下接觸，及量測該抗 FX 抗體或其抗原結合部分與該樣品中 FXz 之結合。在一些態樣中，該樣品係來自該受試者之血液或血清。本發明亦提供一種雙特異性分子，其包含(i)本文所揭示之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分，及(ii)本文所揭示之抗 FX 抗體或其抗原結合部分。在一些態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體交叉競爭，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3A、圖 3B、圖 3C 及圖 3D 中之抗 FIX 抗體組成之群的抗 FIX 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A、圖 12B 及圖 12C 中之抗 FX 抗體組成之群的抗 FX 抗體之 VH 及 VL。在一些態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體結合至相同抗原決定基，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3A、圖 3B、圖 3C 及圖 3D 中之抗 FIX 抗體組成之群的抗 FIX 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A、圖 12B 及圖 12C 中之抗 FX 抗體組成之群的抗 FX 抗體之 VH 及 VL。在本文所揭示之雙特異性抗體的一些態樣中，(i)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及

CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及該 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 係選自由圖 16A、圖 16B、圖 16C 及圖 16D 中之抗 FIX (BIIB-9)抗體的 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 組成之群；及(ii)抗 FX 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及該 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 係選自由圖 16A、圖 16B、圖 16C 及圖 16D 中之抗 FX (BIIB-12)抗體的 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 組成之群。在本文所揭示之雙特異性抗體的一些態樣中，(a)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括：(a1)分別包含 SEQ ID NO: 815、860 或 905 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、995 或 1040 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-484)；(a2)分別包含 SEQ ID NO: 822、867 及 912 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 957、1002 及 1047 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-9-619)；(a3)分別包含 SEQ ID NO: 1347、1351 及 1355 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1359、1363 及 1367 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-9-578)；(a4)分別包含 SEQ ID NO: 843、888 及 933 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 978、1023 及 1068 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-9-1335)；或(a5)分別包含 SEQ ID NO: 844、889 及 934 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列；及/或分別包含 SEQ ID NO: 979、1024 及 1069 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-9-1336)；且(b)抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括：(b1)分別包含 SEQ ID NO: 1393、1483 及 1573 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1663、1753 及 1843 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-12-915)；(b2)分別包含 SEQ ID NO: 1395、1485 及 1575 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1665、1755 及 1845

之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-12-917)；(b3)分別包含 SEQ ID NO: 1911、1915 及 1919 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1923、1927 及 1931 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-12-925)；(b4)分別包含 SEQ ID NO: 1409、1499 及 1589 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1679、1769 及 1859 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-12-932)；或(b5)分別包含 SEQ ID NO: 1433、1523 及 1613 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1703、1793 及 1883 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-12-1306)。在本文所揭示之雙特異性抗體的一些態樣中，(a)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括：(a1)分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 之 VH 及 VL (BIIB-9-484)；(a2)分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 之 VH 及 VL (BIIB-9-619)；(a3)分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 之 VH 及 VL (BIIB-9-578)；(a4)分別包含 SEQ ID NO: 87 及 221 之 VH 及 VL (BIIB-9-1335)；或(a5)分別包含 SEQ ID NO: 89 及 221 之 VH 及 VL (BIIB-9-1336)；且(b)抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括：(b1)分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 之 VH 及 VL (BIIB-12-915)；(b2)分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 之 VH 及 VL (BIIB-12-917)；(b3)分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 之 VH 及 VL (BIIB-12-925)；(b4)分別包含 SEQ ID NO: 455 及 643 之 VH 及 VL (BIIB-12-932)；或(b5)分別包含 SEQ ID NO: 503 及 691 之 VH 及 VL (BIIB-12-1306)。在本文所揭示之雙特異性抗體的一些態樣中，(i)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 之 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 之 VH 及 VL (BIIB-12-915)；或(ii)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 之 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 之 VH 及 VL (BIIB-12-917)；或(iii)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 之 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且

抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 之 VH 及 VL (BIIB-12-925)；或(iv)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 之 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 455 及 643 之 VH 及 VL (BIIB-12-932)；或(v)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 之 VH 及 VL (BIIB-9-578)；且抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 之 VH 及 VL (BIIB-12-915)；或(vi)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 之 VH 及 VL (BIIB-9-578)；且抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 之 VH 及 VL (BIIB-12-917)；或(vii)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 之 VH 及 VL (BIIB-9-619)；且抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 之 VH 及 VL (BIIB-12-917)；或(viii)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 之 VH 及 VL (BIIB-9-619)；且抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 之 VH 及 VL (BIIB-12-925)。在一些態樣中，該雙特異性分子在至少一種活化因子 VIII (FVIIIa)活性檢定中在功能上模擬 FVIIIa 輔因子。在一些態樣中，該 FVIIIa 活性檢定係選自發色 FXa 產生檢定、一期凝血檢定或其組合。在一些態樣中，該 FVIIIa 活性達到在相同檢定中 FVIII 另外達成之活性的至少 10%、20%、30%、35%、40%、45% 50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%或 200%。在一些態樣中，該雙特異性分子能夠在活體外或活體內由凝血酶原產生凝血酶、由纖維蛋白原產生纖維蛋白，及/或產生纖維蛋白凝塊。在一些態樣中，如藉由 BLI 所測定，該雙特異性分子同時結合至 FIXa 及 FX 兩者。在一些態樣中，該雙特異性分子屬於 IgG 同型。在一些態樣中，該 IgG 同型屬於 IgG1 亞類。在一些態樣中，該 IgG 同型屬於 IgG4 亞類。在一些態樣中，該雙特異性分子具有雙

特異性 IgG 形式且選自由表 2 中之抗體組成之群。在一些態樣中，該雙特異性分子具有雙特異性異二聚體形式。在一些態樣中，該雙特異性分子包含兩條不同重鏈及兩條不同輕鏈。在一些態樣中，該雙特異性分子包含兩條相同輕鏈及兩條不同重鏈。在一些態樣中，該雙特異性分子能夠控制或降低患有血友病之受試者出血發作之發生率。在一些態樣中，該雙特異性分子能夠維持患有血友病之受試者之動態平衡。在一些態樣中，該雙特異性分子能夠向患有血友病之受試者提供常規預防。在一些態樣中，該受試者已產生或預期會產生針對因子 VIII 之中和抗體。

【0015】　本發明亦提供一種免疫偶聯物，其包含與藥劑，例如治療劑連接之本文所揭示之雙特異性分子。亦提供一種組成物，其包含(i)本文所揭示之雙特異性分子或包含該雙特異性分子之免疫偶聯物，及(ii)載劑。亦提供一種套組，其包含(i)本文所揭示之雙特異性分子或包含該雙特異性分子之免疫偶聯物，及(ii)使用說明書。亦提供一種編碼本文所揭示之雙特異性分子的核酸序列。亦提供包含該核酸之載體及包含該載體之宿主細胞。在一些態樣中，該宿主細胞係原核細胞、真核細胞、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、真菌細胞、酵母細胞、Sf9 細胞、哺乳動物細胞、禽類細胞、昆蟲細胞、CHO 細胞、HEK 細胞或 COS 細胞。亦提供一種產生本文所揭示之雙特異性分子之方法，其包括在允許表現該雙特異性分子之條件下培養本文所揭示之宿主細胞。在一些態樣中，本文所揭示的產生雙特異性分子之方法進一步包括使用增進異二聚化之條件。

【0016】　本發明亦提供一種促進有需要之受試者體內 FX 活化的方法，其包括向該受試者投予治療有效量的本文所揭示之雙特異性分子，或本文所揭示的包含或編碼本文所揭示之雙特異性分子的免疫偶聯物、組成物、核酸、載體或宿主細胞。

【0017】　本發明亦提供一種降低有需要之受試者出血發作之頻率或程度的方

法，其包括向該受試者投予有效量的本文所揭示之雙特異性分子，或本文所揭示的包含或編碼本文所揭示之雙特異性分子的免疫偶聯物、組成物、核酸、載體或宿主細胞。在一些態樣中，該受試者已經產生或有傾向產生針對因子VIII(「FVIII」)之抑制劑。在一些態樣中，該針對 FVIII 之抑制劑係針對 FVIII 之中和抗體。在一些態樣中，該出血發作係由關節積血、肌肉出血、口腔出血、大量出血、肌肉中大量出血、口腔大量出血、外傷、外傷性頭痛、胃腸出血、顱內大量出血、腹內大量出血、胸內大量出血、骨折、中樞神經系統出血、咽後間隙中出血、腹膜後隙中出血、髂腰肌鞘中出血或其任何組合引起。

【0018】　本發明亦提供一種治療有需要之受試者之凝血病症的方法，其包括向該受試者投予有效量的本文所揭示之雙特異性分子，或本文所揭示的包含或編碼本文所揭示之雙特異性分子的免疫偶聯物、組成物、核酸、載體或宿主細胞。在一些態樣中，該凝血病症係血友病 A 或血友病 B。在一些態樣中，該受試者係人類受試者。在一些態樣中，該受試者正在經歷或曾經歷FVIII替代療法。在一些態樣中，雙特異性分子係與血友病療法組合投予。在一些態樣中，該血友病療法係 FVIII 替代療法。在一些態樣中，雙特異性分子、免疫偶聯物、組成物、核酸、載體或宿主細胞係在投予血友病療法之前、期間或之後投予。在一些態樣中，雙特異性分子、免疫偶聯物、組成物、核酸、載體或宿主細胞係靜脈內或皮下投予。在一些態樣中，投予雙特異性分子、免疫偶聯物、組成物、核酸、載體或宿主細胞使突破性出血發作、自發性出血發作或急性出血之頻率降低。在一些態樣中，投予雙特異性分子、免疫偶聯物、組成物、核酸、載體或宿主細胞使年平均出血率降低 5%、10%、20%、30%或 50%。

【0019】　本發明亦提供一種抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與 BIIB-9-1336 結合至相同抗原決定基。亦提供一種抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至與 BIIB-9-1336 抗原決定基重疊的抗原決定基。

【0020】　本發明亦提供一種抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至包含至少一個位於 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號位置(i) 91 與 101、(ii) 125 與 128、(iii) 165 與 179 或(iv) 232 與 241 之間之胺基酸的抗原決定基區。亦提供一種抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241 中之至少一個的抗原決定基。在一些態樣中，該抗原決定基包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 N93、R165、N178 及 R233。在其他態樣中，該抗原決定基包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241。在一些態樣中，該抗原決定基不包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 N100、K132、Y137、R170、T172、F174、T175、H185、E202 及 G205 中的至少一個。在一些態樣中，該抗原決定基不包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 N100、K132、Y137、R170、T172、F174、T175、H185、E202 及 G205。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXa 輕鏈(SEQ ID NO: 756)中至少一個胺基酸殘基。在一些態樣中，該 FIXa 輕鏈(SEQ ID NO: 756)中的胺基酸殘基係 K100。在一些態樣中，該抗原決定基與 FVIIIa 結合至 FIXa 之結合位點重疊。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與 FVIIIa 交叉競爭結合至 FIXa。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分阻斷 FVIIIa 與 FIXa 之結合。

【0021】　在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中(i)該 VH CDR1 包含選自由表 7 中之 VH CDR1 組成之群的 VH CDR1 或具

有一個或兩個突變之 VH CDR1；及/或(ii)該 VH CDR2 包含選自由表 7 中之 VH CDR2 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2；及/或(iii)該 VH CDR3 包含選自由表 7 中之 VH CDR3 組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3；及/或(iv)該 VL CDR1 包含選自由表 7 中之 VL CDR1 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1；及/或(v)該 VL CDR2 包含選自由表 7 中之 VL CDR2 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2；及/或(vi)該 VL CDR3 包含選自由表 7 中之 VL CDR3 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。

【0022】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR3 包含胺基酸序列 ARDX$_1$GGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 2196)，其中 X$_1$ 係 L 或 V。在一些態樣中，(i)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 FTFX$_1$SX$_2$X$_3$MX$_4$ (SEQ ID NO: 2194)，其中 X$_1$ 係 S、G 或 E，X$_2$ 係 Y 或 F，X$_3$ 係 S、E、G 或 D，且 X$_4$ 係 N、V、A 或 T；及/或(ii)該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_5$ISX$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$IYYADSVKG (SEQ ID NO: 2195)，其中 X$_5$ 係 S、A、Y 或 G，X$_6$ 係 S 或 A，X$_7$ 係 S、A 或 G，X$_8$ 係 S、G 或 D，X$_9$ 係 S、T 或 G，且 X$_{10}$ 係 Y 或 T。

【0023】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQYANFPYT (SEQ ID NO: 2168)。在一些態樣中，(i)該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQDIANYLN (SEQ ID NO: 2116)；及/或(ii)該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASNLET (SEQ ID NO: 2142)。

【0024】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含：(i) VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 VH CDR1 係選自

SEQ ID NO: 2038至2047，VH CDR2係選自SEQ ID NO: 2064至2073且VH CDR3係選自 SEQ ID NO: 2090至2099；及/或(ii) VL CDR1、CDR2及CDR3，其中VL CDR1係選自SEQ ID NO: 2116至2125，VL CDR2係選自SEQ ID NO: 2142至2151且VL CDR3係選自SEQ ID NO: 2168至2177。

【0025】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至FIXa之抗FIXa抗體或其抗原結合部分包含VH CDR1、CDR2及CDR3以及VL CDR1、CDR2及CDR3，其中該 VH CDR3 包含胺基酸序列 $X_1$RDV$X_2$GYAG$X_3$YGMDV (SEQ ID NO: 2198)，其中$X_1$係A或V，$X_2$係G或S，且$X_3$係Y或F。在一些態樣中，(i)該VH CDR1包含胺基酸序列FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048)；及/或(ii)該 VH CDR2包含胺基酸序列 SIS$X_1X_2X_3$SYI$X_4$YA$X_5$SVKG (SEQ ID NO: 2197)，其中$X_1$係S或D，$X_2$係G或S，$X_3$係E或A，$X_4$係Y或A，且$X_5$係E或D。

【0026】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至FIXa之抗FIXa抗體或其抗原結合部分包含VH CDR1、CDR2及CDR3以及VL CDR1、CDR2及CDR3，其中該VL CDR3包含胺基酸序列 $X_1$QYA$X_2$FPYT (SEQ ID NO: 2201)，其中$X_1$係Q或S，且$X_2$係N或R。在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至FIXa之抗FIXa抗體或其抗原結合部分包含VL CDR1、CDR2及CDR3，其中(i)該VL CDR1包含胺基酸序列 $X_1$A$X_2X_3X_4$I$X_5X_6$YLN (SEQ ID NO: 2199)，其中$X_1$係Q、G或E，$X_2$係S或N，$X_3$係Q或E，$X_4$係D或Y，$X_5$係A或S，$X_6$係N或D；及/或(ii)該 VL CDR2包含胺基酸序列 DA$X_7$NL$X_8X_9$ (SEQ ID NO: 2200)，其中$X_7$係S或A，$X_8$係E、H或Q，且$X_9$係T或Y。

【0027】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至FIXa之抗FIXa抗體或其抗原結合部分包含：(i) VH CDR1、CDR2及CDR3，其中 VH CDR1係選自SEQ ID NO: 2048至2052，VH CDR2係選自SEQ ID NO: 2074至2078且VH CDR3係選自 SEQ ID NO: 2100至2104；及/或(ii) VL CDR1、CDR2及CDR3，其中

VL CDR1 係選自 SEQ ID NO: 2126 至 2130，VL CDR2 係選自 SEQ ID NO: 2152 至 2156 且 VL CDR3 係選自 SEQ ID NO: 2178 至 2182。

【0028】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR3 包含胺基酸序列 ARDGPX$_1$X$_2$X$_3$DYYMDV (SEQ ID NO: 2204)，其中 X$_1$ 係 R 或 Q，X$_2$ 係 V、D、L 或 E，且 X$_3$ 係 S 或 V。在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中(i)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 YTFX$_1$X$_2$YX$_3$MH (SEQ ID NO: 2202)，其中 X$_1$ 係 T 或 H，X$_2$ 係 S、G 或 H，且 X$_3$ 係 Y 或 P；及/或(ii)該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_4$INPSX$_5$GX$_6$TX$_7$YAQKFQG (SEQ ID NO: 2203)，其中 X$_4$ 係 I 或 S，X$_5$ 係 G 或 R，X$_6$ 係 S 或 R，且 X$_7$ 係 S 或 E。

【0029】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQRDNWPFT (SEQ ID NO: 2116)。在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中(i)該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116)；及/或(ii)該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASNRAT (SEQ ID NO: 2116)。

【0030】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含：(i) VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 VH CDR1 係選自 SEQ ID NO: 2053 至 2057，VH CDR2 係選自 SEQ ID NO: 2079 至 2083 且 VH CDR3 係選自 SEQ ID NO: 2105 至 2109；及/或(ii) VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 VL CDR1 係選自 SEQ ID NO: 2131 至 2135，VL CDR2 係選自 SEQ ID NO: 2157 至 2161 且 VL CDR3 係選自 SEQ ID NO: 2183 至 2187。

【0031】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR3 包含胺基酸序列 ARDKYQDYSX$_1$DI (SEQ ID NO: 2207)，其中 X$_1$ 係 F 或 V。在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中(i)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GSIX$_1$SX$_2$X$_3$YX$_4$WX$_5$ (SEQ ID NO: 2205)，其中 X$_1$ 係 S 或 A，X$_2$ 係 S、T、G 或 V，X$_3$ 係 S 或 A，X$_4$ 係 Y 或 A，且 X$_5$ 係 G、V、N 或 S；及/或(ii)該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_6$IX$_7$X$_8$X$_9$GX$_{10}$TX$_{11}$YNPSLKS (SEQ ID NO: 2206)，其中 X$_6$ 係 S 或 Y，X$_7$ 係 S、Y、R、T 或 Q，X$_8$ 係 Y、G、P 或 A，X$_9$ 係 S 或 Q，X$_{10}$ 係 S 或 K，且 X$_{11}$ 係 Y 或 Q。

【0032】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQANFLPFT (SEQ ID NO: 2188)。在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中(i)該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQGIDSWLA (SEQ ID NO: 2136)；及/或(ii)該 VL CDR2 包含胺基酸序列 AASSLQS (SEQ ID NO: 2162)。

【0033】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含：(i) VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 VH CDR1 係選自 SEQ ID NO: 2058 至 2063，VH CDR2 係選自 SEQ ID NO: 2084 至 2089 且 VH CDR3 係選自 SEQ ID NO: 2110 至 2115；及/或(ii) VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 VL CDR1 係選自 SEQ ID NO: 2136 至 2141，VL CDR2 係選自 SEQ ID NO: 2162 至 2167 且 VL CDR3 係選自 SEQ ID NO: 2188 至 2193。

【0034】 在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中(i)該 VH 包含與選自由以下組成之群之胺

基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1935、1939、1943、1947、1951、1955、1959、1963、1967、1971、1975、1979、1983、1987、1991、1995、1999、2003、2007、2011、2015、2019、2023、2027、2031 及 2035；及/或(ii)該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1937、1941、1945、1949、1953、1957、1961、1965、1969、1973、1977、1981、1985、1989、1993、1997、2001、2005、2009、2013、2017、2021、2025、2029、2033 及 2037。

【0035】　在一些態樣中，本文所揭示的特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中(a1)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1935 及 1937 (BIIB-9-3595)；(a2)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1939 及 1941 (BIIB-9-3601)；(a3)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1943 及 1945 (BIIB-9-3604)；(a4)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1947 及 1949 (BIIB-9-3617)；(a5)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1951 及 1953 (BIIB-9-3618)；(a6)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1955 及 1957 (BIIB-9-3621)；(a7)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1959 及 1961 (BIIB-9-3647)；(a8)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1963 及 1965 (BIIB-9-3649)；(a9)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1967 及 1969 (BIIB-9-3650)；(a10)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1971 及 1973 (BIIB-9-3654)；(a11)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1975 及 1977 (BIIB-9-3753)；(a12)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1979 及 1981 (BIIB-9-3754)；(a13)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1983 及 1985 (BIIB-9-3756)；(a14)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1987 及 1989

(BIIB-9-3764)；(a15)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1991 及 1993 (BIIB-9-3766)；(a16)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1995 及 1997 (BIIB-9-3707)；(a17)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1999 及 2001 (BIIB-9-3709)；(a18)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2003 及 2005 (BIIB-9-3720)；(a19)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2007 及 2009 (BIIB-9-3727)；(a20)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2011 及 2013 (BIIB-9-3745)；(a21)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2015 及 2017 (BIIB-9-3780)；(a22)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2019 及 2021 (BIIB-9-3675)；(a23)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2023 及 2025 (BIIB-9-3681)；(a24)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2027 及 2029 (BIIB-9-3684)；(a25)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2031 及 2033 (BIIB-9-3698)；或(a26)該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2035 及 2037 (BIIB-9-3704)。

實施例

【0036】 實施例 1. 一種特異性結合至活化因子 IX (FIXa)的經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分在 FIXa 及因子 IX 酶原(FIXz)存在下優先結合至 FIXa。

【0037】 實施例 2. 如實施例 1 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FIXa 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力。

【0038】 實施例 3. 一種經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FIXa 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力。

【0039】 實施例 4. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部

分，如藉由生物膜層干涉(BLI)檢定所測定，其以約 100 nM 或更低、約 90 nM 或更低、約 80 nM 或更低、約 70 nM 或更低、約 60 nM 或更低、約 50 nM 或更低、約 40 nM 或更低、約 30 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 1 nM 或更低之 $K_D$結合至 FIXa。

【0040】 實施例 5. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該 FIXa 係游離 FIXa、呈因子 X 活化酶複合物形式之 FIXa 或共價連接至 EGR-CMK 之 FIXa (FIXa-SM)。

【0041】 實施例 6. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該 FIXz 包含不可活化因子 IX (FIXn)。

【0042】 實施例 7. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。

【0043】 實施例 8. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。

【0044】 實施例 9. 如實施例 7 或 8 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該參考抗體係選自 BIIB-9-484、BIIB-9-440、BIIB-9-882、BIIB-9-460、BIIB-9-433 及其任何組合。

【0045】 實施例 10. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，相較於游離 FIXa 或 FIXz，其優先結合至 FIXa-SM，及/或其結合至 FIXa-SM 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至游離 FIXa 或 FIXz 之結合親和力。

【0046】 實施例 11. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 3A 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。

【0047】 實施例 12. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，

其與選自由圖 3A 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。

【0048】 實施例 13. 如實施例 11 或 12 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該參考抗體係選自 BIIB-9-484、BIIB-9-440、BIIB-9-460 及其任何組合。

【0049】 實施例 14. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，相較於 FIXa-SM 或 FIXz，其優先結合至游離 FIXa，及/或其結合至游離 FIXa 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXa-SM 或 FIXz 之結合親和力。

【0050】 實施例 15. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 3B 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。

【0051】 實施例 16. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 3B 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。

【0052】 實施例 17. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，相較於 FIXz，其優先結合至游離 FIXa 或 FIXa-SM，及/或其結合至游離 FIXa 或 FIXa-SM 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力。

【0053】 實施例 18. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 3C 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。

【0054】 實施例 19. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 3C 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。

【0055】 實施例 20. 如實施例 18 或 19 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該參考抗體係選自 BIIB-9-882、BIIB-9-433 及其任何組合。

【0056】 實施例 21. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VH CDR3 組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3。

【0057】 實施例 22. 如實施例 1 至 21 中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含 $ARDX_1X_2X_3X_4X_5X_6YYX_7MDV$ (SEQ ID NO: 753)，其中 $X_1$ 係 V 或 G，$X_2$ 係 G 或 V，$X_3$ 係 G 或 R，$X_4$ 係 Y 或 V，$X_5$ 係 A 或 S，$X_6$ 係 G 或 D，$X_7$ 係 G 或不存在。

【0058】 實施例 23. 如實施例 22 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該 CDR3 包含 ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905，BIIB-9-484、1335、1336)、ARDISTDGESSLYYYMDV (SEQ ID NO: 901，BIIB-9-460)、ARGPTDSSGYLDMDV (SEQ ID NO: 1186，BIIB-9-882)或 ARDGPRVSDYY MDV (SEQ ID NO: 912，BIIB-9-619)。

【0059】 實施例 24. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VH CDR1 組成之群的 VH CDR1 或具有一個或兩個突變之 VH CDR1。

【0060】 實施例 25. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VH CDR2 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2。

【0061】 實施例 26. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VL CDR1 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1。

【0062】 實施例 27. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VL CDR2 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2。

【0063】 實施例 28. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，

其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 3A、圖 3B 及圖 3C 中之 VL CDR3 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。

【0064】 實施例 29. 一種特異性結合至 FIXa 的經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及該 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 分別包含圖 3A、圖 3B 及圖 3C 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0065】 實施例 30. 如實施例 29 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 815、860 及 905 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、995 及 1040 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-9-484)。

【0066】 實施例 31. 如實施例 29 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中

(a1) 該抗體包括分別包含 SEQ ID NO: 809、SEQ ID NO: 854 及 SEQ ID NO: 899 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 944、SEQ ID NO: 989 及 SEQ ID NO: 1034 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-440)；

(a2) 該抗體包括分別包含 SEQ ID NO: 1102、SEQ ID NO: 1144 及 SEQ ID NO: 1186 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1228、SEQ ID NO: 1270 及 SEQ ID NO: 1312 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-882)；

(a3) 該抗體包括分別包含 SEQ ID NO: 811、SEQ ID NO: 856 及 SEQ ID NO: 901 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 946、SEQ ID NO: 991 及 SEQ ID NO: 1036 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-460)；或

(a4) 該抗體包括分別包含 SEQ ID NO: 1108、SEQ ID NO: 1150 及 SEQ ID NO:

1192之VH CDR1、CDR2及CDR3序列，及/或分別包含SEQ ID NO: 1234、SEQ ID NO: 1276及SEQ ID NO: 1318之VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列(BIIB-9-433)。

【0067】 實施例32. 如實施例29之抗FIXa抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包括分別包含SEQ ID NO: 822、SEQ ID NO: 867及SEQ ID NO: 912之VH CDR1、CDR2及CDR3序列，及/或分別包含SEQ ID NO: 957、SEQ ID NO: 1002及SEQ ID NO: 1047之VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列(BIIB-9-619)。

【0068】 實施例33. 如實施例29之抗FIXa抗體或其抗原結合部分，其中(i)該抗體包括分別包含SEQ ID NO: 843、SEQ ID NO: 888及SEQ ID NO: 933之VH CDR1、CDR2及CDR3序列，及/或分別包含SEQ ID NO: 950、SEQ ID NO: 995及SEQ ID NO: 1040之VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列；或(ii)該抗體包括分別包含SEQ ID NO: 844、SEQ ID NO: 889及SEQ ID NO: 934之VH CDR1、CDR2及CDR3序列，及/或分別包含SEQ ID NO: 950、SEQ ID NO: 995及SEQ ID NO: 1040之VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3 (BIIB-9-1335及BIIB-9-1336)。

【0069】 實施例34. 如前述實施例中任一個之抗FIXa抗體或其抗原結合部分，其包含VH及VL，其中該VH包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、

167、169、171、173、175、177、179 及 181。

【0070】 實施例 35. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VL 包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365 及 367。

【0071】 實施例 36. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VH 係來源於生殖系序列 VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.7、VH1-46.9、VH1-69.9、VH3-07.0、VH3-21.0、VH3-21.2、VH3-23.0、VH3-23.1、VH4-31.0、VH4-34.0、VH4-39.0、VH4-39.2、VH4-39.3、VH4-39.5、VH4-39.6、VH4-39.8、VH4-59.6、VH4-0B.4 或 VH4-0B.6。

【0072】 實施例 37. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VL 係來源於生殖系序列 VK1-05.0、VK1-05.6、VK1-05.9、VK1-05.21、VK1-12.0、VK1-12.3、VK1-33.0、VK1-33.1、VK1-33.2、VK1-33.8、VK1-33.10、VK1-39.0、VK1-39.6、VK2-28.0、VK2-28.1、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.10、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.6、VK3-15.8、VK3-15.11、VK3-15.20、VK3-15.26、VK3-20.0、VK3-20.4、VK3-20.5、VK3-20.8 或 VK4-01.0。

【0073】 實施例 38. 如前述實施例中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中

(a1) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 (BIIB-9-484)；

(a2) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 19 及 209 (BIIB-9-440)；

(a3) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 115 及 301 (BIIB-9-882)；

(a4) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 23 及 213 (BIIB-9-460)；

(a5) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 127 及 313 (BIIB-9-433)；

(a6) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 (BIIB-9-619)；

(a7) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 (BIIB-9-578)；

(a8) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 87 及 221 (BIIB-9-1335)；或

(a9) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 89 及 221 (BIIB-9-1336)。

【0074】 實施例 39. 一種特異性結合至 FIXz 的經分離之抗體，或其抗原結合部分(「抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分在游離 FIXa 或 FIXa-SM 存在下優先結合至 FIXz，及/或該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力高於該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分結合至游離 FIXa 或 FIXa-SM 之結合親和力。

【0075】 實施例 40. 如前述實施例中任一個之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 3D 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。

【0076】 實施例 41. 如前述實施例中任一個之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 3D 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。

【0077】 實施例 42. 如實施例 40 或 41 之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其中該參考抗體係 BIIB-9-578。

【0078】 實施例 43. 如前述實施例中任一個之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 3D 中之 VH CDR3

組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3。

【0079】 實施例 44. 如實施例 43 之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其中該 CDR3 包含 ARDKYQDYSFDI (SEQ ID NO: 1355，BIIB-9-578)。

【0080】 實施例 45. 如前述實施例中任一個之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 3D 中之 VH CDR1 組成之群的 VH CDR1 或具有一個或兩個突變之 VH CDR1。

【0081】 實施例 46. 如前述實施例中任一個之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 3D 中之 VH CDR2 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2。

【0082】 實施例 47. 如前述實施例中任一個之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 3D 中之 VL CDR1 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1。

【0083】 實施例 48. 如前述實施例中任一個之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 3D 中之 VL CDR2 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2。

【0084】 實施例 49. 如前述實施例中任一個之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 3D 中之 VL CDR3 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。

【0085】 實施例 50. 如前述實施例及實施例 169 至 204 中任一個之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體係選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其變異體。

【0086】 實施例 51. 如實施例 50 之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體係 IgG4 抗體。

【0087】 實施例 52. 如實施例 50 之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分，其中該抗

體包含無效應物 IgG4 Fc。

【0088】 實施例 53. 如前述實施例及實施例 169 至 204 中任一個之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分，其包含重鏈恆定區。

【0089】 實施例 54. 如前述實施例及實施例 169 至 204 中任一個之抗 FIX 抗體，其中該抗體係人類抗體、經工程改造之抗體或人類化抗體。

【0090】 實施例 55. 如前述實施例及實施例 169 至 204 中任一個之抗 FIX 抗原結合部分，其中該其抗原結合部分包含 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv 或單鏈 Fv (scFv)。

【0091】 實施例 56. 一種雙特異性分子，其包含與具有第二結合特異性之分子連接之如前述實施例及實施例 169 至 204 中任一個之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分。

【0092】 實施例 57. 一種核酸，其編碼如實施例 1 至 55 及 169 至 204 中任一個之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分的重鏈及/或輕鏈可變區，或如實施例 56 之雙特異性分子。

【0093】 實施例 58. 一種表現載體，其包含如實施例 57 之核酸分子。

【0094】 實施例 59. 一種用如實施例 58 之表現載體轉型的細胞。

【0095】 實施例 60. 一種免疫偶聯物，其包含與藥劑連接之如實施例 1 至 55 及 169 至 204 中任一個之抗體或其抗原結合部分或如實施例 56 之雙特異性分子。

【0096】 實施例 61. 一種組成物，其包含如實施例 1 至 55 及 169 至 204 中任一個之抗體或其抗原結合部分、如實施例 56 之雙特異性分子或如實施例 60 之免疫偶聯物，及載劑。

【0097】 實施例 62. 一種套組，其包含如實施例 1 至 55 及 169 至 204 中任一個之抗體或其抗原結合部分、如實施例 56 之雙特異性分子或如實施例 60 之免疫偶聯物，及使用說明書。

【0098】 實施例 63. 一種製備抗 FIX 抗體或其抗原結合部分之方法，包括在如實施例 59 之細胞中表現該抗體或其抗原結合部分，及自該細胞分離出該抗體或其抗原結合部分。

【0099】 實施例 64. 一種量測有需要之受試者體內活化 FIX 之含量的方法，包括使如實施例 1 至 55 及 169 至 204 中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與自該受試者獲得的樣品在適合條件下接觸，及量測該樣品中該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與 FIXa 之結合。

【0100】 實施例 65. 如實施例 64 之方法，其中該樣品係血液或血清。

【0101】 實施例 66. 一種特異性結合至因子 X 酶原(FXz)的經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗 FXz 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分在 FXz 及活化因子 X (FXa)存在下優先結合至 FXz。

【0102】 實施例 67. 如實施例 66 之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FXz 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXa 之結合親和力。

【0103】 實施例 68. 一種經分離之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FXz 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXa 之結合親和力。

【0104】 實施例 69. 如實施例 66 至 68 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，如藉由 BLI 所量測，其以約 100 nM 或更低、約 90nM 或更低、約 80 nM 或更低、約 70 nM 或更低、約 60 nM 或更低、約 50 nM 或更低、約 40 nM 或更低、約 30 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 1 nM 或更低之 KD 結合至 FXz。

【0105】 實施例 70. 如實施例 66 至 69 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其中該 FXa 係游離 FXa 或共價連接至 EGR-CMK 之 FXa (FIXa-SM)。

【0106】 實施例 71. 如實施例 66 至 70 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其中該 FXz 包含不可活化因子 IX (FXn)。

【0107】 實施例 72. 如實施例 66 至 71 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。

【0108】 實施例 73. 如實施例 66 至 72 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。

【0109】 實施例 74. 如實施例 73 之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其與選自由以下組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基：BIIB-12-915、BIIB-12-917、BIIB-12-932 及其任何組合。

【0110】 實施例 75. 如實施例 66 至 74 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VH CDR3 組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3。

【0111】 實施例 76. 如實施例 66 至 75 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含 $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766)，其中 $X_1$ 係 G 或 L，$X_2$ 係 R 或 G，$X_3$ 係 F 或 Y，$X_4$ 係 P 或 G，$X_5$ 係 R 或 A，$X_6$ 係 G 或 S，$X_7$ 係 R 或 A，且 $X_8$ 係 Y 或 I。

【0112】 實施例 77. 如實施例 66 至 76 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含 ARGRFRPRGRFDY (SEQ ID NO: 1575，BIIB-12-917)、ARLGYRGASAFDI (SEQ ID NO: 1589，BIIB-12-932)或 ARVGGGYANP (SEQ ID NO: 1573，BIIB-12-915)。

【0113】 實施例 78. 如實施例 66 至 77 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VH CDR1 組成之群的 VH CDR1 或具有一個或兩個突變之 VH CDR1。

【0114】 實施例 79. 如實施例 66 至 78 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VH CDR2 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2。

【0115】 實施例 80. 如實施例 66 至 79 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VL CDR1 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1。

【0116】 實施例 81. 如實施例 66 至 80 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VL CDR2 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2。

【0117】 實施例 82. 如實施例 66 至 81 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 12A 及圖 12B 中之 VL CDR3 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。

【0118】 實施例 83. 一種特異性結合至 FXz 的經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及該 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 分別包含圖 12A 及圖 12B 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0119】 實施例 84. 如實施例 83 之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包括分別包含 SEQ ID NO: 1393、1483 或 1573 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1663、1753 或 1843 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-915)。

【0120】 實施例 85. 如實施例 83 之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包括分別包含 SEQ ID NO: 1395、1485 或 1575 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1665、1755 或 1845 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-917)。

【0121】 實施例 86. 如實施例 83 之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包括分別包含 SEQ ID NO: 1409、1499 或 1589 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1679、1769 或 1859 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-932)。

【0122】 實施例 87. 如實施例 66 至 86 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553 及 555。

【0123】 實施例 88. 如實施例 66 至 87 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VL 包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 565、567、569、571、573、575、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、

599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741 及 743。

【0124】 實施例 89. 如實施例 66 至 88 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VH 係來源於生殖系序列 VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4 或 VH5-51.1。

【0125】 實施例 90. 如實施例 66 至 89 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VL 係來源於生殖系序列 VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20。

【0126】 實施例 91. 如實施例 66 至 90 中任一個之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中

(b1) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 (BIIB-12-915)；

(b2) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 (BIIB-12-917)；或

(b3) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 455 及 643 (BIIB-12-932)。

【0127】 實施例 92. 一種特異性結合至活化因子 X (FXa)的經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗 FXa 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FXa 抗體或其抗

原結合部分在 FXz 及 FXa 存在下優先結合至 FXa，及/或結合至 FXa 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXz 之結合親和力。

【0128】 實施例 93. 如實施例 92 之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 12C 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。

【0129】 實施例 94. 如實施例 92 或 93 之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由圖 12C 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。

【0130】 實施例 95. 如實施例 94 之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由 BIIB-12-925 組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。

【0131】 實施例 96. 如實施例 92 至 95 中任一個之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 12C 中之 VH CDR3 組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3。

【0132】 實施例 97. 如實施例 92 至 96 中任一個之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含 AKGPRYYWYSWYFDL (SEQ ID NO: 1919，BIIB-12-925)。

【0133】 實施例 98. 如實施例 92 至 97 中任一個之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 12C 中之 VH CDR1 組成之群的 VH CDR1 或具有一個或兩個突變之 VH CDR1。

【0134】 實施例 99. 如實施例 92 至 98 中任一個之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 12C 中之 VH CDR2 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2。

【0135】 實施例 100. 如實施例 92 至 99 中任一個之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR1 包含選自由圖 12C 中之 VL CDR1 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1。

【0136】 實施例 101. 如實施例 92 至 100 中任一個之抗 FXa 抗體或其抗原結

合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR2 包含選自由圖 12C 中之 VL CDR2 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2。

【0137】 實施例 102. 如實施例 92 至 101 中任一個之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 CDR3 包含選自由圖 12C 中之 VL CDR3 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。

【0138】 實施例 103. 一種特異性結合至 FXa 的經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及該 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 分別包含圖 12C 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0139】 實施例 104. 如實施例 103 之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包括分別包含 SEQ ID NO: 1911、1915 或 1919 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1923、1927 或 1931 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-925)。

【0140】 實施例 105. 如實施例 92 至 104 中任一個之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VH 及 VL 分別包含 EQ ID NO:559 及 747 (BIIB-12-925)。

【0141】 實施例 106. 如實施例 66 至 105 中任一個之抗 FX 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體係選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其變異體。

【0142】 實施例 107. 如實施例 106 之抗 FX 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體係 IgG4 抗體。

【0143】 實施例 108. 如實施例 106 之抗 FX 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含無效應物 IgG4 Fc。

【0144】 實施例 109. 如實施例 66 至 108 中任一個之抗 FX 抗體或其抗原結合

部分，其包含重鏈恆定區。

【0145】　實施例 110. 如實施例 66 至 109 中任一個之抗 FX 抗體，其中該抗體係人類抗體、經工程改造之抗體或人類化抗體。

【0146】　實施例 111. 如實施例 66 至 110 中任一個之其抗 FX 抗原結合部分，其中該其抗原結合部分包含 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv 或單鏈 Fv (scFv)。

【0147】　實施例 112. 一種雙特異性分子，其包含與具有第二結合特異性之分子連接之如實施例 66 至 111 中任一個之抗 FX 抗體。

【0148】　實施例 113. 一種核酸，其編碼如實施例 66 至 111 中任一個之抗體或其抗原結合部分的重鏈及/或輕鏈可變區，或如實施例 112 之雙特異性分子。

【0149】　實施例 114. 一種表現載體，其包含如實施例 113 之核酸分子。

【0150】　實施例 115. 一種用如實施例 114 之表現載體轉型的細胞。

【0151】　實施例 116. 一種免疫偶聯物，其包含與藥劑連接之如實施例 66 至 111 中任一個之抗體或其抗原結合部分，或如實施例 112 之雙特異性分子。

【0152】　實施例 117. 一種組成物，其包含如實施例 66 至 111 中任一個之抗體或其抗原結合部分，或如實施例 112 之雙特異性分子，或如實施例 116 之免疫偶聯物，及載劑。

【0153】　實施例 118. 一種套組，其包含如實施例 66 至 111 中任一個之抗體或其抗原結合部分，或如實施例 112 之雙特異性分子，或如實施例 116 之免疫偶聯物，及使用說明書。

【0154】　實施例 119. 一種製備抗 FX 抗體或其抗原結合部分之方法，包括在如實施例 115 之細胞中表現該抗體或其抗原結合部分，及自該細胞分離出該抗體或其抗原結合部分。

【0155】　實施例 120. 一種量測有需要之受試者體內之酶原 FX (FXz)的方法，包括使如實施例 66 至 111 中任一個之抗 FX 抗體或其抗原結合部分與自該受試

者獲得的樣品在適合條件下接觸，及量測該抗 FX 抗體或其抗原結合部分與該樣品中 FXz 之結合。

【0156】 實施例 121. 如實施例 120 之方法，其中該樣品係來自該受試者之血液或血清。

【0157】 實施例 122. 一種雙特異性分子，其包含如實施例 1 至 55 及 169 至 204 中任一個之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分及(ii)如實施例 66 至 111 中任一個之抗 FX 抗體或其抗原結合部分。

【0158】 實施例 123. 如實施例 122 之雙特異性分子，其與參考雙特異性抗體交叉競爭，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3A、圖 3B、圖 3C 及圖 3D 中之抗 FIX 抗體組成之群的抗 FIX 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A、圖 12B 及圖 12C 中之抗 FX 抗體組成之群的抗 FX 抗體之 VH 及 VL。

【0159】 實施例 124. 如實施例 122 或 123 之雙特異性分子，其與參考雙特異性抗體結合至相同抗原決定基，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3A、圖 3B、圖 3C 及圖 3D 中之抗 FIX 抗體組成之群的抗 FIX 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A、圖 12B 及圖 12C 中之抗 FX 抗體組成之群的抗 FX 抗體之 VH 及 VL。

【0160】 實施例 125. 如實施例 122 至 124 中任一個之雙特異性分子，其中

(i) 該抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及該 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 係選自由圖 16A、圖 16B、圖 16C 及圖 16D 中之抗 FIX (BIIB-9) 抗體之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 組成之群；及

(ii) 該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及該 VL CDR1、CDR2

及 CDR3 係選自由圖 16A、圖 16B、圖 16C 及圖 16D 中之抗 FX (BIIB-12)抗體之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 組成之群。

【0161】 實施例 126. 如實施例 122 至 124 中任一個之雙特異性分子，其中

(a) 抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括：

(a1) 分別包含 SEQ ID NO: 815、860 或 905 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、995 或 1040 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-484)；

(a2) 分別包含 SEQ ID NO: 822、867 及 912 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 957、1002 及 1047 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-9-619)；

(a3) 分別包含 SEQ ID NO: 1347、1351 及 1355 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1359、1363 及 1367 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-9-578)；

(a4) 分別包含 SEQ ID NO: 843、888 及 933 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 978、1023 及 1068 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-9-1335)；或

(a5) 分別包含 SEQ ID NO: 844、889 及 934 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 979、1024 及 1069 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-9-1336)；及

(b) 抗 FX 抗體或其抗原結合部分包含：

(b1) 分別包含 SEQ ID NO: 1393、1483 及 1573 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1663、1753 及 1843 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-12-915)；

(b2) 分別包含 SEQ ID NO: 1395、1485 及 1575 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1665、1755 及 1845 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-12-917)；

(b3) 分別包含 SEQ ID NO: 1911、1915 及 1919 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1923、1927 及 1931 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-12-925)；

(b4) 分別包含 SEQ ID NO: 1409、1499 及 1589 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1679、1769 及 1859 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-12-932)；或

(b5) 分別包含 SEQ ID NO: 1433、1523 及 1613 之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1703、1793 及 1883 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列(BIIB-12-1306)。

【0162】 實施例 127. 如實施例 122 至 124 中任一個之雙特異性分子，其中

(a) 抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括：

(a1) 分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 之 VH 及 VL (BIIB-9-484)；

(a2) 分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 之 VH 及 VL (BIIB-9-619)；

(a3) 分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 之 VH 及 VL (BIIB-9-578)；

(a4) 分別包含 SEQ ID NO: 87 及 221 之 VH 及 VL (BIIB-9-1335)；或

(a5) 分別包含 SEQ ID NO: 89 及 221 之 VH 及 VL (BIIB-9-1336)；及

(b) 抗 FX 抗體或其抗原結合部分包含：

(b1) 分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 之 VH 及 VL (BIIB-12-915)；

(b2) 分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 之 VH 及 VL (BIIB-12-917)；

(b3) 分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 之 VH 及 VL (BIIB-12-925)；

(b4) 分別包含 SEQ ID NO: 455 及 643 之 VH 及 VL (BIIB-12-932)；或

(b5) 分別包含 SEQ ID NO: 503 及 691 之 VH 及 VL (BIIB-12-1306)。

【0163】 實施例 128. 如實施例 122 至 127 中任一個之雙特異性分子，

(i) 其中該抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 的 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 的 VH 及 VL (BIIB-12-915)；

(ii) 其中該抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 的 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 的 VH 及 VL (BIIB-12-917)；

(iii) 其中該抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 的 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 的 VH 及 VL (BIIB-12-925)；

(iv) 其中該抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 的 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 455 及 643 的 VH 及 VL (BIIB-12-932)；

(v) 其中該抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 的 VH 及 VL (BIIB-9-578)；且該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 的 VH 及 VL (BIIB-12-915)；

(vi) 其中該抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 的 VH 及 VL (BIIB-9-578)；且該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 的 VH 及 VL (BIIB-12-917)；

(vii) 其中該抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 的 VH 及 VL (BIIB-9-619)；且該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 的 VH 及 VL (BIIB-12-917)；或

(viii) 其中該抗 FIX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235

的 VH 及 VL (BIIB-9-619)；且該抗 FX 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 的 VH 及 VL (BIIB-12-925)。

【0164】 實施例 129. 如實施例 122 至 128 中任一個之雙特異性分子，其在至少一種活化因子 VIII (FVIIIa)活性檢定中在功能上模擬 FVIIIa 輔因子。

【0165】 實施例 130. 如實施例 129 之雙特異性分子，其中該 FVIIIa 活性檢定係選自發色 FXa 產生檢定、一期凝血檢定或其組合。

【0166】 實施例 131. 如實施例 129 或 130 之雙特異性分子，其中該 FVIIIa 活性達到在相同檢定中 FVIII 另外達成之活性的至少 10%、20%、30%、35%、40%、45% 50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%或 200%。

【0167】 實施例 132. 如實施例 122 至 131 中任一個之雙特異性分子，其中該雙特異性分子能夠在活體外或活體內由凝血酶原產生凝血酶、由纖維蛋白原產生纖維蛋白，及/或產生纖維蛋白凝塊。

【0168】 實施例 133. 如實施例 122 至 132 中任一個之雙特異性分子，其中如藉由 BLI 所測定，該雙特異性分子同時結合至 FIXa 及 FX 兩者。

【0169】 實施例 134. 如實施例 122 至 133 中任一個之雙特異性分子，其中該雙特異性分子係屬於該 IgG 同型。

【0170】 實施例 135. 如實施例 134 之雙特異性分子，其中該 IgG 同型係屬於該 IgG1 亞類。

【0171】 實施例 136. 如實施例 134 之雙特異性分子，其中該 IgG 同型係屬於該 IgG4 亞類。

【0172】 實施例 137. 如實施例 122 至 136 中任一個之雙特異性分子，其中該雙特異性分子具有雙特異性 IgG 形式且選自由表 2 中的抗體組成之群。

【0173】 實施例 138. 如實施例 137 之雙特異性分子，其中該雙特異性分子具

有雙特異性異二聚體形式。

【0174】 實施例 139. 如實施例 122 至 138 中任一個之雙特異性分子，其中該雙特異性分子包含兩條不同重鏈及兩條不同輕鏈。

【0175】 實施例 140. 如實施例 122 至 138 中任一個之雙特異性分子，其中該雙特異性分子包含兩條相同輕鏈及兩條不同重鏈。

【0176】 實施例 141. 如實施例 122 至 140 中任一個之雙特異性分子，其中該雙特異性分子能夠控制或降低患有血友病之受試者出血發作之發生率。

【0177】 實施例 142. 如實施例 122 至 140 中任一個之雙特異性分子，其中該雙特異性分子能夠維持患有血友病之受試者之動態平衡。

【0178】 實施例 143. 如實施例 122 至 140 中任一個之雙特異性分子，其中該雙特異性分子能夠對患有血友病之受試者提供常規預防。

【0179】 實施例 144. 如實施例 122 至 143 中任一個之雙特異性分子，其中該受試者已經產生或預期會產生針對因子 VIII 之中和抗體。

【0180】 實施例 145. 一種免疫偶聯物，其包含與藥劑連接之如實施例 122 至 144 中任一個之雙特異性分子。

【0181】 實施例 146. 一種組成物，其包含如實施例 122 至 144 中任一個之雙特異性分子或如實施例 145 之免疫偶聯物，及載劑。

【0182】 實施例 147. 一種套組，其包含如實施例 122 至 144 中任一個之雙特異性分子或如實施例 145 之免疫偶聯物，及使用說明書。

【0183】 實施例 148. 一種核酸序列，編碼如實施例 122 至 144 中任一個之雙特異性分子。

【0184】 實施例 149. 一種載體，其包含如實施例 148 之核酸。

【0185】 實施例 150. 一種宿主細胞，其包含如實施例 149 之載體。

【0186】 實施例 151. 如實施例 150 之宿主細胞，其中該宿主細胞係原核細胞、

真核細胞、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、真菌細胞、酵母細胞、Sf9 細胞、哺乳動物細胞、禽類細胞、昆蟲細胞、CHO 細胞、HEK 細胞或 COS 細胞。

【0187】 實施例 152. 一種產生雙特異性分子之方法，包括在允許表現該雙特異性分子之條件下培養如實施例 150 之宿主細胞。

【0188】 實施例 153. 一種產生如實施例 122 至 144 中任一個之雙特異性分子之方法，進一步包括增進異二聚化之條件。

【0189】 實施例 154. 一種促進有需要之受試者體內 FX 活化之方法，包括向該受試者投予治療有效量的如實施例 122 至 144 中任一個之雙特異性分子、如實施例 145 之免疫偶聯物、如實施例 146 之組成物、如實施例 148 之核酸、如實施例 149 之載體或如實施例 150 之宿主細胞。

【0190】 實施例 155. 一種降低有需要之受試者之出血發作之頻率或程度的方法，包括向該受試者投予有效量的如實施例 122 至 144 中任一個之雙特異性分子、如實施例 145 之免疫偶聯物、如實施例 146 之組成物、如實施例 148 之核酸、如實施例 149 之載體或如實施例 150 之宿主細胞。

【0191】 實施例 156. 如實施例 155 之方法，其中該受試者已經產生或有傾向產生針對因子 VIII(「FVIII」)之抑制劑。

【0192】 實施例 157. 如實施例 156 之方法，其中該針對 FVIII 之抑制劑係針對 FVIII 之中和抗體。

【0193】 實施例 158. 如實施例 155 至 157 中任一個之方法，其中該出血發作係由關節積血、肌肉出血、口腔出血、大量出血、肌肉中大量出血、口腔大量出血、外傷、外傷性頭痛、胃腸出血、顱內大量出血、腹內大量出血、胸內大量出血、骨折、中樞神經系統出血、咽後間隙中出血、腹膜後隙中出血、髂腰肌鞘中出血或其任何組合引起。

【0194】 實施例 159. 一種治療有需要之受試者之凝血病症的方法，包括向該

受試者投予有效量的如實施例 122 至 144 中任一個之雙特異性分子、如實施例 145 之免疫偶聯物、如實施例 146 之組成物、如實施例 148 之核酸、如實施例 149 之載體或如實施例 150 之宿主細胞。

【0195】 實施例 160. 如實施例 159 之方法，其中該凝血病症係血友病 A 或血友病 B。

【0196】 實施例 161. 如實施例 154 至 160 中任一個之方法，其中該受試者係人類受試者。

【0197】 實施例 162. 如實施例 154 至 160 中任一個之方法，其中該受試者正經歷或曾經歷 FVIII 替代療法。

【0198】 實施例 163. 如實施例 154 至 162 中任一個之方法，其中該雙特異性分子係與血友病療法組合投予。

【0199】 實施例 164. 如實施例 163 之方法，其中該血友病療法係 FVIII 替代療法。

【0200】 實施例 165. 如實施例 163 或 164 之方法，其中該雙特異性分子係在投予該血友病療法之前、期間或之後投予。

【0201】 實施例 166. 如實施例 154 至 165 中任一個之方法，其中該雙特異性分子係經靜脈內或皮下投予。

【0202】 實施例 167. 如實施例 154 至 166 中任一個之方法，其中投予該雙特異性分子使突破性出血發作、自發性出血發作或急性出血的頻率降低。

【0203】 實施例 168. 如實施例 167 之方法，其中投予該雙特異性分子使年平均出血率降低 5%、10%、20%、30%或 50%。

【0204】 實施例 169. 一種抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與 BIIB-9-1336 結合至相同抗原決定基。

【0205】 實施例 170. 一種抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至與

BIIB-9-1336 抗原決定基重疊的抗原決定基。

【0206】　實施例 171. 一種抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至包含至少一個位於 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號位置(i) 91 與 101、(ii) 125 與 128、(iii) 165 與 179 或(iv) 232 與 241 之間之胺基酸的抗原決定基區。

【0207】　實施例 172. 一種抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241 中之至少一個的抗原決定基。

【0208】　實施例 173. 如實施例 171 或 172 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗原決定基包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 N93、R165、N178 及 R233。

【0209】　實施例 174. 如實施例 171 至 173 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗原決定基包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241。

【0210】　實施例 175. 如實施例 171 至 174 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗原決定基不包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 N100、K132、Y137、R170、T172、F174、T175、H185、E202 及 G205 中的至少一個。

【0211】　實施例 176. 如實施例 171 至 175 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗原決定基不包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 N100、K132、Y137、R170、T172、F174、T175、H185、E202 及 G205。

【0212】　實施例 177. 如實施例 171 至 176 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FIXa 輕鏈(SEQ ID NO: 756)中至少一個胺基酸殘基。

【0213】 實施例 178. 如實施例 177 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該 FIXa 輕鏈(SEQ ID NO: 756)中之胺基酸殘基係 K100。

【0214】 實施例 179. 如實施例 169 至 178 中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗原決定基與 FVIIIa 結合至 FIXa 之結合位點重疊。

【0215】 實施例 180. 如實施例 169 至 179 中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與 FVIIIa 交叉競爭結合至 FIXa。

【0216】 實施例 181. 如實施例 169 至 180 中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分阻斷 FVIIIa 與 FIXa 之結合。

【0217】 實施例 182. 如實施例 1 至 12 中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其特異性結合至 FIXa，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含選自由表 7 中之 VH CDR1 組成之群的 VH CDR1 或具有一個或兩個突變之 VH CDR1；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含選自由表 7 中之 VH CDR2 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2；及/或

(iii) 該 VH CDR3 包含選自由表 7 中之 VH CDR3 組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3；及/或

(iv) 該 VL CDR1 包含選自由表 7 中之 VL CDR1 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1；及/或

(v) 該 VL CDR2 包含選自由表 7 中之 VL CDR2 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2；及/或

(vi) 該 VL CDR3 包含選自由表 7 中之 VL CDR3 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。

【0218】 實施例 183. 如實施例 182 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其特異

性結合至 FIXa，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR3 包含胺基酸序列 ARDX$_1$GGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 2196)，其中 X$_1$ 係 L 或 V。

【0219】 實施例 184. 如實施例 183 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 FTFX$_1$SX$_2$X$_3$MX$_4$ (SEQ ID NO: 2194)，其中 X$_1$ 係 S，G 或 E，X$_2$ 係 Y 或 F，X$_3$ 係 S、E、G 或 D，且 X$_4$ 係 N、V、A 或 T；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_5$ISX$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$IYYADSVKG (SEQ ID NO: 2195)，其中 X$_5$ 係 S、A、Y 或 G，X$_6$ 係 S 或 A，X$_7$ 係 S、A 或 G，X$_8$ 係 S、G 或 D，X$_9$ 係 S、T 或 G，且 X$_{10}$ 係 Y 或 T。

【0220】 實施例 185. 如實施例 182 至 184 中任一個之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQYANFPYT (SEQ ID NO: 2168)。

【0221】 實施例 186. 如實施例 185 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQDIANYLN (SEQ ID NO: 2116)；及/或

(ii) VL CDR2 包含胺基酸序列 DASNLET (SEQ ID NO: 2142)。

【0222】 實施例 187. 如實施例 182 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含：VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其包含選自 SEQ ID NO: 2038 至 2047 之 VH CDR1、選自 SEQ ID NO: 2064 至 2073 之 VH CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2090 至 2099 之 VH CDR3；及/或 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其包含選自 SEQ ID NO: 2116 至 2125 之 VL CDR1、選自 SEQ ID NO: 2142 至 2151 之 VL CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2168 至 2177 之 VL CDR3。

【0223】 實施例 188. 如實施例 182 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其特異性結合至 FIXa，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR3 包含胺基酸序列 $X_1$RDV$X_2$GYAG$X_3$YGMDV (SEQ ID NO: 2198)，其中 $X_1$ 係 A 或 V，$X_2$ 係 G 或 S，且 $X_3$ 係 Y 或 F。

【0224】 實施例 189. 如實施例 188 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048)；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 SIS$X_1X_2X_3$SYI$X_4$YA$X_5$SVKG (SEQ ID NO: 2197)，其中 $X_1$ 係 S 或 D，$X_2$ 係 G 或 S，$X_3$ 係 E 或 A，$X_4$ 係 Y 或 A，且 $X_5$ 係 E 或 D。

【0225】 實施例 190. 如實施例 182、188 或 189 中任一個之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其特異性結合至 FIXa，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VL CDR3 包含胺基酸序列 $X_1$QYA$X_2$FPYT (SEQ ID NO: 2201)，其中 $X_1$ 係 Q 或 S，且 $X_2$ 係 N 或 R。

【0226】 實施例 191. 如實施例 190 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VL CDR1 包含胺基酸序列 $X_1$A$X_2X_3X_4$I$X_5X_6$YLN (SEQ ID NO: 2199)，其中 $X_1$ 係 Q、G 或 E，$X_2$ 係 S 或 N，$X_3$ 係 Q 或 E，$X_4$ 係 D 或 Y，$X_5$ 係 A 或 S，$X_6$ 係 N 或 D；及/或

(ii) 該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DA$X_7$NL$X_8X_9$ (SEQ ID NO: 2200)，其中 $X_7$ 係 S 或 A，$X_8$ 係 E、H 或 Q，且 $X_9$ 係 T 或 Y。

【0227】 實施例 192. 如實施例 182 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含：VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其包含選自 SEQ ID NO: 2048 至 2052 之 VH CDR1、選自 SEQ ID NO: 2074 至 2078 之 VH CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2100 至 2104 之

VH CDR3；及/或 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其包含選自 SEQ ID NO: 2126 至 2130 之 VL CDR1、選自 SEQ ID NO: 2152 至 2156 之 VL CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2178 至 2182 之 VL CDR3。

【0228】 實施例 193. 如實施例 182 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其特異性結合至 FIXa，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR3 包含胺基酸序列 ARDGPX$_1$X$_2$X$_3$DYYMDV (SEQ ID NO: 2204)，其中 X$_1$ 係 R 或 Q，X$_2$ 係 V、D、L 或 E，且 X$_3$ 係 S 或 V。

【0229】 實施例 194. 如實施例 193 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 YTFX$_1$X$_2$YX$_3$MH (SEQ ID NO: 2202)，其中 X$_1$ 係 T 或 H，X$_2$ 係 S，G 或 H，且 X$_3$ 係 Y 或 P；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_4$INPSX$_5$GX$_6$TX$_7$YAQKFQG (SEQ ID NO: 2203)，其中 X$_4$ 係 I 或 S，X$_5$ 係 G 或 R，X$_6$ 係 S 或 R，且 X$_7$ 係 S 或 E。

【0230】 實施例 195. 如實施例 182、193 或 194 中任一個之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其特異性結合至 FIXa，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQRDNWPFT (SEQ ID NO: 2116)。

【0231】 實施例 196. 如實施例 195 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116)；及/或

(ii) 該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASNRAT (SEQ ID NO: 2116)。

【0232】 實施例 197. 如實施例 182 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含：VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其包含選自 SEQ ID NO: 2053 至 2057 之 VH CDR1、選自 SEQ ID NO: 2079 至 2083 之 VH

CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2105 至 2109 之 VH CDR3；及/或 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其包含選自 SEQ ID NO: 2131 至 2135 之 VL CDR1、選自 SEQ ID NO: 2157 至 2161 之 VL CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2183 至 2187 之 VL CDR3。

【0233】 實施例 198. 如實施例 182 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其特異性結合至 FIXa，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VH CDR3 包含胺基酸序列 ARDKYQDYSX$_1$DI (SEQ ID NO: 2207)，其中 X$_1$ 係 F 或 V。

【0234】 實施例 199. 如實施例 198 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GSIX$_1$SX$_2$X$_3$YX$_4$WX$_5$ (SEQ ID NO: 2205)，其中 X$_1$ 係 S 或 A，X$_2$ 係 S, T, G 或 V，X$_3$ 係 S 或 A，X$_4$ 係 Y 或 A，且 X$_5$ 係 G、V、N 或 S；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_6$IX$_7$X$_8$X$_9$GX$_{10}$TX$_{11}$YNPSLKS (SEQ ID NO: 2206)，其中 X$_6$ 係 S 或 Y，X$_7$ 係 S、Y、R、T 或 Q，X$_8$ 係 Y、G、P 或 A，X$_9$ 係 S 或 Q，X$_{10}$ 係 S 或 K，且 X$_{11}$ 係 Y 或 Q。

【0235】 實施例 200. 如實施例 182、198 或 199 之經分離之抗 FIXa 抗體，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQANFLPFT (SEQ ID NO: 2188)。

【0236】 實施例 201. 如實施例 200 之經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQGIDSWLA (SEQ ID NO: 2136)；及/或

(ii) 該 VL CDR2 包含胺基酸序列 AASSLQS (SEQ ID NO: 2162)。

【0237】 實施例 202. 如實施例 182 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含：VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其包含選自

SEQ ID NO: 2058 至 2063 之 VH CDR1、選自 SEQ ID NO: 2084 至 2089 之 VH CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2110 至 2115 之 VH CDR3；及/或 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其包含選自 SEQ ID NO: 2136 至 2141 之 VL CDR1、選自 SEQ ID NO: 2162 至 2167 之 VL CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2188 至 2193 之 VL CDR3。

【0238】 實施例 203. 如實施例 182 至 202 中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中

(i) 該 VH 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99% 或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1935、1939、1943、1947、1951、1955、1959、1963、1967、1971、1975、1979、1983、1987、1991、1995、1999、2003、2007、2011、2015、2019、2023、2027、2031 及 2035；及/或

(ii) 該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99% 或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1937、1941、1945、1949、1953、1957、1961、1965、1969、1973、1977、1981、1985、1989、1993、1997、2001、2005、2009、2013、2017、2021、2025、2029、2033 及 2037。

【0239】 實施例 204. 如實施例 182 至 203 中任一個之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中

(a1) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1935 及 1937 (BIIB-9-3595)；

(a2) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1939 及 1941 (BIIB-9-3601)；

(a3) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1943 及 1945 (BIIB-9-3604)；

(a4) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1947 及 1949 (BIIB-9-3617)；

(a5) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1951 及 1953 (BIIB-9-3618)；

(a6) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1955 及 1957 (BIIB-9-3621)；

(a7) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1959 及 1961 (BIIB-9-3647)；

(a8) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1963 及 1965 (BIIB-9-3649)；

(a9) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1967 及 1969 (BIIB-9-3650)；

(a10) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1971 及 1973 (BIIB-9-3654)；

(a11) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1975 及 1977 (BIIB-9-3753)；

(a12) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1979 及 1981 (BIIB-9-3754)；

(a13) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1983 及 1985 (BIIB-9-3756)；

(a14) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1987 及 1989 (BIIB-9-3764)；

(a15) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1991 及 1993 (BIIB-9-3766)；

(a16) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1995 及 1997 (BIIB-9-3707)；

(a17) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1999 及 2001 (BIIB-9-3709)；

(a18) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2003 及 2005 (BIIB-9-3720)；

(a19) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2007 及 2009 (BIIB-9-3727)；

(a20) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2011 及 2013 (BIIB-9-3745)；

(a21) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2015 及 2017 (BIIB-9-3780)；

(a22) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2019 及 2021 (BIIB-9-3675)；

(a23) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2023 及 2025 (BIIB-9-3681)；

(a24) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2027 及 2029 (BIIB-9-3684)；

(a25) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2031 及 2033 (BIIB-9-3698)；或

(a26) 該VH及該VL分別包含SEQ ID NO: 2035及2037 (BIIB-9-3704)。

【圖式簡單說明】

【0240】 圖 1A 係在存在及不存在模擬結合於活性位點之受質 (FIXa+EGR-CMK) (分別為游離 FIXa 及 FIXa-SM)下 FIX 酶原及活化 FIX 之結構域組織的示意性表示。圖 1B 係在存在及不存在模擬結合於活性位點之受質

(FIXa+EGR-CMK)下 FX 酶原及活化 FX 之結構域組織的示意性表示。在此表示中，HC 係 FIX、FIXa、FX 或 FXa 之重鏈。LC 係 FIX、FIXa、FX 或 FXa 之輕鏈。

【0241】 圖 2 顯示在本文所述之某些實施例中抗體產生、抗體表徵及功能表徵的示意性表示。

【0242】 圖 3A-3D 描繪藉由圖 2 中所述之抗體產生方法發現的本文所揭示之 95 種抗 FIX 抗體。提供了該等抗體 VH 及 VL 的生殖系序列、CDR 長度、CDR 胺基酸序列及 SEQ ID NO。VH 及 VL 之全長序列提供於表 4 中。各 CDR 序列之 SEQ ID 編號呈現於表 4 中。圖 3A-3C 提供相較於 FIX 酶原(例如不可活化 FIX)，優先結合至活化凝血因子 IX (FIXa)(例如游離 FIXa 及/或經 EGR-CMK 或 LTR-CMK 共價修飾之 FIXa (FIXa-SM))的抗體。詳言之，圖 3A 列出了相較於游離 FIXa 或 FIXa 酶原(例如不可活化 FIX)，優先結合至 FIXa-SM 之抗體(第 I 類)。圖 3B 列出了相較於 FIXa-SM 或 FIX 酶原(例如不可活化 FIX)，優先結合至游離 FIXa 之抗體(第 II 類)。圖 3C 列出了結合至 FIXa-SM 或游離 FIXa，但不明顯結合至 FIXa 酶原(例如不可活化 FIX)之抗體(第 III 類)。圖 3D 列出了優先結合至 FIX 酶原(例如不可活化 FIX)(相較於游離 FIXa 或 FIXa-SM)之抗體(第 IV 類)。

【0243】 圖 4A 及 4B 顯示了藉由生物膜層干涉法(BLI)量測的感測器相連 IgG 與指定抗原 FIX 酶原(例如不可活化 FIX)(Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, USA)或 FIXa(Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, USA)之結合。各抗體之最大 BLI 反應(nm)繪於 y 軸上。

【0244】 圖 5 係呈現如藉由 ForteBio Data Analysis 9.0 軟體中所提供的 1:1 擬合算法測定的各所列抗體與游離 FIXa 之表觀單價親和力值($K_D$)的表。

【0245】 圖 6A-6E 描繪了藉由 BLI 測定的感測器相連 IgG 與指定抗原(游離 FIXa 或 FIX 酶原(例如不可活化 FIX))之結合的量測值。圖 6A 顯示抗體

BIIB-9-484 (VH：SEQ ID NO: 31；VL：SEQ ID NO: 221)之結合的量測值。圖 6B 顯示抗體 BIIB-9-440 (VH：SEQ ID NO: 19；VL：SEQ ID NO: 209)之結合的量測值。圖 6C 顯示抗體 BIIB-9-882 (VH：SEQ ID NO: 115；VL：SEQ ID NO: 301)之結合的量測值。圖 6D 顯示抗體 BIIB-9-460 (VH：SEQ ID NO: 23；VL：SEQ ID NO: 213)之結合的量測值。圖 6E 顯示抗體 BIIB-9-433 (VH：SEQ ID NO: 127；VL：SEQ ID NO: 313)之結合的量測值。各曲線顯示締合及解離之 BLI 反應(nm)隨時間的變化。圖 6F 描繪如藉由 ForteBio Data Analysis 9.0 軟體中所提供的 1:1 擬合算法測定的圖 6A-6E 中所描述的各所列抗體(亦即，BIIB-9-484、BIIB-9-440、BIIB-9-882、BIIB-9-460 及 BIIB-9-433)分別與 FIX 酶原(例如不可活化 FIX)及游離 FIXa 之表觀單價親和力($K_D$)的表。

【0246】 圖 7 顯示藉由 BLI 測定的感測器相連 IgG 與指定抗原游離 FIXa (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, USA)或 FIXa-SM (例如 FIXa + EGR-CMK (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, USA))之結合的量測值。各抗體之最大 BLI 反應(nm)繪於 y 軸上。

【0247】 圖 8A-8E 展現藉由 BLI 測定的感測器相連 IgG 與指定抗原(FIXa-SM，例如 FIXa + EGF-CMK；及游離 FIXa)之結合的量測值。圖 8A 顯示抗體 BIIB-9-484 (VH：SEQ ID NO: 31；VL：SEQ ID NO: 221)之結合的量測值。圖 8B 顯示抗體 BIIB-9-440 (VH：SEQ ID NO: 19；VL：SEQ ID NO: 209)之結合的量測值。圖 8C 顯示抗體 BIIB-9-882 (VH：SEQ ID NO: 115；VL：SEQ ID NO: 301)之結合的量測值。圖 8D 顯示抗體 BIIB-9-460 (VH：SEQ ID NO: 23；VL：SEQ ID NO: 213)之結合的量測值。圖 8E 顯示抗體 BIIB-9-433 (VH：SEQ ID NO: 127；VL：SEQ ID NO: 313)之結合的量測值。提供的曲線顯示締合及解離之 BLI 反應(nm)隨時間的變化。圖 8F 描繪如藉由 ForteBio Data Analysis 9.0 軟體中所提供的 1:1 擬合算法測定的各所列抗體(亦即，BIIB-9-484、BIIB-9-440、BIIB-9-882、BIIB-9-460

及 BIIB-9-433)與(i)游離 FIXa 或(ii) FIXa-SM(例如 FIXa+EGR-CMK)之表觀單價親和力($K_D$)的表。

【0248】 圖 9A-9D 展示藉由 BLI 測定的所列感測器相連 IgG 與指定抗原 FIXn (不可活化 FIX)、游離 FIXa 或 FXa-SM (例如 FIXa + EGR-CMK) (皆獲自 Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, USA)之結合的量測值隨時間之變化。最大 BLI 反應(nm)提供於各感測圖上。圖 9A 顯示第 I 類中之代表性抗體(圖 3A)，例如抗體 BIIB-9-484 及抗體 BIIB-9-460 (VH：SEQ ID NO: 23；VL：SEQ ID NO: 213)之結合的量測值。圖 9B 顯示第 II 類中之代表性抗體(圖 3B)，例如抗體 BIIB-9-416(VH：SEQ ID NO: 93；VL：SEQ ID NO: 279)及抗體 BIIB-9-885 (VH：SEQ ID NO: 97；VL：SEQ ID NO: 283)之結合的量測值。圖 9C 顯示第 III 類中之代表性抗體(圖 3C)，例如抗體 BIIB-9-1287 (VH：SEQ ID NO: 181；VL：SEQ ID NO: 367)之結合的量測值。圖 9D 顯示第 IV 類中之代表性抗體(圖 3D)，例如抗體 BIIB-9-397 (VH：SEQ ID NO: 183；VL：SEQ ID NO: 369)之結合的量測值。

【0249】 圖 10 顯示列出本文所揭示之 95 種抗體以及基於如藉由 BLI 結合檢定所測定之抗原結合特徵指定的其類別。若使用實例中所定義之檢定參數，抗體與另一抗體展現 0.1 或更高的與一種抗原之 BLI 反應差異，則對該等抗體指定類別。第 I 類抗體對應於圖 3A 中之抗體。第 II 類抗體對應於圖 3B 中之抗體。第 III 類抗體對應於圖 3C 中之抗體。第 IV 類抗體對應於圖 3D 中之抗體。

【0250】 圖 11 顯示如藉由 AC-SINS 針對自相互作用傾向進行篩選所測定的各指定抗體之最大波長(nm)的表。臨限值 540 nm 係基於內部對照設定，其中超過臨限值之抗體以黑色陰影顯示(指示有可能自相互作用)。

【0251】 圖 12A-12C 係列出由抗體產生程序所發現的本文所揭示之 94 種抗體的表。提供了該 94 種抗體各自之 VH 及 VL 的生殖系序列、CDR 長度、CDR 胺

基酸序列及 SEQ ID NO。各抗體之完整 VH 及 VL 序列呈現於表 4 中。圖 12A 及圖 12B 呈現相較於活化凝血因子 FX (FXa)(例如經 EGR-CMK 或 LTR-CMK 共價修飾之 FXa(FXa-SM))，優先結合至 FX 酶原(例如不可活化 FX)之抗體(第 V 類)。圖 12C 呈現相較於 FX 酶原(例如不可活化 FX)，優先結合至活化凝血因子 FX (FXa)(例如經 EGR-CMK 或 LTR-CMK 共價修飾之 FXa(FXa-SM))之抗體(第 VI 類)。

【0252】 圖 13A 及 13B 描繪藉由 BLI 量測的感測器相連 IgG 與指定抗原，即 FX 酶原或 FXa-SM(例如 FXa+EGR-CMK)的結合。各抗體之最大 BLI 反應(nm)繪於 y 軸上。

【0253】 圖 14 係呈現如藉由 ForteBio Data Analysis 9.0 軟體中所提供的 1:1 擬合算法測定的所列各抗體與 FX 酶原之表觀單價親和力($K_D$)的表。

【0254】 圖 15 顯示如藉由 AC-SINS 針對自相互作用傾向篩選所測定的各指定抗體之最大波長(nm)的表。540 nm 之臨限值係基於內對照設定。超過臨限值之抗體以黑色陰影顯示，指示有可能自相互作用。

【0255】 圖 16A-16D 顯示在發色因子 Xa 產生檢定中鑑別為能夠替代 FVIIIa 樣功能的 202 種雙特異性抗體。該 202 種雙特異性抗體分為四組，且具有四個相應子圖。圖 16A 顯示第一組雙特異性抗體(202 種中之 1-51)的 FXa 發色受質裂解速率。圖 16B 顯示第二組雙特異性抗體(202 種中之 52-102)的 FXa 發色受質裂解速率。圖 16C 顯示第三組雙特異性抗體(202 種中之 103-152)的 FXa 發色受質裂解速率。圖 16D 顯示第四組雙特異性抗體(202 種中之 153-202)的 FXa 發色受質裂解速率。在每一情形中，無雙特異性抗體存在之平均基線速率以虛線指示。

【0256】 圖 17 描繪呈 IgG4 形式之一小組雙特異性分子的 FXa 發色受質裂解速率。無雙特異性抗體存在之平均基線速率以虛線指示。

【0257】 圖 18 說明在代表性雙特異性抗體存在下 FXa 發色受質裂解之動力學。

相較於基線對照(其中未添加抗體至反應混合物中)，BIIB-9-484/BIIIB-12-915、BIIB-9-619/BIIB-12-925 及 BIIB-9-578/BIIB-12-917 能夠增加 FXa 發色受質裂解之速率，如由 OD 隨時間增加所指示。

【0258】 圖 19 說明在一期凝血檢定中 BIIB-9-484/BIIB-12-917、BIIB-9-484/BIIB-12-915 及 BIIB-9-484/BIIB-12-1306 替代缺乏 FVIII 之血漿中 FVIIIa 之功能的能力(如由凝血時間縮短所指示)。顯示在無雙特異性抗體情況下的缺乏 FVIII 之血漿供比較。

【0259】 圖 20 顯示在一期凝血檢定中，雙特異性抗體 BIIB-9-484/BIIB-12-917 替代缺乏 FVIII 之血漿中 FVIIIa 之功能的能力取決於雙特異性形式。同二聚體 BIIB-9-484、同二聚體 BIIB-12-917 及該兩種同二聚體的混合物不能替代 FVIIIa 樣功能。顯示在無抗體情況下的缺乏 FVIII 之血漿供比較。

【0260】 圖 21 展現 BLI 結合檢定使用 dip and read 抗生蛋白鏈菌素生物感測器評估各靶抗原與指定雙特異性抗體之共結合。感測圖繪製出 BLI 反應(nm)隨時間之變化，且每一階段實驗以黑色豎線隔開。在特定階段中反應之增加指示蛋白質裝載。

【0261】 圖 22A 列出 BIIB-9-484 以及兩個親和力成熟產物 BIIB-9-1335 與 BIIB-9-1336 的 CDR 序列。提供了藉由 BIIB-9-484、BIIB-9-1335、BIIB-9-1336 之 VH 區段的 MAFFT (v7.205)進行的 CLUSTAL 形式多序列比對。胺基酸保守程度在該比對上方(「*」=一致；「:」=較強保守性；「.」=較差保守性)以及該比對下方一欄指示。VH 及 VL CDR 加下劃線。在 VH-CDR1 前的序列係構架區(FR) 1；在 VH-CDR1 之後且在 VH-CDR2 之前的序列係 FR2；在 VH-CDR2 之後且在 VH-CDR3 之前的序列係 FR3；且在 VH-CDR3 之後的序列係 FR4。在 VL-CDR1 前的序列係構架區(FR) 1；在 VL-CDR1 之後且在 VL-CDR2 之前的序列係 FR2；在 VL-CDR2 之後且在 VL-CDR3 之前的序列係 FR3；且在 VL-CDR3

之後的序列係 FR4。圖 22B-22D 分別顯示游離 FIXa 與 BIIB-9-484、BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336 之 BLI 結合譜。

【0262】 圖 23 顯示在具有 FVIIIa 樣活性之雙特異性抗體情況下，增加抗 FIXa 臂之親和力在一期凝血檢定中產生較高活性。此實例在以上曲線中示出，其中具有高親和力抗 FIXa 臂的雙特異性抗體 (BIIB-9-1335/BIIB-12-917 及 BIIB-9-1336/BIIB-12-917)顯示的凝血時間相較於具有較低親和力抗 FIXa 臂之雙特異性抗體(BIIB-9-484/BIIB-12-917)進一步縮短。

【0263】 圖 24A 顯示艾美珠單抗(emicizumab)(ACE910)序列一致性雙特異性抗體(「艾美珠單抗生物類似藥」)與 FIX 酶原、活化 FIX、FX 酶原及活化 FX 的結合親和力(亦即，分別為 1 μM、1 μM、1 μM 及 1 μM)。圖 24B 顯示雙特異性分子(BS-027125)與 FIX 酶原、活化 FIX、FX 酶原及活化 FX 的結合親和力(亦即，分別為 8 nM、2 nM、20 nM 及未偵測到)。

【0264】 圖 25 顯示 FVIII(倒三角形)、BS-025 FIXa 同二聚體(大菱形)、BS-027 FX 同二聚體(小菱形)、BS-027025 同二聚體混合物(三角形)及 BS-027025 雙特異性抗體(正方形)在各種濃度(IU/mL 或 μM)下的凝血時間(秒)。

【0265】 圖 26 顯示 BS-027125(正方形)、BS-027125 FIXa 同二聚體(三角形)及 BS-027125 FX 同二聚體(圓形)之 FVIII 活性(FVIII 當量%)。FVIII 活性係由一期凝血檢定量測。

【0266】 圖 27 顯示藉由發色因子 Xa (FXa)產生檢定量測的 rFVIII(大圓形)、BS-027125(正方形)、BS-027125 FIXa 同二聚體(三角形)、BS-027125 FX 同二聚體(倒三角形)及 BS-027125(無 PL)(小圓形)的 nM FXa 產生情況。

【0267】 圖 28A 顯示 BS-027125 的凝血酶產生檢定的結果。左圖顯示滯後時間(分鐘)，且右圖顯示峰。

【0268】 圖 28B 顯示由 rFVIII(左圖)和 BS-027125(右圖)產生的凝血酶之量。

【0269】　圖 29 顯示在 rFVIII、艾美珠單抗生物類似藥或 BS-027125 及 PC/PS (80%/20%)或 PC/PE/PS (40%/40%/20%)磷脂囊泡存在下產生的 nM FXa(上圖)及由 PC/PE/PS 磷脂囊泡相對於由 PC/PS 磷脂囊泡貢獻之活性的倍數變化。

【0270】　圖 30 顯示在 rFVIII、艾美珠單抗生物類似藥及 BS-027125 存在下 PC/PE/PS 磷脂上進行的凝血酶產生檢定的結果。上圖顯示滯後時間(分鐘)；中間圖顯示峰值凝血酶(nM)；及下圖顯示內源性凝血酶潛能(ETP) (nM*分鐘)。

【0271】　圖 31A、31B、31C 及 31D 顯示如藉由生物膜層干涉法測定的 47 種不同抗 FIXa 抗體相互的抗原決定基分箱。圖 31A 及圖 31B 分別顯示非競爭性及競爭性結合劑的 Octet 譜。圖 31C 概述測試的 47x47 相互作用以及該等抗體對是否引起競爭性或非競爭性結合。深灰色方形指示交叉阻斷之抗體對，表明其屬於同一組。中等灰色的方形指示未交叉阻斷之抗體對，表明其屬於不同組。白色方形指示單向矛盾且淺灰色方形指示無法分析到資料之抗體。圖 31D 顯示在圖 31C 中測定之分箱網路的節點分析。兩種抗體在該圖上越靠近，則其分箱譜越類似。

【0272】　圖 32A 顯示使用生物膜層干涉法，在存在及不存在鈣下 BIIB-9-484 與 FIXa 之結合譜。虛線指示締合期結束且解離期開始。

【0273】　圖 32B 顯示使用生物膜層干涉法，在存在及不存在鈣下 BIIB-9-1336 與 FIXa 之結合譜。虛線指示締合期結束且解離期開始。

【0274】　圖 33A 顯示由單獨 FIXa (250 nM)或其在遞增濃度的兩種不同抗 FIXa 抗體(BIIB-9-1336 及 BIIB-9-579)或抗 FX 抗體對照(BIIB-12-917)存在下引起的受質裂解速率。測試的 BIIB-9-1336 係呈同二聚、二價抗體(「BIIB-9-1336」)形式、作為單臂抗體(「單臂 BIIB-9-1336」)及與 BIIB-12-917 呈雙特異性構造(「BIIB-9-1336/BIIB-12-917」)。受質裂解速率以 mOD/分鐘表示且抗體之遞增量係以 FIXa-Ab 複合物之濃度(nM)表示。

【0275】 圖 33B 顯示在一組 BIIB-9-484、BIIB-9-1336、BIIB-9-619 及 BIIB-9-578 抗體存在下所觀察到的 500nM FIXa 之 FIXa 醯胺水解活性的增加倍數。

【0276】 圖 33C 顯示在存在或不存在飽和量的 BIIB-9-1336 下，在不同受質濃度範圍內 FIXa 引起的受質裂解速率。

【0277】 圖 33D 顯示在存在及不存在 BIIB-9-1336 下 FIXa 的 $K_M$ 及 $V_{max}$。

【0278】 圖 34A 及圖 34B 顯示在存在或不存在抗 FIXa 抗體下 FIXa 的 ATIII 抑制速率。圖 34A 顯示在 75kDa 處對應於 ATIII-FIXa 複合物之譜帶的出現。複合物形成速率指示 FIXa 的 ATIII 抑制作用且在 BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336 存在下增加。圖 34B 顯示在不同時間點定量及繪製的 ATIII-FIXa 複合物形成之譜帶強度。

【0279】 圖 35 係呈複合物形式之 BIIB-9-1336 之 Fab 區的晶體結構之草圖，其中 EGF2 及 FIXa 之絲胺酸蛋白酶結構域以兩種取向顯示。

【0280】 圖 36 顯示在表面呈現的 FIXa 之絲胺酸蛋白酶結構域，其中 BIIB-9-1336 (1336 抗原決定基)及 FVIIIa (FVIIIa 抗原決定基)之抗原決定基繪製於表面上。FIXa 上之 BIIB-9-1336 抗原決定基及在 FIXa 上之 FVIIIa 抗原決定基呈黑色。該兩個抗原決定基之間的殘基以白色略述。

【0281】 圖 37 列出 FIXa 重鏈中構成 BIIB-9-1336 及 FVIIIa 抗原決定基且對應於圖 36 中突出顯示之殘基的特定胺基酸殘基。該兩個抗原決定基之間之殘基加下劃線且以粗體顯示。括號中所顯示的殘基在圖 36 中未示出，因為其與公開之報道不符。胺基酸殘基之編號係基於胰凝乳蛋白酶原編號。BIIB-9-1336 亦接觸 FIXa 輕鏈中之一個殘基且以星號指示。FVIIIa 之輕鏈接觸未列出。

【0282】 圖 38A 顯示藉由生物膜層干涉法測定的 BIIB-12-917 與一組 FX 變異體之結合，該等 FX 變異體包括野生型因子 X 酶原、野生型活化 FX、保留活化

肽之活化 FX、缺乏活化肽之酶原 FX，及 FIX 活化肽經 FX 活化肽置換的嵌合 FIX 構築體。虛線指示締合期結束且解離期開始。

【0283】 圖 38B 顯示以上提及之 FX 變異體各自之草圖。+及-符號指示是否結合 BIIB-12-917。此等資料顯示 BIIB-12-917 之抗原決定基係在 FX 之活化肽區域中。

【實施方式】

有關先前提交之申請案的引用

【0284】 本申請案要求 2016 年 11 月 23 日提交之美國臨時申請案第 62/425,921 號、2017 年 1 月 31 日提交之美國臨時申請案第 62/452,809 號、2017 年 7 月 7 日提交之美國臨時申請案第 62/529,805 號及 2017 年 11 月 16 日提交之美國臨時申請案第 62/587,284 號的權益，該等專利以全文引用之方式併入本文中。

有關經由 EFS-WEB 以電子方式提交之序列表的引用

【0285】 與本申請案一起申請的以電子方式提交之序列表之內容(名稱：4159.485PC04_Sequence_listing_ST25.txt；大小：1,053,370字元；且創建日期：2017年11月21日)以全文引用之方式併入本文中。

【0286】 本發明提供優先結合至特定形式凝血因子之抗體。詳言之，本發明提供特異性結合至 FIX 之抗體及其抗原結合部分(例如在 FIXa 及因子 IX 酶原(FIXz)存在下優先結合至活化因子 IX(FIXa)之抗體及其抗原結合部分)。本發明亦提供在 FXz 及 FXa 存在下特異性且優先結合至 FX(FX 酶原(FXz))之抗體及其抗原結合部分。

【0287】 亦提供包含本文所揭示之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分中之任一種及本文所揭示之抗 FX 抗體或其抗原結合部分中之任一種的雙特異性分子(例如抗體)。該等雙特異性抗體可同時結合至 FIX 及 FX 且模擬凝血因子 VIIIa 之功

能。

【0288】　本發明亦提供例如包含本文所揭示之結合分子，例如抗體之組成物(例如醫藥組成物或診斷組成物)、編碼本文所揭示之結合分子的核酸及載體、包含編碼本文所揭示之結合分子之核酸的細胞、製備方法、治療及診斷方法、免疫偶聯物以及套組。

【0289】　本文所提供之標題並非對本發明各種態樣之限制，該等態樣可藉由參照整個說明書確定。相應地，以下將定義之術語藉由參照說明書全文更完整地定義。在詳細描述本發明之前，應瞭解，本發明不限於特定組成或方法步驟，因此可變化。

I. 定義

【0290】　為了使本發明更容易理解，先定義某些術語。如本申請案中所使用，除非本文另外明確提供，否則以下各術語應當具有以下陳述之含義。其他定義將於本申請案通篇陳述。

【0291】　本發明包括群組中僅一個成員存在於、用於或以其他方式涉及給定產物或方法的實施例。本發明包括超過一個或所有群組成員存在於、用於或以其他方式涉及給定產物或方法的實施例。

【0292】　在本說明書及所附申請專利範圍中，除非上下文另外清楚地規定，否則單數形式「一個(種)(a/an)」及「該」包括複數個參照物。術語「一個(種)」以及術語「一或多個(種)」及「至少一個(種)」在本文中可互換使用。在某些態樣中，術語「一個(種)」意謂「單個(種)」。在其他態樣中，術語「一個(種)」包括「兩個(種)或多於兩個(種)」或「多個(種)」。

【0293】　此外，在本文中使用時將「及/或」視為對兩個指定特徵或組分中之每一者以及具有或不具有另一者的具體揭示。因此，如本文中在諸如「A 及/或 B」之片語中所使用之術語「及/或」意圖包括「A 及 B」、「A 或 B」、「A」(單

獨)及「B」(單獨)。同樣，如在諸如「A、B 及/或 C」之片語中所使用之術語「及/或」意欲涵蓋以下態樣中之每一者：A、B 及 C；A、B 或 C；A 或 C；A 或 B；B 或 C；A 及 C；A 及 B；B 及 C；A (單獨)；B (單獨)；及 C (單獨)。

【0294】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語皆具有與本發明所屬領域之一般技術人員通常所理解相同的含義。舉例而言，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第 2 版, 2002, CRC 出版社；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第 3 版, 1999, Academic Press；及 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press，為技藝人士提供本發明中所使用的許多術語之一般解釋。

【0295】 當在本文中以語言「包含」描述各態樣時，亦提供以術語「由...組成」及/或「基本上由...組成」描述之其他相似態樣。

【0296】 單位、前綴及符號皆以其國際單位制(Système International de Unites, (SI))可接受之形式表示。數字範圍包括界定該範圍之數字在內。在陳述值之範圍時，應瞭解，亦特定地揭示在該範圍之所述上限與下限之間的每一中間整數值及其每一分數，以及該等值之間的每一子範圍。任一範圍之上限及下限可以獨立地包括或不包括在該範圍中，且包括任一限值、不包括限值及包括兩個限值之每一範圍亦涵蓋在本發明內。在明確陳述一值時，應瞭解，與所述值數量或量大致相同的值亦在本發明之範圍內。在揭示組合時，該組合中各要素之每一子組合亦特定地揭示且在本發明之範圍內。相反地，在個別地揭示不同要素或要素群組時，亦揭示其組合。在揭示本發明之任一成分具有複數個替代物時，亦特此揭示每一替代物單獨地排除或與其他替代物以任何組合形式排出的本發明之實例；發明之超過一個成分可具有此類排除，且特此揭示具有此類排除之要素的所有組合。

【0297】　核苷酸係以其通常公認之單字母代碼提及。除非另外指示，否則核酸係自左至右以 5'至 3'取向書寫。核苷酸在本文中以 IUPAC-IUB 生物化學命名委員會(Biochemical Nomenclature Commission)所推薦的其通常已知之單字母符號提及。因此，A 表示腺嘌呤，C 表示胞嘧啶，G 表示鳥嘌呤，T 表示胸腺嘧啶，U 表示尿嘧啶。

【0298】　胺基酸在本文中以其通常已知之三字母符號或由 IUPAC-IUB 生物化學命名委員會所推薦的單字母符號提及。除非另外指明，否則胺基酸序列係自左至右以胺基至羧基取向書寫。

【0299】　*約：*如本說明書通篇及申請專利範圍結合數字值使用的術語「約」表示熟習此項技術者熟悉且接受的準確度區間。一般而言，此準確度區間係±10%。

【0300】　在給定範圍之情況下，終點包括在內。此外，除非另外指示或自上下文及普通熟習此項技術者之理解另外顯而易見，以範圍表示之值在本發明之不同實施例中可呈現所述範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另外明確規定，否則精確至該範圍下限單位之十分之一。

【0301】　*以組合投予：*如本文所使用，術語「以組合投予」、「組合投予」或「組合療法」意謂，兩種或多於兩種藥劑，例如本文所揭示之結合分子，及第二藥劑，係同時或在一定時間間隔內投予受試者，由此每一藥劑對患者之作用可存在重疊。在一個實施例中，該等藥劑係彼此間隔約 60 分鐘、30 分鐘、15 分鐘、10 分鐘、5 分鐘或 1 分鐘投予。在一些實施例中，該等藥劑之投予間隔足夠接近以便獲得組合(例如協同)作用。

【0302】　*親和力：*術語「親和力」係指結合分子(例如抗體)結合至抗原以將抗原及結合分子之平衡轉移朝向由其結合形成之複合物之存在的程度。因此，當抗原與結合分子以相對相等濃度組合時，具有高親和力之結合分子將結合至可

用抗原以將平衡朝向所得複合物之高濃度轉移。本發明之結合分子(例如抗體)或其抗原結合片段、變異體或衍生物亦可以其與抗原之結合親和力描述或說明。結合分子(例如抗體)對抗原之親和力可使用任何適合方法以實驗測定。(參見例如，Berzofsky 等人,「Antibody-Antigen Interactions,」In Fundamental Immunology, Paul, W. E.編, Raven Press: New York, N.Y. (1984)；Kuby, Janis Immunology, W. H. Freeman and Company: New York, N.Y. (1992)；及本文中描述之方法)。

【0303】　特定結合分子-抗原相互作用之親和力量測值若在不同條件(例如鹽濃度、pH)下量測，則可變化。因此，親和力及其他抗原結合參數(例如 $K_D$、$K_a$、$K_d$)之量測值較佳用結合分子及抗原之標準化溶液，及標準化緩衝液進行。

【0304】　結合分子(例如抗體)之「高親和力」係指至少約 $1\times10^7$ 公升/莫耳，或至少約 $1\times10^8$ 公升/莫耳，或至少約 $1\times10^9$ 公升/莫耳，或至少約 $1\times10^{10}$ 公升/莫耳，或至少約 $1\times10^{11}$ 公升/莫耳，或至少約 $1\times10^{12}$ 公升/莫耳，或至少約 $1\times10^{13}$ 公升/莫耳，或至少約 $1\times10^{14}$ 公升/莫耳或更高的平衡締合常數($K_{aff}$)。「高親和力」結合可能因抗體同型而改變。

【0305】　$K_D$，平衡解離常數，係亦用於描述抗體親和力之術語且為 $K_{aff}$ 之倒數。$K_D$ 係由 $k_d$ 與 $k_a$ 之比率(亦即，$k_d/k_a$)獲得且以莫耳濃度(M)表示。抗體之 $K_D$ 值可使用此項技術中充分確立之方法測定。用於測定抗體之 $K_D$ 的可用方法包括生物膜層干涉(BLI)檢定、表面電漿共振、生物感測器系統，諸如 BIACORE®系統或流動式細胞測量術及 Scatchard 分析。若使用 $K_D$，則術語抗體之「高親和力」係指小於約 $1\times10^{-7}$ M，或小於約 $1\times10^{-8}$ M，或小於約 $1\times10^{-9}$ M，或小於約 $1\times10^{-10}$ M，或小於約 $1\times10^{-11}$ M，或小於約 $1\times10^{-12}$ M，或小於約 $1\times10^{13}$ M、小於約 $1\times10^{-14}$ M 或更低的平衡解離常數($K_D$)。

【0306】　*胺基酸取代：*術語「胺基酸取代」係指親本或參考序列(例如野生型序列)中存在之胺基酸殘基經另一胺基酸殘基置換。胺基酸可例如經由化學肽合

成或經由此項技術中已知之重組方法取代入親本或參考序列(例如野生型多肽序列)中。因此，提及「在 X 位處取代」係指 X 位存在之胺基酸經替代性胺基酸殘基取代。在一些態樣中，取代模式可根據模式 AnY 描述，其中 A 係對應於 n 位天然或初始存在之胺基酸的單字母代碼，且 Y 係取代胺基酸殘基。在其他態樣中，取代模式可根據模式 An(YZ)描述，其中 A 係對應於取代 n 位天然或最初存在之胺基酸的胺基酸殘基之單字母代碼，且 Y 及 Z 係可置換 A 的替代性取代胺基酸殘基。

【0307】　在本發明之上下文中，取代(甚至當將其稱為胺基酸取代時)係在核酸層面上進行，亦即，用替代性胺基酸殘基取代胺基酸殘基係藉由用編碼第二胺基酸之密碼子取代編碼第一胺基酸之密碼子進行。

【0308】　*親和力成熟：*術語「親和力成熟」係指結合分子(例如抗體)已經歷親和力成熟，此係使結合分子(例如抗體)對靶抗原之親和力增加的過程。因此，親和力成熟抗體係在一或多個 CDR 中具有一或多種變化之抗體，與不具有此等變化之親本抗體相比，該一或多種變化使該抗體對抗原之親和力改善。例示性親和力成熟抗體將對靶抗原具有奈莫耳濃度或甚至皮莫耳濃度之親和力。

【0309】　根據本文所揭示之本發明的各種實施例，為了產生親和力成熟抗體，可採用此項技術中可用的製備及/或使用親和力成熟文庫的任一種或多種方法。例示性親和力成熟方法包括隨機突變誘發、致突變細菌菌株傳代、定點突變誘發、突變熱點靶向、簡約突變誘發(parsimonious mutagenesis)、抗體改組、輕鏈改組、重鏈改組、CDR1 及/或 CDR1 突變誘發，以及產生及使用可用於實施根據本文所揭示之本發明之各種實施例的方法和用途的親和力成熟文庫的方法，包括例如，以下揭示之方法：Prassler 等人(2009); Immunotherapy, 第 1 卷 (4), 第 571 -583 頁；Sheedy 等人(2007), Biotechnol. Adv., 第 25(4)卷, 第 333-352 頁；WO2012/009568 ； WO2009/036379 ； WO2010/105256 ； US2002/0177170 ；

WO2003/074679，皆以全文引用之方式併入本文中。Marks 等人(1992) BioTechnology 10:779-783 描述藉由 VH 及 VL 結構域改組進行之親和力成熟。CDR 及/或構架殘基之隨機突變誘發描述於 Barbas 等人(1994) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813；Schier 等人(1995) Gene 169:147-155；Yelton 等人(1995) J. Immunol. 155:1994-2004；Jackson 等人(1995) J. Immunol. 154(7):3310-9；及 Hawkins 等人(1992) J. Mol. Biol. 226:889-896 中。在選擇性突變誘發位置、接觸或高突變位置處突變而具有活性增強之胺基酸殘基描述於美國專利第 6,914,128 號中。

【0310】 *動物*：如本文所使用，術語「動物」係指動物界之任何成員。在一些實施例中，「動物」係指處於任何發育階段之人類。在一些實施例中，動物攝係指處於任何發育階段之非人類動物。在某些實施例中，非人類動物係哺乳動物(例如嚙齒動物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、貓、綿羊、牛、靈長類動物或豬)。在一些實施例中，動物包括但不限於，哺乳動物、鳥類、爬行動物、兩棲動物、魚及蠕蟲。在一些實施例中，動物係轉殖基因動物、基因經工程改造之動物或純系。

【0311】 *抗體*：術語「抗體」與「免疫球蛋白」(縮寫「Ig」)在本文中可互換使用且係指特異性結合至特定抗原或與特定抗原免疫反應的包含至少一個免疫球蛋白結構域之分子。該術語包括完整抗體及其任何抗原結合部分或單一鏈及其組合(例如雙特異性抗體)。

【0312】 典型看題包含藉由二硫鍵互連的至少兩條重鏈(「HC」)及兩條輕鏈(「L」)。

【0313】 每一「重鏈」包含「重鏈可變區」(本文縮寫為「VH」)及「重鏈恆定區」(本文縮寫為「CH」)。未修飾抗體中之重鏈恆定區包含三個恆定結構域，即 CH1、CH2 及 CH3。

【0314】　每一「輕鏈」包含「輕鏈可變區」(本文縮寫為「VL」)及「輕鏈恆定區」。未修飾抗體中之輕鏈恆定區包含一個恆定結構域，即「CL」。VH 及 VL 區可進一步細分成稱為互補決定區(「CDR」)之高變區，其中散佈有更為保守之區域，稱為「構架區」(「FW)。

【0315】　每一 VH 及 VL 係由自胺基末端至羧基末端按以下次序排列之三個 CDR 及四個 FW 構成：FW1、CDR1、FW2、CDR2、FW3、CDR3、FW4。本發明提供 VH 及 VL 序列以及對應於 CDR1、CDR2 及 CDR3 之子序列。因此，熟習此項技術者應瞭解，同樣揭示 FW1、FW2、FW3 及 FW4 之序列。對於特定 VH，FW1 係在 VH 之 N 末端與 VH-CDR1 之 N 末端之間的子序列，FW2 係在 VH-CDR1 之 C 末端與 VH-CDR2 之 N 末端之間的子序列，FW3 係在 VH-CDR2 之 C 末端與 VH-CDR3 之 N 末端之間的子序列，且 FW4 係在 VH-CDR3 之 C 末端與 VH 之 C 末端之間的子序列。類似地，對於特定 VL，FW1 係在 VL 之 N 末端與 VL-CDR1 之 N 末端之間的子序列，FW2 係在 VL-CDR1 之 C 末端與 VL-CDR2 之 N 末端之間的子序列，FW3 係在 VL-CDR2 之 C 末端與 VL-CDR3 之 N 末端之間的子序列，且 FW4 係在 VL-CDR3 之 C 末端與 VL 之 C 末端之間的子序列。

【0316】　重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用的結合結構域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白與包括免疫系統之多種細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組份(C1q)在內之宿主組織或因子的結合。例示性本發明抗體包括典型抗體、scFv 及其組合，其中例如，scFv 係共價連接(例如經由肽鍵或經由化學連接子)至典型抗體之重鏈及/或輕鏈的 N 末端，或插入典型抗體之重鏈及/或輕鏈中。

【0317】　如本文所使用，術語「抗體」涵蓋完整多株抗體、完整單株抗體、抗體片段(諸如 Fab、Fab'、F(ab')2 及 Fv 片段)、單鏈可變片段(scFv)、二硫鍵穩

定之 scFv、由至少兩個完整抗體及/或其抗原結合部分產生之多特異性抗體(諸如雙特異性抗體)、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之抗原決定部分的融合蛋白，及包含抗原識別位點之任何其他經修飾的免疫球蛋白分子，只要該等抗體展現所需生物活性即可。

【0318】 抗體可具有五個主要免疫球蛋白類別(同型)：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，或其子類(例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2)，基於其重鏈恆定結構域之身分，分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。免疫球蛋白之不同類別具有不同且熟知之次單元結構及三維構型。抗體可為裸抗體或偶聯至其他分子，諸如治療劑或診斷劑以形成免疫偶聯物。

【0319】 有至少兩種測定 CDR 之技術：(1)基於跨物種序列可變性之方法(亦即，Kabat 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, (第 5 版, 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.))；及(2)基於抗原-抗體複合物之結晶學研究之方法(Al-lazikani 等人(1997) J. Molec. Biol. 273:927-948))。此外，有時在此項技術中使用該兩種方法之組合測定 CDR。當提到可變結構域中的殘基時，一般使用 Kabat 編號系統(大致輕鏈殘基 1-107 及重鏈殘基 1-113)(例如 Kabat 等人, Sequences of Immunological Interest. 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。

【0320】 片語「如 Kabat 中之胺基酸編號系統」、「Kabat 位置」及其語法變化形式係指 Kabat 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)中用於編輯抗體之重鏈可變結構域或輕鏈可變結構域的編號系統。使用該編號系統，實際的線性胺基酸序列可以含有對應於可變結構域 FW 或 CDR 之縮短或插入的較少或另外的胺基酸。舉例而言，重鏈可變結構域可以在 H2 之殘基 52 之後包括單一胺基酸插入(根據 Kabat 之殘基 52a)及在重鏈之 FW 殘基 82 之後包括插入殘基

(例如根據 Kabat 之殘基 82a、82b 及 82c 等)。參見表 1。

表 1

| 環 | Kabat | AbM | Chothia |
|---|---|---|---|
| H1 | H31-H35 | H26-H35 | H26-H32 |
| H2 | H50-H65 | H50-H58 | H52-H56 |
| H3 | H95-H102 | H95-H102 | H95-H102 |

【0321】　可以通過將抗體序列同源區與「標準」Kabat 編號序列比對來確定給定抗體中殘基的 Kabat 編號。而 Chothia 係指結構環的位置(Chothia 及 Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。當使用 Kabat 編號規則編號時，Chothia CDR-H1 環之末端依據環的長度在 H32 與 H34 之間變化(此係因為 Kabat 編號方案在 H35A 及 H35B 處有插入；若不存在 35A 及 35B，則該環在 32 處結束；若僅存在 35A，則該環在 33 處結束；若同時存在 35A 及 35B，則該環在 34 處結束)。AbM 高變區表示 Kabat CDR 與 Chothia 結構環之間的折中，且被 Oxford Molecular 之 AbM 抗體建模軟體使用。

【0322】　IMGT (ImMunoGeneTics)亦提供包括 CDR 在內之免疫球蛋白可變區的編號系統。參見例如，Lefranc, M.P.等人, Dev. Comp. Immunol. 27: 55-77(2003)，以引用之方式併入本文中。IMGT 編號系統係基於超過 5,000 個序列之比對、結構資料及高變環之表徵，且能夠容易地比較所有物種之可變區及 CDR 區。根據 IMGT 編號方案，VH-CDR1 係在 26 至 35 位處，VH-CDR2 係在 51 至 57 位處，VH-CDR3 係在 93 至 102 位處，VL-CDR1 係在 27 至 32 位處，VL-CDR2 係在 50 至 52 位處，且 VL-CDR3 係在 89 至 97 位處。

【0323】 對於本發明中論述的所有重鏈恆定區胺基酸位置，編號係根據最先在 Edelman 等人, 1969, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63(1):78-85 中所描述的 EU 索引，該 EU 索引描述了骨髓瘤蛋白質 EU 之胺基酸序列，此係首個測序的人類 IgG1。Edelman 等人之 EU 索引亦陳述於 Kabat 等人, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版, United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda 中。因此，片語「如 Kabat 中所陳述之 EU 索引」或「Kabat 之 EU 索引」及「根據如 Kabat 中所陳述之 EU 索引的位置……」及其語法變化形式係指基於如 Kabat 1991 中所陳述的 Edelman 等人之人類 IgG1 EU 抗體的殘基編號系統。

【0324】 用於可變結構域(重鏈及輕鏈可變結構域)及輕鏈恆定區胺基酸序列之編號系統係 Kabat 1991 中所陳述之編號系統。

【0325】 如本文所使用，Fc 區包括含抗體恆定區但不包含第一恆定區免疫球蛋白結構域的多肽。因此，Fc 係指 IgA、IgD 及 IgG 的後兩個恆定區免疫球蛋白結構域，以及 IgE 和 IgM 的後三個恆定區免疫球蛋白結構域，及該等結構域 N 末端之可撓性鉸鏈。對於 IgA 和 IgM，Fc 可以包括 J 鏈。對於 IgG，Fc 包含免疫球蛋白結構域 Cγ2 及 Cγ3 以及在 Cγ1 與 Cγ2 之間的鉸鏈。

【0326】 儘管 Fc 區之邊界可能變化，但人類 IgG 重鏈 Fc 區通常定義為包含殘基 C226 或 P230 至其羧基末端，其中編號係根據如在 Kabat 中所陳述之 EU 索引。Fc 可以指分離的該區域，或處於抗體、抗體片段或 Fc 融合蛋白環境中之該區域。

【0327】 在抗體恆定區內之多個不同位置觀察到多形現象(例如，如藉由 Kabat 中所陳述之 EU 索引編號，Fc 位置，包括但不限於位置 270、272、312、315、356 及 358)，且因此在所提供之序列與先前技術中之序列之間可能存在微小差異。人類免疫球蛋白之多形性形式已得到充分表徵。目前，已知 18 Gm 之

同種異型：G1m (1、2、3、17)，或 G1m (a、x、f、z)、G2m (23)，或 G2m (n)、G3m (5、6、10、11、13、14、15、16、21、24、26、27、28)，或 G3m (b1、c3、b3、b0、b3、b4、s、t、g1、c5、u、v、g5)。參見 Lefranc 等人, The human IgG subclasses: molecular analysis of structure, function and regulation. Pergamon, Oxford, 第 43-78 頁(1990)；Lefranc 等人(1979) Hum. Genet.: 50, 199-211。詳言之，預期本發明之抗體可併入任何免疫球蛋白基因之任何同種異型、異種型或單倍型，且不限於本文所提供之序列的同種異型、異種型或單倍型。

【0328】 *抗體結合位點：*術語「抗體結合位點」係指抗原(例如 FIXa 或 FXz)中包含與互補抗體特異性結合之連續或不連續位點(亦即，抗原決定基)的區域。因此，抗體結合位點可含有抗原中在抗原決定基外且可決定諸如結合親和力及/或穩定性之特性，或影響諸如抗原酶活性或二聚化之特性的另外區域。因此，即使兩種抗體結合至抗原內之同一抗原決定基，但若該等抗體分子與抗原決定基外之胺基酸建立不同分子間接觸，則認為該等抗體結合至不同抗體結合位點。

【0329】 *抗原結合部分*：如本文所使用，術語「抗原結合部分」可與「抗原結合片段」互換使用且指完整抗體中能夠特異性結合至與完整抗體相同之抗原決定基的部分。特定言之，其係指完整抗體中包含完整抗體之一或多個 CDR 的一或多個部分。此項技術中已知抗體之抗原結合功能可藉由全長抗體之片段執行。抗體片段之實例包括但不限於，Fab、Fab'、F(ab')2 及 Fv 片段、線性抗體、單鏈抗體及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0330】 *抗原結合分子*：術語「抗原結合分子」與「結合分子」在本發明中可互換使用且涵蓋如本文所定義之抗體，以及包含本文所揭示之抗體之至少一個 CDR 且能夠結合至相同抗原決定基的其他分子實體。舉例而言，術語包括基於纖連蛋白 III 型結構域(單抗體)之支架、移植有一或多個 CDR 之其他支架系統

(例如肌腱蛋白)、適體等的抗體模擬物。在一些態樣中，抗原結合分子可為雙特異性分子，亦即「雙特異性結合分子」或「雙特異性分子」。

【0331】 *大約：*如本文所使用，術語「大約」當用於一或多個所關注值時，係指類似於所述參考值的值。在某些實施例中，除非另外說明或自上下文另外顯而易見，否則術語「大約」係指在所述參考值之任一方向(大於或小於)的 10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更低範圍內的值範圍(該數字將超過可能值之 100%的情形除外)。

【0332】 *與……相關：*如本文關於疾病所使用之術語「與……相關」意謂，所論及之症狀、量測值、特徵或狀態與該疾病之診斷、發展、存在或進展關聯。相關可能但未必與疾病呈因果關係。

【0333】 當關於兩個或多於兩個部分使用時，術語「與……締合」、「偶聯」、「連接」、「附接」及「繫栓」在用於兩個或多於兩個部分時意謂，該等部分彼此直接或經由一或多個充當連接劑之另外的部分以物理方式締合或連接，由此形成足夠穩定之結構，使得該等部分在該結構之使用條件，例如生理條件下保持物理締合。「締合」未必嚴格經由直接共價化學鍵接進行。其亦可表示足夠穩定以使「締合」之實體保持物理締合的基於離子鍵或氫鍵或雜交之連接。

【0334】 *結合親和力*：「結合親和力」一般係指一個分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和的強度。除非另外指示，否則如本文所使用，「結合親和力」係指反映結合對成員(例如抗體與抗原)之間之 1:1 相互作用的固有結合親和力。分子 X 對其搭配物 Y 之親和力一般可由解離常數($K_D$)表示。可以通過此項技術中已知的常用方法(包括本文所述之方法)量測親和力。低親和力抗體一般結合抗原較慢且往往易於解離，而高親和力抗體一般結合抗原較寬且往往保持結合較長時間。此項技術中已知多種量測結合親和力之方法，其中任一種均可用於本發明之目的。

【0335】　術語「較高結合親和力」或「較高親和力」當用於本發明之任何抗體時係指結合親和力相較於參考抗體增加(如例如藉由 $K_D$ 量測)。在一些實施例中，參考抗體係未親和力成熟之相應抗體。在一些實施例中，參考抗體係具有相同特異性之另一抗體(例如對於本文所揭示之抗 FIXa，參考抗體可為此項技術中已知之另一抗 FIX 或抗 FIXa 抗體)。在一些實施例中，增加之結合親和力可例如比參考抗體對相同凝血因子(例如 FIX 或 FX)、該因子之某一形式(例如 FIXa 或 FXz)或抗原結合位點(例如抗原決定基)之結合親和力高至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%或至少約 100%。在一些實施例中，增加之結合親和力可例如為參考抗體對相同凝血因子(例如 FIX 或 FX)、該因子之某一形式(例如 FIXa 或 FXz)或抗原結合位點(例如抗原決定基)之結合親和力的至少約 2 倍、至少約 3 倍、至少約 4 倍、至少約 5 倍、至少約 6 倍、至少約 7 倍、至少約 8 倍、至少約 9 倍或至少約 10 倍。

【0336】　*結合：*術語「結合」係指兩個分子，例如抗體與抗原之間之物理相互作用。

(i) *結合特異性*：術語「特異性」係指相對於不同抗原位點，結合分子(例如抗體)優先結合至一個抗原位點(例如抗原決定基)之能力且未必暗示高親和力。術語「結合特異性」與「特異性」可互換使用並且可指(i)結合分子之特定部分及(ii)結合分子特異性結合(參見以下「特異性結合」之定義)至特定抗原決定基之能力。舉例而言，在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性抗體包含兩種結合特異性，即，對例如 FIXa 之第一結合特異性及對例如 FXz 之第二結合特異性(在此情形中，「結合特異性」諸如雙特異性抗體結合至特定抗原決定子之特定區域將相當於「結合結構域」)。

(ii) *特異性結合：*當抗原與結合分子(例如抗體)之間存在特異性相互作用免疫反

應時，該結合分子「特異性結合」。術語「特異性結合」意謂產生抗體經由其可變區結合至抗原。術語「非特異性結合」意謂，產生之抗體未特異性結合至抗原但出於某種原因經由非特異性方式結合抗原。作為一個實例，抗體將經由抗體分子之 Fc 部分非特異性結合至 Fc 受體。作為另一實例，某些抗體可無意地與抗原交叉反應，而該等抗體並非針對該等抗原所產生。

(iii) *優先結合：*若相較於結合分子(例如抗體)結合至其他物質，該結合分子與抗原之結合具有較高親和力、親合力、更容易及/或持續時間更長，則其「優先結合至」抗原。舉例而言，優先結合至 FIXa 抗原決定基之抗體係以結合此抗原決定基比結合至其他 FIXa 抗原決定基或非 FIXa 抗原決定基的親和力高、親合力高、更容易及/或持續時間更長的抗體。舉例而言，若在活化 FIX 及 FIX 酶原存在下，超過 50%、60%、70%、80%、90%或 95%之抗 FIX 抗體結合至 FIXa，則相對於 FIXz，該抗 FIXa 抗體優先結合至 FIXa。藉由閱讀此定義，還應理解，例如，優先結合至第一靶之抗體(或部分或抗原決定基)可以或可以不優先結合至第二靶。因此，「優先結合」未必需要(但其可以包括)獨佔性結合。因此，在一些態樣中，「優先結合」可為「獨佔性結合」。為了舉例說明該等概念，若 50%之抗 FIX 特異性結合至 FIX 酶原且 50%特異性結合至 FIXa，則此結合將為「非選擇性」或「非優先的」。若不到 50%之抗 FIX 結合至 FIX 酶原且超過 50%結合至 FXa，則該抗 FIX 將「優先結合」至 FIXa。若抗 FIX 不結合至 FIX 酶原且僅結合至 FIXa，則該抗 FIX 將「獨佔性結合」至 FIXa。

【0337】　*生物樣品*：如本文所使用，術語「生物樣品」係指自受試者、細胞株、組織培養物或可能包括含本文所揭示之結合分子特異性識別之抗原的分子之其他來源獲得的任何樣品。在一些態樣中，生物樣品係血液樣品或來源於血液樣品之樣品(例如血漿)。此項技術中已知用於自哺乳動物獲得組織活檢體及體液的方法。

【0338】 *雙特異性抗體：*「雙特異性抗體」係「雙特異性分子」或「雙特異性結合分子」之特定形式。術語「雙特異性抗體」意謂能夠經由兩個不同抗原結合位點結合到至少兩個抗原決定子(例如抗原決定基)的抗體。在某些實施例中，雙特異性抗體能夠同時結合兩個抗原決定子(例如抗原決定基)。在一些實施例中，雙特異性抗體結合其結合臂(一對重鏈/輕鏈)之一上的一個抗原(例如抗原決定基)且結合其第二結合臂(一對不同的重鏈/輕鏈)上之不同抗原(或抗原決定基)。在一些實施例中，雙特異性抗體可具有兩個截然不同之抗原結合臂(在特異性及 CDR 序列方面)，且對於其結合之每一抗原而言為單價的。雙特異性抗體包括例如由四源融合瘤技術(Milstein 及 Cuello (1983) Nature 305(5934): 537-40)、藉由兩種不同單株抗體之化學偶聯(Staerz 等人(1985) Nature 314(6012): 628-31)或藉由孔中節或在 Fc 區中引入突變之類似方法(Holliger 等人(1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90(14): 6444-6448)所產生之抗體。

【0339】 近期，已例如藉由融合例如 IgG 抗體形式與單鏈結構域開發出多種重組雙特異性抗體形式(參見 Kontermann RE, mAbs 4:2, (2012) 1-16)。可變結構域 VL 及 VH 或恆定結構域 CL 及 CH1 相互置換的雙特異性抗體描述於 WO2009080251 及 WO2009080252 中。

【0340】 稱為‘孔中節’的防止錯誤配對副產物問題之方法旨在藉由將突變引入 CH3 結構域中改變接觸界面來迫使兩條不同抗體之重鏈配對。一條鏈上之大體積胺基酸經具有較短側鏈之胺基酸置換而產生‘孔’。相反，將具有較大側鏈之胺基酸引入其他 CH3 結構域中以產生‘節’。藉由共表現該兩條重鏈(及兩條一致輕鏈，該等輕鏈須適於兩條重鏈)，觀察到異二聚體形成(‘孔中節’)相對於同二聚體形成(‘孔-孔’或‘節-節’)之高產率(Ridgway JB, Presta LG, Carter P；及 WO1996027011)。可藉由使用噬菌體展示方法重組兩個 CH3 結構域之相互作用界面且引入二硫橋以使異二聚體穩定來進一步增加異二聚體之百分含量

(Merchant A.M 等人, Nature Biotech 16 (1998) 677-681；Atwell S, Ridgway JB, Wells JA, Carter P., J Mol Biol 270 (1997) 26-35)。用於孔中節技術之新方法描述於例如 EP 1870459A1 中。Xie, Z.等人, J Immunol Methods 286 (2005) 95-101 提及使用 scFv 與針對 FC 部分之孔中節技術之組合的雙特異性抗體形式。

【0341】 已利用抗體之模組結構產生超過 60 種不同的雙特異性抗體形式。參見 Spiess 等人(2015) Molecular Immunology 67:95-106，以全文引用之方式併入本文中。因此，在一些態樣中，雙特異性抗體形式係選自 crossMab、雙重作用 Fab (DAF) (二合一)、DAF (四合一)、DutaMab、DT-IgG、LC 共用孔中節、孔中節組裝體、電荷對(Charge pair)、Fab 臂交換、SEEDbody、Triomab、LUZ-Y (利用白胺酸拉鏈誘導兩個 HC 異二聚化的雙特異性抗體)、Fcab、Kλ-body、正交 Fab、DVD-IgG (雙可變結構域 IgG)、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody、DVI-IgG (四合一)、奈米抗體、奈米抗體-HSA、BiTE (雙特異性 T 細胞接合子)、雙功能抗體、雙重親和力再靶向 (dual-affinity-retargeting，DART)、串聯抗體(TandAb)、scDiabody、scDiabody-CH3、三功能抗體、微抗體、微型抗體、TriBi 微型抗體、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2、F(ab')2-ScFv2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價 HC Ab、scDiabody-Fc、雙功能抗體-Fc、串聯 scFv-Fc、內抗體、對接鎖定、ImmTAC、HSAbody、scDiabody-HSA、串聯 scFv-毒素、IgG-IgG、Cov-X-Body 及 scFv1-PEG-scFV2。

【0342】 在一些態樣中，雙特異性抗體係不對稱(例如異二聚體)抗體，其包含鏈 A 及鏈 B，其中

(i) 鏈 A 包含 T336W 突變，且鏈 B 包含 T366W、L368A 及 Y407V 突變(孔中節形式)；

(ii) 鏈 A 包含 F405L 突變，且鏈 B 包含 K409R 突變(duobody 形式)；

(iii) 鏈 A 包含 T350V、L351Y、F405A 及 Y407V 突變，且鏈 B 包含 T350V、T366L、K392L 及 T394W 突變(azymetric 形式)；

(iv) 鏈 A 包含 K409D 及 K392D 突變，且鏈 B 包含 D399K 及 E356K 突變(電荷對形式)；

(v) 鏈 A 包含 D221E、P228E 及 L368E 突變，且鏈 B 包含 D221R、P228R 及 K409R 突變(電荷對形式)；

(vi) 鏈 A 包含 S364H 及 F405A 突變，且鏈 B 包含 Y349T 及 T394F 突變(HA-TF 形式)；或

(vii) 鏈 A 包含 IgG/A 嵌合體，且鏈 B 亦包含 IgG/A 嵌合體(SEEDbody 形式)。

【0343】　在一些態樣中，雙特異性抗體係藉由將輕鏈或重鏈之胺基或羧基末端與另外抗原結合單元附接而工程改造成具有雙特異性的單特異性抗體。該等另外抗原結合單元之替代選擇包括單結構域抗體(未配對 VL 或 VH)、配對之抗體可變結構域(例如 Fv 或 scFv)或經工程改造之蛋白質支架。在一些態樣中，本發明之雙特意箱體包含雙特異性抗體片段。此項技術中已知缺乏雙特異性抗體恆定結構域中之一些或全部的多種雙特異性片段形式。在一些態樣中，本發明之雙特異性分子係雙特異性融合蛋白，例如 ImmTAC (連接至親和力成熟之受體的 scFv)。在其他態樣中，該雙特異性分子係雙特異性抗體偶聯物。

【0344】　*雙特異性分子*：參見以上「*抗原結合分子*」/「*結合分子*」之定義。

【0345】　*嵌合抗體*：術語「嵌合抗體」及其語法變化形式係指免疫球蛋白分子之胺基酸序列來源於兩個或多於兩個物種之抗體。典型地，輕鏈及重鏈之可變區對應於來源於一個哺乳動物物種(例如小鼠、大鼠、兔等)的具有所需特異性及/或親和力，及/或能力之抗體可變區，而恆定區與來源於另一物種(通常為人類)之抗體中之序列同源以避免在該物種中引起免疫反應。

【0346】 *互補決定區*：術語「互補決定區」或「CDR」係指重(H)鏈或輕(L)鏈之可變區含有能夠特異性結合至抗原靶之胺基酸序列。該等 CDR 區引起抗體對特定抗原決定結構之基礎特異性。此等區域亦稱為「高變區」。參見以上「抗體」之定義。

【0347】 *保守胺基酸取代*：「保守胺基酸取代」係胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基置換的取代。具有類似側鏈之胺基酸殘基家族已在此項技術中有定義，包括鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸或組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸或麩胺酸)、不帶電荷極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸或半胱胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸或色胺酸)、β-分支側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸或組胺酸)。因此，若多肽中之胺基酸經來自相同側鏈家族之另一胺基酸置換，則認為該胺基酸取代係保守取代。在另一態樣中，可將一連串胺基酸用側鏈家族成員之順序及/或組成不同的結構上相似之胺基酸串保守地置換。

【0348】 非保守胺基酸取代包括以下取代，其中(i)具有帶正電側鏈之殘基(例如 Arg、His 或 Lys)取代帶負電殘基(例如 Glu 或 Asp)或經帶負電殘基取代；(ii)親水性殘基(例如 Ser 或 Thr)取代疏水性殘基(例如 Ala、Leu、Ile、Phe 或 Val)或經疏水性殘基取代；(iii)半胱胺酸或脯胺酸取代任何其他殘基，或經任何其他殘基取代；或(iv)具有大體積疏水性或芳族側鏈之殘基(例如 Val、His、Ile 或 Trp)取代具有較小側鏈(例如 Ala 或 Ser)或無側鏈(例如 Gly)之殘基，或經該殘基取代。

【0349】 普通技藝人士亦可容易地鑑別其他胺基酸取代。舉例而言，對於胺基酸丙胺酸，可由 D-丙胺酸、甘胺酸、β-丙胺酸、L-半胱胺酸及 D-半胱胺酸中之任一種進行取代。對於離胺酸，置換可為 D-離胺酸、精胺酸、D-精胺酸、高

精胺酸、甲硫胺酸、D-甲硫胺酸、鳥胺酸或 D-鳥胺酸中之任一種。一般而言，預期可誘導經分離之多肽之特性改變的功能重要區中之取代係以下取代，其中(i)極性殘基，例如絲胺酸或蘇胺酸，取代疏水性殘基，例如白胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸或丙胺酸(或經疏水性殘基取代)；(ii)半胱胺酸殘基取代任何其他殘基(或經任何其他殘基取代)；(iii)具有帶正電側鏈之殘基，例如離胺酸、精胺酸或組胺酸，取代具有帶負電側鏈之殘基，例如麩胺酸或天冬胺酸(或經具有帶負電側鏈之殘基取代)；或(iv)具有大體積側鏈之殘基，例如苯丙胺酸，取代不具有此類側鏈之殘基，例如甘胺酸(或經不具有此類側鏈之殘基取代)。前述非保守性取代之一可改變蛋白質之功能特性的可能性亦與針對蛋白質功能重要區之取代位置相關：一些非保守取代因此可能對生物特性具有極少或不具有影響。

【0350】　*保守*：如本文所使用，術語「保守」係指聚核苷酸序列或多肽序列之核苷酸或胺基酸殘基分別係在所比較之兩個或多於兩個序列之相同位置未發生改變的該等核苷酸或胺基酸殘基。相對保守的核苷酸或胺基酸係在相關序列間之保守性比在該等序列別處出現之核苷酸或胺基酸高的該等核苷酸或胺基酸。

【0351】　在一些實施例中，若兩個或多於兩個序列彼此 100%一致，則認為該等序列「完全保守」或「一致」。在一些實施例中，若兩個或多於兩個序列彼此至少 70%一致、至少 80%一致、至少 90%一致或至少 95%一致，則認為該等序列「高度保守」。在一些實施例中，若兩個或多於兩個序列彼此約 70%一致、約 80%一致、約 90%一致、約 95%、約 98%或約 99%一致，則認為該等序列「高度保守」。在一些實施例中，若兩個或多於兩個序列彼此至少 30%一致、至少 40%一致、至少 50%一致、至少 60%一致、至少 70%一致、至少 80%一致、至少 90%一致或至少 95%一致，則認為該等序列「保守」。在一些實施例中，若兩個或多於兩個序列彼此約 30%一致、約 40%一致、約 50%一致、約 60%一致、

約 70%一致、約 80%一致、約 90%一致、約 95%一致、約 98%一致或約 99%一致，則認為該等序列「保守」。序列保守性可適用於聚核苷酸或多肽之整個長度或可適用於其一部分、一個區域或一個特徵。

【0352】 *交叉競爭*：如本文關於結合分子(例如抗體)所使用之術語「競爭」或「交叉競爭」意謂，第一結合分子，例如第一抗體或其抗原結合部分，以與第二結合分子，例如第二抗體或其抗原結合部分足夠類似之方式結合至抗原決定基，由此在第二結合分子存在下，該第一結合分子與其同源抗原決定基之結合結果相較於在無第二結合分子存在下該第一結合分子之結合明顯減少。第二結合分子與其抗原決定基之結合在第一結合分子存在下亦明顯減少的替代情況可以但未必為此情形。亦即，第一結合分子可以抑制第二結合分子與其抗原決定基之結合，而不存在第二分子抑制第一結合分子與其相應抗原決定基之結合。然而，在每一結合分子明顯抑制另一結合分子與其同源抗原決定基結合的情況下，無論達到相同程度、較高程度抑或較低程度，均認為該等結合分子彼此「交叉競爭」結合其相應抗原決定基。本發明涵蓋競爭結合分子及交叉競爭結合分子。

【0353】 若結合分子，例如抗體交叉競爭以致僅一種抗體在給定時間點可結合至抗原決定基，亦即，一個結合分子阻止另一結合分子之結合或調節作用，則認為該等結合分子「結合至相同抗原決定基」或「包含相同結合位點」或具有「基本上相同之結合」特徵。

【0354】 競爭在本文中意謂如藉由競爭 ELISA 分析或藉由 ForteBio 分析(例如，如實例部分中所描述)所測定的高出至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%或約 100%之相對抑制作用。設定較高的相對抑制臨限值作為在特定

情形中適合競爭水準之標準可為合乎需要的。因此，可設定競爭性結合之標準，其中偵測到至少約 40%，或至少約 45%，或至少約 50%，或至少約 55%，或至少約 60%，或至少約 65%，或至少約 70%，或至少約 75%，或至少約 80%，或至少約 85%，或至少約 90%，或至少約 95%或甚至約 100%之相對抑制作用，則認為抗體具有足夠競爭性。

【0355】 *有效量：*如本文所使用，術語試劑，例如治療劑，諸如抗體之「有效量」係指以實現有益或所需結果，例如臨床結果的量，且因此「有效量」取決於其應用之環境。舉例而言，在投予治療劑治療出血之情況下，試劑之有效量係例如相較於在不投予該試劑情況下獲得的反應，足以減輕或減少出血發生之量。術語「有效量」可與「有效劑量」、「治療有效量」或「治療有效劑量」互換使用。

【0356】 *效應功能：*抗體之「效應功能」係結合補體蛋白之能力，該能力可以在稱為補體依賴性細胞毒性(CDC)之過程中幫助溶解靶抗原，例如細胞病原體。Fc 區之另一效應活性係結合至免疫細胞，或具有觸發其他免疫作用之能力的所謂效應細胞之表面上的 Fc 受體(例如 FcγR)。可以例如藉由使用不含 Fc 區之抗體片段(諸如 Fab、F(ab')2 或單鏈 Fv (scFv))；藉由移除連接至 Fc 區中特定殘基之糖(去糖基化抗體)；或藉由採用來自 IgG4 抗體之 Fc 區(「無效應物 IgG4 Fc」)代替 IgG1 之 Fc 區，來避免抗體之效應功能。眾所周知，IgG4 抗體係以補體活化程度以及抗體依賴性細胞之細胞毒性比 IgG1 低為特徵。

【0357】 *經工程改造之抗體：*如本文所使用，當本發明之實施例經設計成具有與起始點、野生型或天然分子不同之特徵或特性(無論是結構抑或化學方面)時，其為「經工程改造的」。就這一點而言，「經工程改造之抗體」係例如已進行取代/突變以改良親和力、血漿半衰期等的抗體，該抗體之形式已經修飾(例如藉由產生 scFv 或雙特異性抗體)，或該抗體已經歷親和力成熟。

【0358】 *抗原決定基：*如本文所使用，術語「抗原決定基」係指能夠結合至結合分子，例如抗體的抗原蛋白決定子(例如 FIXa 或 FXz 之胺基酸子序列)。抗原決定基通常由分子之化學活性表面基團(諸如胺基酸或糖側鏈)組成且通常具有特定三維結構特徵以及荷質比特徵。抗體或結合分子中識別抗原決定基之部分稱為抗原決定簇。蛋白質抗原之抗原決定基係基於其結構及與抗原決定簇之相互作用而分成兩類，即構象抗原決定基及線性抗原決定基。構象抗原決定基係由抗原胺基酸序列之不連續區段構成。該等抗原決定基係基於抗原之 3-D 表面特徵及形狀或三級結構而與抗原決定簇相互作用。相比之下，線性抗原決定基係基於其一級結構而與抗原決定簇相互作用。線性抗原決定基係由抗原之連續胺基酸序列形成。

【0359】 *表現載體*：「表現載體」係當引入適當宿主細胞中時可轉錄且轉譯成多肽的聚核苷酸。「表現系統」通常係指包含可用於得到所需表現產物之表現載體的適合宿主細胞。根據本發明之抗體(例如雙特異性抗體)較佳藉由重組方式產生。此類方法係現有技術狀態中廣泛所知的且包含在原核及真核細胞中進行蛋白質表現，隨後分離抗體多肽及通常純化至醫藥學上可接受之純度。

【0360】 *生殖系序列：*如本文所使用，術語「生殖系序列」係指未重排之免疫球蛋白 DNA 序列的序列。任何適合的未重排免疫球蛋白來源均可使用。術語「生殖系」係指在抗體暴露於抗原之前的 V、D 及 J 微型基因(分鐘 igene)之序列。重排之「V 區」描述由 V、D 及 J(對於重鏈)或 V 與 J 微型基因(對於輕鏈)之間之重排事件產生的遺傳元件。「抗體 V 區」係指由 V、D 及 J 元件編碼之多肽區。抗體 V 區係由重排之 V、D 及 J 微型基因編碼。術語「V(D)J 重組」係指使 V、D 或 J 微型基因與另一 V、D 或 J 微型基因重組的任何方法。V 區可為全長抗體之一部分、Fab、scFv 或抗體之任何其他衍生物(參見以下抗體之定義)。「生殖系 V 區」係指在顯著突變誘發事件之前重排 V、D 及 J 微型基因之序列。生殖系

V 區可以在 V-D、D-J 或 V-J 微型基因之接合處具有隨機插入或缺失。非生殖系 V 區(或「成熟」V 區)將與微型基因之生殖系序列相差通常超過 5 個殘基(不包括接合處缺失或插入)。

【0361】 *同源性*：如本文所使用，術語「同源性」係指聚合分子之間，例如核酸分子(例如 DNA 分子及/或 RNA 分子)之間及/或多肽分子之間的總體相關性。一般而言，術語「同源性」暗示兩個分子之間之進化關係。因此，同源的兩個分子將具有共同的進化祖先。在本發明之上下文中，術語同源性涵蓋一致性及相似性。

【0362】 在一些實施例中，若聚合分子中至少 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%之單體一致(完全相同之單體)或類似(保守取代)，則認為該等分子彼此「同源」。術語「同源」必要地指至少兩個序列(聚核苷酸或多肽序列)之間之比較。

【0363】 *人類抗體*：術語「人類抗體」意謂人類產生之抗體，或使用此項技術中已知之任何技術(例如在培養細胞中重組表現，或在轉殖基因動物中表現)製備的具有對應於人類產生之抗體之胺基酸序列的抗體。因此，術語人類抗體亦涵蓋具有對應於最初由人類產生之抗體之胺基酸序列(或其經工程改造之變異體或衍生物)但在非人類系統中表現(例如由化學合成產生；在微生物、哺乳動物或昆蟲細胞中重組表現；或在動物受試者中表現)的抗體。因此，由人類受試者或由人類細胞(例如表現重組抗體或其片段的融合瘤或細胞株)獲得且隨後在動物，例如小鼠中表現的抗體被視為人類抗體。人類抗體之該定義包括完整或全長抗體、其片段，及/或包含至少一個人類重鏈及/或輕鏈多肽的抗體，例如包含鼠類輕鏈及人類重鏈多肽之抗體。

【0364】 *人類化抗體*：術語「人類化抗體」係指經工程改造成含有最小非人類(例如鼠類)序列的來源於非人類(例如鼠類)免疫球蛋白之抗體。典型地，人類

化抗體係來自 CDR 之殘基經來自具有所需特異性、親和力及能力之非人類物種(例如小鼠、大鼠、兔或倉鼠)之 CDR 的殘基置換的人類免疫球蛋白(Jones 等人, 1986, Nature, 321:522-525；Riechmann 等人, 1988, Nature, 332:323-327；Verhoeyen 等人, 1988, Science, 239:1534-1536)。在一些情況下，人類免疫球蛋白之 FW 殘基經來自具有所需特異性及/或親和力及/或能力之非人類物種之抗體中的相應殘基置換。

【0365】 人類化抗體可進一步藉由取代 FW 區中及/或經置換非人類殘基內之其他殘基進行修飾以精製並優化抗體特異性、親和力及/或能力。一般而言，人類化抗體將包含至少一個，且典型地兩個或三個可變結構域之基本上全部，該等結構域含有所有或基本上所有的與非人類免疫球蛋白對應之 CDR 區，而所有或基本上所有的 FW 區係人類免疫球蛋白共同序列的 FW 區。人類化抗體亦可包含免疫球蛋白恆定區或結構域(Fc)之至少一部分，典型地為人類免疫球蛋白恆定區或結構域之至少一部分。用於產生人類化抗體之方法的實例描述於美國專利第 5,225,539 號或第 5,639,641 號中。

【0366】 *一致性*：如本文所使用，術語「一致性」係指聚合分子之間，例如多肽分子或聚核苷酸分子(例如 DNA 分子及/或 RNA 分子)之間的總體單體保守性。在無任何其他限定詞情況下，術語「一致」，例如蛋白質 A 與蛋白質 B 一致，表明序列 100%一致(100%序列一致性)。兩個序列描述為例如「70%一致」相當於描述其具有例如「70%序列一致性」。

【0367】 兩個聚核苷酸序列之一致性百分比的計算例如可以藉由對準該兩個序列以實現最佳比較目的進行(例如為了最佳對準，可以在第一及第二核酸序列之一或兩個中引入空位，且出於比較目的，可以忽略不一致的序列)。在某些實施例中，出於比較目的對準的序列之長度係參考序列長度之至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%或 100%。

接著，比較在相應核苷酸位置處之核苷酸。當佔據第一序列中某一位置的核苷酸與第二序列中的相應位置相同時，則該等分子在該位置處一致。兩個序列間的一致性百分比隨該等序列所共有的一致位置之數量而變化，需考慮出於最佳對準兩個序列而需要引入的空位之數量及各空位之長度。序列比較及兩個序列間一致性百分比之測定可使用數學算法實現。當比較 DNA 及 RNA 時，胸腺嘧啶(T)與尿嘧啶(U)可以視為相同的。

【0368】　適合軟體程式可自各種來源獲得，且用於比對蛋白質及核苷酸序列。一種適於測定序列一致性百分比之程式為 bl2seq，其為可自美國政府之國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)BLAST 網站(blast.ncbi.nlm.nih.gov)獲得之 BLAST 程式套件之一部分。Bl2seq 使用 BLASTN 或 BLASTP 算法進行兩個序列之間的比較。BLASTN 用於比較核酸序列，而 BLASTP 用於比較胺基酸序列。其他適合程式為例如 Needle、Stretcher、Water 或 Matcher，其為生物資訊程式之 EMBOSS 套件之部分，且亦可獲自歐洲生物資訊研究所(European Bioinformatics Institute，EBI)之 www.ebi.ac.uk/Tools/psa。

【0369】　序列比對可使用此項技術中已知之方法，諸如 MAFFT、Clustal (ClustalW、Clustal X 或 Clustal Omega)、MUSCLE 等進行。

【0370】　與聚核苷酸或多肽參考序列比對的單個聚核苷酸或多肽靶序列內之不同區域可各自具有其自身的序列一致性百分比。應注意，序列一致性百分比值係捨入至最接近的十分位。舉例而言，80.11、80.12、80.13 及 80.14 向下捨入至 80.1，而 80.15、80.16、80.17、80.18 及 80.19 向上捨入至 80.2。亦應注意，長度值將始終為整數。

【0371】　在某些態樣中，第一胺基酸序列(或核酸序列)與第二胺基酸序列(或核酸序列)之一致性百分比(%ID)係以%ID = 100 × (Y/Z)計算，其中 Y 係在第一與第二序列比對(如藉由目測檢查或特定序列比對程式比對)中評為一致匹配的胺

基酸殘基(或核鹼基)之數量且 Z 係第二序列中之殘基總數。若第一序列之長度比第二序列長，則第一序列與第二序列之一致性百分比將高於第二序列與第一序列之一致性百分比。

【0372】　熟習此項技術者將理解，產生用於計算序列一致性百分比的序列比對不限於僅僅由原始序列資料驅動之二元序列-序列比較。亦應理解，序列比對可藉由整合序列資料與異質來源之資料產生，該等異質來源之資料諸如結構資料(例如結晶蛋白結構)、功能資料(例如突變位置)或譜系學資料。整合異質資料以產生多重序列比對的適合程式為 T-Coffee，其獲自 www.tcoffee.org 且可替代地獲自例如 EBI。亦應瞭解，用於計算序列一致性百分比之最終比對可自動或手動策劃。

【0373】　*免疫偶聯物：*如本文所使用，術語「免疫偶聯物」係指包含結合分子(例如抗 FIXa、抗 FXz 或雙特異性抗 FIXa/抗 FXz)及以化學方式偶聯至該結合分子之一或多個部分，例如治療部分或診斷部分的複合物。一般而言，免疫偶聯物係由以下通式定義：A-(L-M)n，其中 A 係結合分子(例如抗體)，L 係可選連接子，且 M 係異源部分，其可例如為治療劑、可偵測標記等，且 n 為整數。免疫偶聯物亦可藉由顛倒次序之該通式定義。在一些態樣中，免疫偶聯物係「抗體-藥物偶聯物」(「ADC」)。在本發明之上下文中，術語「免疫偶聯物」不限於化學或酶偶聯物分子。如本發明中所使用，術語「免疫偶聯物」亦包括基因融合物。

【0374】　*經分離之*：如本文所使用，術語「經分離之」係指已與其所締合之至少一些組分(無論在自然界抑或在實驗環境中)分離的物質或實體(例如多肽、抗體、聚核苷酸、載體、細胞或呈自然界中未發現之形式的組成物)。經分離之物質(例如核苷酸序列或蛋白質序列)可關於與其締合之物質而具有不同純度。

【0375】　經分離之物質及/或實體可與至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、

至少 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少 95%或更高百分比的最初其所締合之其他組分分離。

【0376】 在一些實施例中，經分離之試劑係約 80%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%或超過約 99%純。

【0377】 如本文所使用，若一種物質基本上不含其他組分，則其為「純」的。術語「大體上分離」意謂化合物大體上自形成或偵測其之環境分離。部分分離可包括例如富含本發明化合物之組成物。大體上分離可包括以重量計含有至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%或至少約 99%之本發明化合物或其鹽的組成物。

【0378】 「經分離之」本文所揭示之聚核苷酸(例如抗體)、載體、多肽、細胞或任何組成物係呈自然界中未發現之形式的聚核苷酸(例如抗體)、載體、多肽、細胞或組成物。經分離之聚核苷酸、載體、多肽或組成物包括純化至使其不再呈其在自然界中所發現之形式的程度之聚核苷酸、載體、多肽或組成物。在一些態樣中，經分離之聚核苷酸、載體、多肽或組成物係大體上純的。

【0379】 *模擬*FVIIIa *活性*：本文所揭示之結合分子「模擬 FVIIIa 活性」之能力，亦即，模擬活化因子 VIII 之活性的能力，可根據此項技術中已知之不同方法量測。一種此類方法係如本說明書實例部分中所描述之發色檢定。在一個態樣中，若觀察到的 FXa 受質裂解速率比在不添加結合分子(例如雙特異性抗體)情況下之平均基礎速率高至少三個標準偏差，則認為本文所揭示之結合分子(例

如雙特異性抗體)「模擬 FVIIIa 活性」。另一例示性方法係活化部分凝血活酶時間(aPTT)檢定。術語‘活化部分凝血活酶時間(APTT)’得自該測試之最初形式(1953 年創造),其中僅控制該測試之磷脂濃度(與磷脂和表面活化物濃度相對)且名稱‘部分凝血活酶’係在磷脂製備時應用,其加速凝血但不校正血友病血漿延長之凝血時間。術語‘部分’基本上意謂磷脂存在但非組織因子。aPTT 又稱為:高嶺土-腦磷脂凝固時間(KCCT)或高嶺土部分凝血活酶時間(Partial Thromboplastin Time with Kaolin,PTTK)。其他有用方法包括一期(OS)凝血檢定,該檢定改編自上述傳統 aPTT 檢定。一期凝血檢定使用缺乏 FVIII 之血漿及稀釋之測試樣品,且可定量 FVIII 活性。參見實例 4。相比之下,aPTT 檢定使用樣品血漿及 aPTT 試劑及鈣且報告凝血時間。

【0380】 *單株抗體*:「單株抗體」係指單一抗原決定子或抗原決定基之高度特異性識別及結合所涉及的同質抗體群。這與典型地包括針對不同抗原決定子之不同抗體的多株抗體相對。術語「單株抗體」涵蓋完整及全長單株抗體以及抗體片段(諸如 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv)、單鏈可變片段(scFv)、包含抗體部分之融合蛋白,以及包含抗原識別位點之任何其他經修飾免疫球蛋白分子。此外,「單株抗體」係指以多種方式,包括但不限於,藉由融合瘤、噬菌體選擇、重組表現及轉殖基因動物(例如在轉殖基因小鼠中表現人類抗體)製備之該等抗體。

【0381】 *突變*:在本發明之內容中,認為術語「突變」與以上所定義之「胺基酸取代」(有時簡稱為「取代」)係可互換的。在一些態樣中,術語突變係指編碼抗體生殖系基因之核酸中藉由化學、酶或任何其他方式進行的任何核苷酸之缺失、插入或取代,由此使所得多肽之胺基酸序列中的一或多個胺基酸殘基改變。在一些態樣中,本文所揭示之核酸序列中之突變引起胺基酸取代。在其他態樣中,本文所揭示之核酸序列中之密碼子突變不引起胺基酸取代,其中所得

密碼子係同義密碼子。因此，在一些態樣中，本文所揭示之核酸序列可藉由引入一或多個同義密碼子改變進行密碼子優化。此類密碼子優化可例如(i)提高重組蛋白質表現中之蛋白質產率；或(ii)改善編碼本文所揭示之結合分子的 mRNA 或 DNA 的穩定性、半衰期或其他所需特性，其中將該 mRNA 或 DNA 投予有需要之受試者。

【0382】 *患者：*如本文所使用，「患者」係指可能尋求或有治療需求、需要治療、正接受治療、將接受治療之受試者，或正由經過訓練之專業人員針對特定疾病或病況進行護理之受試者。

【0383】 *醫藥組成物*：術語「醫藥組成物」係指呈允許活性成分(例如本文所揭示之結合分子，諸如抗體)之生物活性有效之形式且不含對將投予組成物之受試者產生不可接受之毒性之其他組分的製劑。此類組成物可為無菌的。

【0384】 *醫藥學上可接受*：片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範圍內、適於與人類及動物組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理的效益/風險比相符的化合物、材料、組成物及/或劑型。一般而言，聯邦或州政府之管理機構批准(或美國藥典或其他普遍公認之藥典中所列)用於動物且更特定言之，用於人類表明該等化合物、材料、組成物及/或劑型係醫藥學上可接受的。普遍認為安全用於治療目的的化合物、材料、組成物及/或劑型係「治療可接受的」。普遍認為安全用於診斷目的的化合物、材料、組成物及/或劑型係「診斷可接受的」。

【0385】 *醫藥學上可接受之賦形劑：*如本文所使用，片語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指除本文所述之化合物外的任何成分(例如能夠懸浮或溶解活性化合物之媒劑)且其具有對患者大體上無毒且不會使患者發炎之特性。賦形劑可包括例如：抗黏劑、抗氧化劑、黏合劑、包覆劑、壓縮助劑、崩解劑、染料(著色劑)、緩和劑、乳化劑、填充劑(稀釋劑)、成膜劑或包覆劑、調味劑、香料、助

流劑(流動增強劑)、潤滑劑、防腐劑、印刷墨水、吸附劑、懸浮劑或分散劑、甜味劑以及水合用水。例示性賦形劑包括但不限於：丁基化羥基甲苯(BHT)、碳酸鈣、磷酸二鈣、硬脂酸鈣、交聯羧甲基纖維素、交聯聚乙烯吡咯啶酮、檸檬酸、交聯聚維酮(crospovidone)、半胱胺酸、乙基纖維素、明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、麥芽糖醇、甘露糖醇、甲硫胺酸、甲基纖維素、對羥基苯甲酸甲酯、微晶纖維素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚維酮、預膠凝澱粉、對羥基苯甲酸丙酯、視黃醇棕櫚酸酯、蟲膠、二氧化矽、羧甲基纖維素鈉、檸檬酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、山梨糖醇、澱粉(玉米)、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化鈦、維生素 A、維生素 E、維生素 C 及木糖醇。

【0386】　普遍認為安全用於治療目的的賦形劑係「治療可接受之賦形劑」。普遍認為安全用於診斷目的的賦形劑係「診斷可接受之賦形劑」。

【0387】　*醫藥學上可接受之鹽*：本發明亦包括本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽。如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由將現有酸或鹼部分轉化其鹽形式(例如藉由使游離鹼性基團與適合有機酸反應)來改變母體化合物。醫藥學上可接受之鹽的實例包括但不限於，鹼性殘基，諸如胺之無機或有機酸鹽；酸性殘基，諸如羧酸之鹼金屬或有機鹽；及類似鹽。代表性酸加成鹽包括但不限於，乙酸鹽、乙酸、己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯磺酸、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫溴化物、鹽酸鹽、氫碘化物、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖醛酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸

鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及類似鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括但不限於，鈉、鋰、鉀、鈣、鎂鹽及類似鹽；以及無毒銨、四級銨及胺陽離子，包括但不限於，銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺及類似胺。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒無機或有機酸形成的母體化合物之習知無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可由含有鹼性或酸性部分之母體化合物藉由習知化學方法合成。一般而言，此類鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼性時與化學計算量之量的適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中，或在該兩者之混合物中反應來製備；一般使用非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。適合鹽之清單見於 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第 1418 頁, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl 及 C.G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008；以及 Berge 等人, Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977)，其各自以全文引用之方式併入本文中。

【0388】 *醫藥學上可接受之溶劑合物*：如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之溶劑合物」意謂在晶格中併入適合溶劑分子的本發明之化合物。適合溶劑係在所投予之劑量下為生理學上可耐受的。舉例而言，可藉由自包括有機溶劑、水或其混合物之溶液結晶、再結晶或沈澱來製備溶劑合物。適合溶劑之實例係乙醇、水(例如單水合物、二水合物及三水合物)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)、二甲亞碸(DMSO)、N,N'-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N'-二甲基乙醯胺(DMAC)、1,3-二甲基-2-咪唑啶酮(DMEU)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2-(1H)-嘧啶酮(DMPU)、乙腈(ACN)、丙二醇、乙酸乙酯、苯甲醇、2-吡咯啶酮、苯甲酸苯甲酯及類似溶劑。當水作為溶劑時，溶劑合物稱為「水合物」。

【0389】 *藥物動力學*：如本文所使用，「藥物動力學」係指分子或化合物之

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-921 VH-CDR2

<400> 1489

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1490
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-922 VH-CDR2

<400> 1490

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1491
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-923 VH-CDR2

<400> 1491

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1492

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-924 VH-CDR2

<400> 1492

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1493
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-926 VH-CDR2

<400> 1493

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1494
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-927 VH-CDR2

<400> 1494

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1495
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-928 VH-CDR2

<400> 1495

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1496
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-929 VH-CDR2

<400> 1496

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1497
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-930 VH-CDR2

<400> 1497

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1498
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-931 VH-CDR2

<400> 1498

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1499
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-932 VH-CDR2

<400> 1499

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1500
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-933 VH-CDR2

<400> 1500

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1501
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-934 VH-CDR2

<400> 1501

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1502
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-935 VH-CDR2

<400> 1502

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1503
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-936 VH-CDR2

<400> 1503

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1504
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-937 VH-CDR2

<400> 1504

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1505
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1288 VH-CDR2

<400> 1505

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1506
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1289 VH-CDR2

<400> 1506

Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1507
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1290 VH-CDR2

<400> 1507

Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1508
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1291 VH-CDR2

<400> 1508

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1509
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1292 VH-CDR2

<400> 1509

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1510
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1293 VH-CDR2

<400> 1510

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1511
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1294 VH-CDR2

<400> 1511

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1512
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1295 VH-CDR2

<400> 1512

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1513
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1296 VH-CDR2

<400> 1513

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1514
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1297 VH-CDR2

<400> 1514

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1515
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1298 VH-CDR2

<400> 1515

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1516
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1299 VH-CDR2

<400> 1516

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1517
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1300 VH-CDR2

<400> 1517

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1518
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1301 VH-CDR2

<400> 1518

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

一或多種特性，因為其涉及決定投予活生物體之物質的命運。藥物動力學分為若干區域，包括吸收、分配、代謝及排泄之程度及速率。此通常稱為 ADME，其中：(A)吸收(Absorption)係物質進入血液循環之過程；(D)分配(Distribution)係物質在整個體液及組織中分散或散佈；(M)代謝(Metabolism)(或生物轉化)係母體化合物成為產物代謝物之不可逆轉化；及(E)排泄(Excretion)(或去除)係指物質自身體去除。在極少情況下，一些藥物不可逆積累於身體組織中。

【0390】 *聚核苷酸：*如本文所使用，術語「聚核苷酸」係指由任何長度之核苷酸，包括核糖核苷酸、脫氧核糖核苷酸、其類似物或其混合物構成之聚合物。此術語係指分子之一級結構。因此，該術語包括三股、雙股及單股脫氧核糖核酸(「DNA」)以及三股、雙股及單股核糖核酸(「RNA」)。其亦包括例如藉由烷基化及/或戴帽修飾，及聚核苷酸之未修飾形式。更特定言之，術語「聚核苷酸」包括聚脫氧核糖核苷酸(含有 2-脫氧-D-核糖)、聚核糖核苷酸(含有 D-核糖)，包括 tRNA、rRNA、hRNA、siRNA 及 mRNA(無論是剪接抑或未剪接的)、呈嘌呤或嘧啶鹼基之 N-或 C－糖苷的任何其他類型之聚核苷酸，以及含有非核苷酸主鏈之其他聚合物，例如聚醯胺(例如肽核酸「PNA」)及聚嗎啉基聚合物，及其他合成序列特異性核酸聚合物，只要該等聚合物含有的核鹼基呈如在 DNA 及 RNA 中所見的允許鹼基配對及鹼基堆疊之構型即可。在特定態樣中，聚核苷酸包含 mRNA。在其他態樣中，mRNA 係合成 mRNA。在一些態樣中，合成 mRNA 包含至少一個非天然核鹼基。在一些態樣中，某一類別之所有核鹼基均經非天然核鹼基置換(例如本文所揭示之聚核苷酸中的所有尿苷可經非天然核鹼基，例如 5-甲氧基尿苷置換)。在一些態樣中，聚核苷酸(例如合成 RNA 或合成 DNA)僅包含天然核鹼基，亦即，在合成 DNA 情況下的 A、C、T 及 U；或在合成 RNA 情況下之 A、C、T 及 U。

【0391】 熟習此項技術者應理解，本文所揭示之密碼子譜中的 T 鹼基係存在

Gly

<210> 1519
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1302 VH-CDR2

<400> 1519

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

Gly

<210> 1520
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1303 VH-CDR2

<400> 1520

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1521
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1304 VH-CDR2

<400> 1521

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1522
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1305 VH-CDR2

<400> 1522

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1523
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1306 VH-CDR2

<400> 1523

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1524
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1307 VH-CDR2

<400> 1524

Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1525

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1308 VH-CDR2

<400> 1525

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1526
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1309 VH-CDR2

<400> 1526

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1527
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1310 VH-CDR2

<400> 1527

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1528
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1311 VH-CDR2

<400> 1528

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1529
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1312 VH-CDR2

<400> 1529

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1530
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1313 VH-CDR2

<400> 1530

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1531
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1314 VH-CDR2

<400> 1531

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1532
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1315 VH-CDR2

<400> 1532

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1533
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1316 VH-CDR2

<400> 1533

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1534
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1317 VH-CDR2

<400> 1534

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1535
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1318 VH-CDR2

<400> 1535

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1536
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1319 VH-CDR2

<400> 1536

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1537
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1322 VH-CDR2

<400> 1537

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1538
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1323 VH-CDR2

<400> 1538

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1539
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1324 VH-CDR2

<400> 1539

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1540
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1325 VH-CDR2

<400> 1540

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1541
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1326 VH-CDR2

<400> 1541

Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1542
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1327 VH-CDR2

<400> 1542

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1543
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1328 VH-CDR2

<400> 1543

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1544
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1329 VH-CDR2

<400> 1544

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1545
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1330 VH-CDR2

<400> 1545

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1546
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1331 VH-CDR2

<400> 1546

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1547
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1332 VH-CDR2

<400> 1547

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1548
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1333 VH-CDR2

<400> 1548

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

於 DNA 中，而 T 鹼基在相應 RNA 中將經 U 鹼基置換。舉例而言，本文所揭示的呈 DNA 形式之密碼子-核苷酸序列，例如載體或活體外轉譯(IVT)模板，將具有其 T 鹼基轉錄成其相應轉錄 mRNA 中之 U 鹼基。就這一點而言，認為密碼子優化之 DNA 序列(包含 T)及其相應 RNA 序列(包含 U)係本發明之密碼子優化的核苷酸序列。熟習此項技術者亦應瞭解，可藉由用非天然鹼基置換一或多個鹼基產生等效密碼子譜。因此，例如 TTC 密碼子(DNA 譜)將對應於 UUC 密碼子(RNA 譜)，UUC 密碼子又將對應於ΨΨC 密碼子(RNA 譜，其中 U 經假尿苷置換)。

【0392】　標準 A-T 及 G-C 鹼基對在允許胸苷之 N3-H 及 C4-氧基分別與腺苷之 N1 及 C6-$NH_2$ 之間以及胞苷之 C2-氧基、N3 及 C4-$NH_2$ 分別與鳥苷之 C2-$NH_2$、N′-H 及 C6-氧基之間形成氫鍵的條件下形成。因此，例如，鳥苷(2-胺基-6-氧基-9-β-D-呋喃核糖基-嘌呤)可經修飾以形成異鳥苷(2-氧基-6-胺基-9-β-D-呋喃核糖基-嘌呤)。此類修飾使核苷鹼基不再與胞嘧啶有效形成標準鹼基配對。不過，修飾胞嘧啶(1-β-D-呋喃核糖基-2-氧基-4-胺基-嘧啶)形成異胞嘧啶(1-β-D-呋喃核糖基-2-胺基-4-氧基-嘧啶)使得經修飾核苷酸不能與鳥苷有效鹼基配對，而是與異鳥苷形成鹼基配對(頒予 Collins 等人之美國專利第 5,681,702 號)。異胞嘧啶可得自 Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)；異胞苷可藉由 Switzer 等人(1993) Biochemistry 32:10489-10496 及其中引用之參考文獻所描述之方法製備；2'-脫氧-5-甲基-異胞苷可藉由 Tor 等人(1993) J. Am. Chem. Soc. 115:4461-4467 及其中引用之參考文獻所描述之方法製備；且異鳥嘌呤核苷酸可使用 Switzer 等人, 1993, 同上文及 Mantsch 等人 (1993) Biochem. 14:5593-5601 所描述之方法，或藉由頒予 Collins 等人之美國專利第 5,780,610 號中所描述之方法製備。其他非天然鹼基對可藉由 Piccirilli 等人(1990) Nature 343:33-37 中關於合成 2,6-二胺基嘧啶及其補體(1-甲基吡唑并[4,3]嘧啶-5,7-(4H,6H)-二酮)所描述之方法合成。已知其他形成獨特鹼基對的此類經修飾核苷酸單元，諸如 Leach 等人(1992)

<210> 1549
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1334 VH-CDR2

<400> 1549

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1550
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-891 VH-CDR3

<400> 1550

Ala Arg Ala Ser Ile Tyr Arg Gly Leu Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1551
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-892 VH-CDR3

<400> 1551

Ala Arg Gly Leu Gly Arg Arg Thr Pro Thr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1552
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-893 VH-CDR3

<400> 1552

Ala Arg Asp Pro Gly Arg Arg Gln Tyr Ser Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1553
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-895 VH-CDR3

<400> 1553

Ala Arg Gly Gly Gly Tyr Lys Ser Arg Gly Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 1554
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-896 VH-CDR3

<400> 1554

Ala Arg Gly Leu Gly Gln Gln Arg Arg Gly Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1555
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-897 VH-CDR3

<400> 1555

Ala Arg Glu Gly Arg Thr Tyr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 1556

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-898 VH-CDR3

<400> 1556

Ala Arg Gly Asp Arg Met Leu Arg Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 1557
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-899 VH-CDR3

<400> 1557

Ala Arg Gly Pro Arg Thr Ser Ser Pro Leu Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 1558
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-900 VH-CDR3

<400> 1558

Ala Arg Ser Gly Gly Met Tyr Asp Arg Glu Leu Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1559
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-901 VH-CDR3

<400> 1559

Ala Arg Ser Arg Pro Arg Arg Pro Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1560
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-902 VH-CDR3

<400> 1560

Ala Arg Gly Gly Pro Arg Arg Ala Tyr Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1561
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-903 VH-CDR3

<400> 1561

Ala Arg Asp Leu Gly Tyr Thr Ala Gly Ala Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 1562
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-904 VH-CDR3

<400> 1562

Ala Arg Gly Ser Gly Arg Ser Gly Tyr His Tyr
1 5 10

<210> 1563
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-905 VH-CDR3

<400> 1563

Ala Lys Gly Gly Thr Tyr Leu Asp Thr
1 5

<210> 1564
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-906 VH-CDR3

<400> 1564

Ala Lys Ser Ser Arg His Phe Asp Tyr
1 5

<210> 1565
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-907 VH-CDR3

<400> 1565

Ala Arg Glu Ser Gly Met Ser Gly Ala Ala Tyr
1 5 10

<210> 1566
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-908 VH-CDR3

<400> 1566

Ala Lys Gly Pro Arg Gly Met Asp Val
1 5

<210> 1567
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-909 VH-CDR3

<400> 1567

Ala Lys Gly Lys His Arg Arg Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1568
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-910 VH-CDR3

<400> 1568

Ala Arg Gly Pro Leu Gln Arg Gln Val Arg Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 1569
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-911 VH-CDR3

<400> 1569

Ala Arg Gly Arg Gly Met Asp Val
1 5

<210> 1570
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-912 VH-CDR3

<400> 1570

Ala Lys Ser Gly Gly Arg Tyr Gly Tyr Asp Ile
1 5 10

<210> 1571
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-913 VH-CDR3

<400> 1571

Ala Arg Gly Gly Val Ser Arg Phe
1 5

<210> 1572
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-914 VH-CDR3

<400> 1572

Ala Arg Ala Pro Arg Tyr Arg Gly Thr Met Asp Val
1 5 10

<210> 1573
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-915 VH-CDR3

<400> 1573

Ala Arg Val Gly Gly Gly Tyr Ala Asn Pro
1 5 10

<210> 1574
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-916 VH-CDR3

<400> 1574

Ala Arg Gly Gly Arg Gln Lys Ala Thr Arg Arg Val Asp Val
1 5 10

<210> 1575
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-917 VH-CDR3

<400> 1575

Ala Arg Gly Arg Phe Arg Pro Arg Gly Arg Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 1576
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-918 VH-CDR3

<400> 1576

Ala Lys Ser Leu Gly Gly Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1577
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-919 VH-CDR3

<400> 1577

Ala Arg Gly Ala Asn Ile Ala Val Gly Arg Arg Tyr Ala Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1578
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-920 VH-CDR3

<400> 1578

Ala Arg Gly Ser Gly His Thr Thr Met Phe
1 5 10

<210> 1579
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-921 VH-CDR3

<400> 1579

Ala Lys Val Gly Asp Arg Gly Thr Arg Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 1580
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-922 VH-CDR3

<400> 1580

Ala Arg Arg Gly Arg Ile Ala Gly Met
1 5

<210> 1581
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-923 VH-CDR3

<400> 1581

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Leu Gln Arg Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1582
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-924 VH-CDR3

<400> 1582

Ala Lys Gly Lys Ser Ser Glu Arg Gly Leu Asn Pro
1 5 10

<210> 1583
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-926 VH-CDR3

<400> 1583

Ala Arg Asp Gly Arg Met Ala Arg Gly Ala Ser Pro Asp Tyr
1 5 10

<210> 1584
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-927 VH-CDR3

<400> 1584

Ala Arg Asp Ser Gly Arg Lys Arg Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 1585
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-928 VH-CDR3

<400> 1585

Ala Lys Gly Gly Thr Tyr Leu Asp Thr
1 5

<210> 1586
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

J.Am.Chem.Soc.114:3675-3683 及 Switzer 等人, 同上文中所描述之核苷酸單元。

【0393】 *多肽：*術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用以指任何長度之胺基酸聚合物。該聚合物可包含經修飾胺基酸。該等術語亦涵蓋天然修飾或藉由干預修飾之胺基酸聚合物；例如經二硫鍵形成、糖基化、脂化、乙醯化、磷酸化或任何其他操作或修飾，如與標記組分偶聯。在該定義中亦包括例如含有一或多種胺基酸類似物(包括例如，非天然胺基酸，諸如高半胱胺酸、鳥胺酸、對乙醯基苯丙胺酸、D-胺基酸及肌胺酸)以及此項技術中已知之其他修飾的多肽。

【0394】 如本文所使用，該術語係指任何大小、結構或功能之蛋白質、多肽及肽。多肽包括基因產物、天然存在之多肽、合成多肽、前述之同源物、直系同源物、旁系同源物、片段及其他等效物、變異體及類似物。多肽可為單一多肽或者可為多分子複合物，諸如二聚體、三聚體或四聚體。其亦可包含單鏈或多鏈多肽。最常見之二硫鍵聯見於多鏈多肽中。術語多肽亦可適用於胺基酸聚合物，其中一或多個胺基酸殘基係相應天然存在之胺基酸的人工化學類似物。在一些實施例中，「肽」的長度可小於或等於 50 個胺基酸，例如約 5、10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 個胺基酸長。

【0395】 *防止*：如本文所使用，術語「防止」係指部分或完全延遲疾病、病症及/或病狀之發作；部分或完全延遲特定疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀、特徵或臨床表現之發作；部分或完全延遲特定疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀、特徵或表現之發作；部分或完全延遲特定疾病、病症及/或病狀之進展；及/或降低發展與該疾病、病症及/或病狀有關之病變的風險。

【0396】 *預防*：如本文所使用，「預防的」係指用於防止疾病或病狀之發作，或者防止或延遲與出血發作(例如血友病)有關之症狀的治療或操作過程。

【0397】 *預防治療：*如本文所使用，「預防治療」係指維持健康狀況且防止

<223> BIIB-12-929 VH-CDR3

<400> 1586

Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1587
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-930 VH-CDR3

<400> 1587

Ala Arg Val Arg Gln Lys Ala Thr Leu Leu Phe Gln His
1 5 10

<210> 1588
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-931 VH-CDR3

<400> 1588

Ala Arg Asp Pro Val Gln Glu Tyr Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1589
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-932 VH-CDR3

<400> 1589

Ala Arg Leu Gly Tyr Arg Gly Ala Ser Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1590
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-933 VH-CDR3

<400> 1590

Ala Arg Leu Pro Arg Phe Thr Gly Thr Ala Tyr
1 5 10

<210> 1591
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-934 VH-CDR3

<400> 1591

Ala Arg Glu Ser Gly Gly His Ser Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1592
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-935 VH-CDR3

<400> 1592

Ala Arg Glu Leu Glu Tyr Gly His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1593
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-936 VH-CDR3

<400> 1593

Ala Lys Asp Gly Gly Trp Tyr Glu Ala Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1594
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-937 VH-CDR3

<400> 1594

Ala Arg Pro Thr Arg Met Leu Arg Ser Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1595
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1288 VH-CDR3

<400> 1595

Ala Arg Gly Gly Ala Asn Asp Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Trp Trp Tyr
1 5 10 15

Phe Asp Leu

<210> 1596
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1289 VH-CDR3

<400> 1596

Ala Arg Gly Pro Pro Arg Thr Tyr Ala Thr Gly Ser His Asn Trp Phe
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 1597
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1290 VH-CDR3

<400> 1597

Ala Arg Glu Gly Gly Arg Tyr Val Arg Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1598
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1291 VH-CDR3

<400> 1598

Ala Arg Ser Arg Arg Met Trp Val Gly Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 1599
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1292 VH-CDR3

<400> 1599

Ala Arg Asp Pro Gly Arg Arg Gln Ser Ser Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 1600
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1293 VH-CDR3

<400> 1600

Ala Arg Gly Ser Gly Gly Lys His Arg Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 1601
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1294 VH-CDR3

<400> 1601

Ala Arg Gly Thr Arg Ser Ser Arg Asp Met Asp Val
1 5 10

<210> 1602
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1295 VH-CDR3

<400> 1602

Ala Arg Val Gly Gly Ala Thr Thr Gly Lys Ile Gly Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 1603
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1296 VH-CDR3

<400> 1603

Ala Lys Gly Pro Pro His Tyr Tyr Tyr Leu Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 1604
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1297 VH-CDR3

<400> 1604

Ala Arg Ser Gly Gly Gln Thr His Arg Arg Ser Met Asp Val
1 5 10

<210> 1605
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1298 VH-CDR3

<400> 1605

Ala Lys Gly Gly Ser Asp Arg Arg Val Gly Ser
1 5 10

<210> 1606
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1299 VH-CDR3

<400> 1606

Ala Arg Gly Gly Ser Arg Arg Ala Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 1607
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1300 VH-CDR3

<400> 1607

Ala Arg Gly Ser Lys Tyr Leu His Ala
1 5

<210> 1608
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1301 VH-CDR3

<400> 1608

Ala Arg Thr Gly Asn Tyr Gly Arg Gly Met Pro Tyr
1 5 10

<210> 1609
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1302 VH-CDR3

<400> 1609

Ala Arg Ala Arg Ser Asp Trp Arg Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1610
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1303 VH-CDR3

<400> 1610

Ala Arg Gly Pro Thr Ser Arg Leu Phe Gln His
1 5 10

<210> 1611
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1304 VH-CDR3

<400> 1611

Ala Lys Gly Pro Gly Ser Arg Arg Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1612
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1305 VH-CDR3

<400> 1612

Ala Lys Leu Gly Gly Arg Trp Ser Ser Asp Phe Gln His
1 5 10

<210> 1613
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1306 VH-CDR3

<400> 1613

Ala Arg Gly Ala Gly Gly Ser Ala Pro
1 5

<210> 1614
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1307 VH-CDR3

<400> 1614

Ala Arg Gly Pro Leu Pro Arg Ser Arg Gly Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 1615
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1308 VH-CDR3

<400> 1615

Ala Arg Gly Pro Arg Ala Leu Gly Thr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1616
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1309 VH-CDR3

<400> 1616

Ala Arg Gly Arg Tyr Thr Ser Arg Tyr Phe Gln His
1 5 10

<210> 1617
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1310 VH-CDR3

<400> 1617

Ala Arg Leu Gly Gly Tyr Gly Ser Ser Gln Arg Tyr Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 1618
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1311 VH-CDR3

<400> 1618

Ala Lys Gly Arg His Tyr Trp Ala Val
1 5

<210> 1619
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1312 VH-CDR3

<400> 1619

Ala Lys Gly Met Gly His Trp Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 1620
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1313 VH-CDR3

<400> 1620

Ala Lys Gly Thr Gly Trp Trp Arg Tyr
1 5

<210> 1621
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1314 VH-CDR3

<400> 1621

Ala Lys Gly Thr Arg Trp Ala Gly Asn
1 5

<210> 1622
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1315 VH-CDR3

<400> 1622

Ala Arg Gly Arg Pro Ser Ser Lys Arg Val Thr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1623
<211> 11
<212> PRT

或延遲出血發作之發生，或者防止或延遲與疾病或病狀有關之症狀所採取的措施。

【0398】 *重組*：「重組」多肽或蛋白質係指經由重組 DNA 技術產生之多肽或蛋白質。出於本發明之目的，在經工程改造之宿主細胞中表現的重組產生之多肽及蛋白質視為分離的，已藉由任何適合技術分離、部分分離或者部分地或大體上純化之天然或重組多肽亦視為分離的。本文所揭示之多肽可使用此項技術中已知之方法重組產生。或者，本文所揭示之蛋白質及肽可為化學合成的。

【0399】 *相似性*：如本文所使用，術語「相似性」係指聚合分子之間，例如聚核苷酸分子(例如 DNA 分子及/或 RNA 分子)之間及/或多肽分子之間的總體相關性。聚合分子之間相似性百分比之計算可以與一致性百分比計算相同之方式進行，不過如此項技術中所理解，相似性百分比之計算考慮保守取代。

【0400】 *受試者*：「受試者」或「個體」或「動物」或「患者」或「哺乳動物」意謂希望診斷、預後或治療之任何受試者，特別是哺乳動物受試者。哺乳動物受試者包括但不限於，人類、家畜、農畜、動物園動物、運動動物、寵物，諸如狗、貓、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、馬、牛、奶牛；靈長類動物，諸如猿、猴、猩猩及黑猩猩；犬科動物，諸如狗及狼；貓科動物，諸如貓、獅子及虎；馬科動物，諸如馬、驢及斑馬；熊、食用動物諸如奶牛、豬及綿羊；有蹄類動物，諸如鹿及長頸鹿；嚙齒動物，諸如小鼠、大鼠、倉鼠及豚鼠；等等。在某些實施例中，哺乳動物係人類受試者。在其他實施例中，受試者係人類患者。在一特定實施例中，受試者係可用於本文所描述之方法中的人類患者或其細胞，無論是在活體內、活體外抑或離體的。

【0401】 *大體上*：如本文所使用，術語「大體上」係指展現所關注特徵或特性之總體或近似總體之範圍或程度的定性條件。熟習生物技術之普通技術者應瞭解，生物及化學現象若發生的話，則很少達到完成及/或進行完全或者達成或

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1316 VH-CDR3

<400> 1623

Ala Lys Ser Gly Gln Tyr Arg Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1624
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1317 VH-CDR3

<400> 1624

Ala Arg Gly Val Gly Gly His Asp Thr Arg
1 5 10

<210> 1625
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1318 VH-CDR3

<400> 1625

Ala Arg Lys Gly Asp Tyr Arg Ser Gly Ser Tyr Ser Gly Arg Ala Phe
1 5 10 15

Gly Ile

<210> 1626
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1319 VH-CDR3

<400> 1626

Ala Arg Thr Gly Tyr His Arg Ser Val Tyr Tyr
1 5 10

<210> 1627
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1322 VH-CDR3

<400> 1627

Ala Arg Ser Arg Gln Arg His Arg Gly Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 1628
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1323 VH-CDR3

<400> 1628

Ala Arg Gly Arg Arg Phe Pro Arg Gly Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 1629
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1324 VH-CDR3

<400> 1629

Ala Arg Leu Pro Arg Tyr Ser Lys Arg Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 1630
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1325 VH-CDR3

<400> 1630

Ala Arg Gly Gly Arg Tyr Met Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 1631
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1326 VH-CDR3

<400> 1631

Ala Lys Gly Pro Leu Tyr Arg Arg Tyr Gly Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1632
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1327 VH-CDR3

<400> 1632

Ala Lys Leu Gly Leu Ala Arg Gly Gly Gly Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1633
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1328 VH-CDR3

<400> 1633

Ala Arg Asp Pro Ala Tyr Tyr Ser Gly His Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1634
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1329 VH-CDR3

<400> 1634

Ala Arg Gly Gly Ala Gly Ser Arg Tyr Phe Gln His
1 5 10

<210> 1635
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1330 VH-CDR3

<400> 1635

Ala Lys Gly Gly Ser Ala Arg Trp Ile Asn Ile
1 5 10

<210> 1636
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1331 VH-CDR3

<400> 1636

Ala Lys Val Pro His His Arg Gly His Asp Tyr
1 5 10

<210> 1637
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1332 VH-CDR3

<400> 1637

Ala Arg Leu Gly Arg Lys Ser Arg Val Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1638
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1333 VH-CDR3

<400> 1638

Ala Arg Val Ser Arg Arg Asp Tyr Pro Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1639
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1334 VH-CDR3

<400> 1639

Ala Arg Val Pro Arg Lys Gln Thr Gly His Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 1640
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-891 VL-CDR1

<400> 1640

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 1641
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-892 VL-CDR1

<400> 1641

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1642
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-893 VL-CDR1

<400> 1642

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

<210> 1643
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-895 VL-CDR1

<400> 1643

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

<210> 1644
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-896 VL-CDR1

<400> 1644

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

<210> 1645
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-897 VL-CDR1

<400> 1645

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1646
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-898 VL-CDR1

<400> 1646

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

<210> 1647
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-899 VL-CDR1

<400> 1647

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 1648
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-900 VL-CDR1

<400> 1648

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

<210> 1649
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-901 VL-CDR1

<400> 1649

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1650
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-902 VL-CDR1

<400> 1650

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 1651
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-903 VL-CDR1

<400> 1651

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1652
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-904 VL-CDR1

<400> 1652

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1653
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-905 VL-CDR1

<400> 1653

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1654
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-906 VL-CDR1

<400> 1654

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1655
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-907 VL-CDR1

<400> 1655

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 1656
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-908 VL-CDR1

<400> 1656

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

<210> 1657
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-909 VL-CDR1

<400> 1657

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1658
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-910 VL-CDR1

<400> 1658

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

<210> 1659
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-911 VL-CDR1

<400> 1659

避免絕對結果。因此，術語「大體上」在本文中用於捕捉許多生物及化學現象中固有的完全性之潛在缺乏。

【0402】 *大體上相等*：如本文關於劑量間之時間差異所使用，該術語意謂+/-2%。

【0403】 *大體上同時*：如本文所使用且當涉及複數個劑量時，該術語意謂在2秒內。

【0404】 *罹患*：「罹患」疾病、病症及/或病狀之個體已診斷患有該疾病、病症及/或病狀或展現該疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀。

【0405】 *易患*：「易患」疾病、病症及/或病狀之個體尚未診斷患有該疾病、病症及/或病狀及/或可能未展現該疾病、病症及/或病狀之症狀，但有發展疾病或其症狀之傾向。在一些實施例中，易患疾病、病症及/或病狀(例如癌症)之個體可藉由以下一或多項表徵：(1)與發展該疾病、病症及/或病狀有關之基因突變；(2)與發展該疾病、病症及/或病狀有關之基因多形性；(3)與該疾病、病症及/或病狀有關之蛋白質及/或核酸之表現及/或活性增加或降低；(4)與發展該疾病、病症及/或病狀有關之習慣及/或生活方式；(5)該疾病、病症及/或病狀之家族史；及(6)暴露於及/或感染與發展該疾病、病症及/或病狀有關之微生物。在一些實施例中，易患疾病、病症及/或病狀之個體將發展該疾病、病症及/或病狀。在一些實施例中，易患疾病、病症及/或病狀之個體將不會發展該疾病、病症及/或病狀。

【0406】 *治療劑*：術語「治療劑」或「藥劑」係指當投予受試者時具有治療、診斷及/或預防作用及/或引起所需生物及/或藥理學作用的分子實體。舉例而言，在一些實施例中，本文所揭示之雙特異性抗體可為治療劑。在一些實施例中，藥劑係作為組合療法之一部分與至少一種本文所揭示之抗體共投予的另一分子(例如凝血因子、輔因子等)。

【0407】 *治療有效量*：如本文所使用，術語「治療有效量」意謂當投予罹患

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1660
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-912 VL-CDR1

<400> 1660

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1661
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-913 VL-CDR1

<400> 1661

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1662
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-914 VL-CDR1

<400> 1662

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

<210> 1663
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-915 VL-CDR1

<400> 1663

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 1664
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-916 VL-CDR1

<400> 1664

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

<210> 1665
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-917 VL-CDR1

<400> 1665

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1666
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-918 VL-CDR1

<400> 1666

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

<210> 1667
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-919 VL-CDR1

<400> 1667

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

<210> 1668
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-920 VL-CDR1

<400> 1668

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1669
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-921 VL-CDR1

<400> 1669

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

<210> 1670
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-922 VL-CDR1

<400> 1670

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 1671

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-923 VL-CDR1

<400> 1671

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

<210> 1672
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-924 VL-CDR1

<400> 1672

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

<210> 1673
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-926 VL-CDR1

<400> 1673

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1674
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-927 VL-CDR1

<400> 1674

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1675
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-928 VL-CDR1

<400> 1675

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1676
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-929 VL-CDR1

<400> 1676

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 1677
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-930 VL-CDR1

<400> 1677

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 1678

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-931 VL-CDR1

<400> 1678

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1679
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-932 VL-CDR1

<400> 1679

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

<210> 1680
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-933 VL-CDR1

<400> 1680

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1681
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-934 VL-CDR1

<400> 1681

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1682
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-935 VL-CDR1

<400> 1682

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 1683
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-936 VL-CDR1

<400> 1683

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1684
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-937 VL-CDR1

<400> 1684

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 1685
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1288 VL-CDR1

<400> 1685

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 1686
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1289 VL-CDR1

<400> 1686

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 1687
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1290 VL-CDR1

<400> 1687

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

<210> 1688
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1291 VL-CDR1

<400> 1688

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1689
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1292 VL-CDR1

<400> 1689

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1690
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1293 VL-CDR1

<400> 1690

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

<210> 1691
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1294 VL-CDR1

<400> 1691

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

<210> 1692
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1295 VL-CDR1

<400> 1692

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

<210> 1693
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1296 VL-CDR1

<400> 1693

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1694
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1297 VL-CDR1

<400> 1694

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1695
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1298 VL-CDR1

<400> 1695

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

<210> 1696
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

或易患感染、疾病、病症及/或病狀之受試者時，足以治療該感染、疾病、病症及/或病狀，改善其症狀、診斷、防止及/或延遲其發作而遞送的藥劑量(例如核酸、藥物、治療劑、診斷劑、預防劑等)。

【0408】 *治療有效結果*：如本文所使用，術語「治療有效結果」意謂在罹患或易患感染、疾病、病症及/或病狀之受試者中足以治療該感染、疾病、病症及/或病狀，改善其症狀、診斷、防止及/或延遲其發作的結果。

【0409】 *治療*、*治療方法*、*療法*：如本文所使用，術語「治療」或「治療方法」或「療法」或其語法變化形式係指部分或完全地減輕、改良、改善、緩解出血疾病、病症或病狀，例如血友病之一或多種症狀或特徵，延遲其發作，抑制其進展，降低其嚴重程度及/或減少其發生。舉例而言，「治療」出血病症可指防止出血，降低出血發作頻率及/或嚴重程度等。治療方法可投予未展現疾病、病症及/或病狀之病徵的受試者及/或僅展現疾病、病症及/或病狀之早期病徵的受試者以達到降低發展與該疾病、病症及/或病狀有關之病變之風險的目的。

【0410】 *載體*：「載體」係將插入之核酸分子轉移至宿主細胞中及/或宿主細胞之間的核酸分子，特別是自複製核酸分子。該術語包括主要用於將 DNA 或 RNA 插入細胞中(例如染色體整合)之載體、主要用於 DNA 或 RNA 複製之複製載體，及用於轉錄及/或轉譯 DNA 或 RNA 之表現載體。在一些態樣中，編碼本文所揭示之結合分子的核酸(DNA 或 RNA，諸如 mRNA)的投予及/或表現可在活體外(例如在重組蛋白質產生期間)發生，而在其他情況下，其可在活體內發生(例如將 mRNA 投予受試者)或離體發生(例如將 DNA 或 RNA 引入自體或異體細胞中以投予有需要之受試者)。亦包括提供超過一種上述功能之載體。

II. 抗 FIX 及抗 FX 結合分子

【0411】 本發明提供結合至因子 IX 及因子 X 之抗體，以及其抗原結合部分。該等抗體能夠優先結合至該等凝血因子之特定功能形式。舉例而言，在一些實

<223> BIIB-12-1299 VL-CDR1

<400> 1696

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1697
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1300 VL-CDR1

<400> 1697

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

<210> 1698
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1301 VL-CDR1

<400> 1698

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1699
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1302 VL-CDR1

<400> 1699

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1700
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1303 VL-CDR1

<400> 1700

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

<210> 1701
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1304 VL-CDR1

<400> 1701

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1702
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1305 VL-CDR1

<400> 1702

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1703
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1306 VL-CDR1

<400> 1703

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 1704
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1307 VL-CDR1

<400> 1704

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

<210> 1705
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1308 VL-CDR1

<400> 1705

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1706
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1309 VL-CDR1

<400> 1706

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

<210> 1707
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1310 VL-CDR1

<400> 1707

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1708
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1311 VL-CDR1

<400> 1708

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1709
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1312 VL-CDR1

<400> 1709

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

<210> 1710
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1313 VL-CDR1

<400> 1710

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1711
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1314 VL-CDR1

<400> 1711

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

<210> 1712
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1315 VL-CDR1

<400> 1712

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1713
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1316 VL-CDR1

<400> 1713

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

<210> 1714
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1317 VL-CDR1

<400> 1714

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

<210> 1715

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1318 VL-CDR1

<400> 1715

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1716
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1319 VL-CDR1

<400> 1716

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1717
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1322 VL-CDR1

<400> 1717

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 1718
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1323 VL-CDR1

<400> 1718

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

<210> 1719
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1324 VL-CDR1

<400> 1719

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1720
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1325 VL-CDR1

<400> 1720

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

<210> 1721
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1326 VL-CDR1

<400> 1721

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1722
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1327 VL-CDR1

<400> 1722

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1723
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1328 VL-CDR1

<400> 1723

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1724
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1329 VL-CDR1

<400> 1724

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1725
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1330 VL-CDR1

<400> 1725

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

<210> 1726
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1331 VL-CDR1

<400> 1726

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1727
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1332 VL-CDR1

<400> 1727

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

<210> 1728
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1333 VL-CDR1

<400> 1728

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1729
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1334 VL-CDR1

<400> 1729

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 1730
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-891 VL-CDR2

<400> 1730

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1731
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-892 VL-CDR2

<400> 1731

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1732
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-893 VL-CDR2

<400> 1732

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1733
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-895 VL-CDR2

<400> 1733

施例中，所揭示的針對 FIX 之抗體優先結合至活化 FIX (FIXa)，例如游離 FIXa 或在活性位點中共價連接至受質模擬物的 FIXa (FXa+EGR-CMK)。在其他實施例中，相對於游離 FIXa 或 FIX 酶原，所揭示之抗體優先結合至 FIXa-SM。在其他實施例中，相對於 FIXa-SM 或 FIX 酶原，所揭示之抗體優先結合至游離 FIXa。相比之下，在一些實施例中，相對於活化 FX (FXa)，所揭示的針對 FX 之抗體優先結合至 FX 酶原(FXz)。此優先結合對於產生包含抗 FIXa 部分及抗 FXz 部分之雙特異性分子至關重要，該等雙特異性分子可特異性且同時結合至 FIXa 及 FXz。因子 VIII 係 FIXa 之輔因子，其在 $Ca^{2+}$ 及磷脂存在下與 FX 形成複合物，由此將 FX 轉化成活化 FXa。因此，在 FIXa 與 FXz 之間抗體介導之複合物的形成模擬 FVIIIa 之作用。

【0412】　在又其他實施例中，相對於游離 FIXa 或 FIXa-SM，一些所揭示之抗體優先結合至 FIX 酶原(「抗 FIXz 抗體」)。因此，可使用抗 FIXz 抗體產生包含抗 FIXz 抗體及抗 FX 抗體(例如抗 FXz 抗體或抗 FXa 抗體)之雙特異性分子。

【0413】　在某些實施例中，相對於 FXz，一些所揭示之抗 FX 抗體優先結合至 FXa(「抗 FXa 抗體」)。可使用抗 FXa 抗體產生包含抗 FXa 抗體及抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)之雙特異性分子。

【0414】　因此，在 FIX 與 FX 之間抗體介導之複合物的形成可用於回避 FVIII 替代療法，特別是用於已產生針對 FVIII 之抗體或有產生針對 FVIII 之抗體之風險的受試者。

【0415】　本發明亦提供結合至 FX (FXz 及/或 FXa)及 FIX (FIXz 及/或 FIXa)之雙特異性結合分子。在一個實施例中，該雙特異性結合分子可為抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體中之任一種與抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體中之任一種的組合。在一些實施例中，該雙特異性結合分子特異性結合至 FXz、FIXz 及 FIXa，但不明顯結合至 FXa。在某些實施例中，該雙特異性結合分子以不同結合親和力(例如 $K_D$)

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1734
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-896 VL-CDR2

<400> 1734

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1735
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-897 VL-CDR2

<400> 1735

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1736
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-898 VL-CDR2

<400> 1736

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 1737
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-899 VL-CDR2

<400> 1737

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1738
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-900 VL-CDR2

<400> 1738

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 1739
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-901 VL-CDR2

<400> 1739

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1740
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-902 VL-CDR2

<400> 1740

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1741
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-903 VL-CDR2

<400> 1741

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1742
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-904 VL-CDR2

<400> 1742

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1743
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-905 VL-CDR2

<400> 1743

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1744
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-906 VL-CDR2

<400> 1744

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1745

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-907 VL-CDR2

<400> 1745

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 1746
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-908 VL-CDR2

<400> 1746

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1747
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-909 VL-CDR2

<400> 1747

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1748
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-910 VL-CDR2

<400> 1748

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1749
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-911 VL-CDR2

<400> 1749

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1750
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-912 VL-CDR2

<400> 1750

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1751
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-913 VL-CDR2

<400> 1751

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1752
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-914 VL-CDR2

<400> 1752

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1753
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-915 VL-CDR2

<400> 1753

Leu Ala Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 1754
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-916 VL-CDR2

<400> 1754

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1755
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-917 VL-CDR2

<400> 1755

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1756
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-918 VL-CDR2

<400> 1756

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1757
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-919 VL-CDR2

<400> 1757

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 1758
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-920 VL-CDR2

<400> 1758

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1759
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-921 VL-CDR2

<400> 1759

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1760
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-922 VL-CDR2

<400> 1760

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 1761
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-923 VL-CDR2

<400> 1761

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 1762
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-924 VL-CDR2

<400> 1762

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1763
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-926 VL-CDR2

<400> 1763

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1764
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-927 VL-CDR2

<400> 1764

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1765
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-928 VL-CDR2

<400> 1765

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1766
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-929 VL-CDR2

<400> 1766

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1767
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-930 VL-CDR2

<400> 1767

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1768
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-931 VL-CDR2

<400> 1768

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1769
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-932 VL-CDR2

<400> 1769

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1770
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-933 VL-CDR2

<400> 1770

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1771
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-934 VL-CDR2

<400> 1771

結合至 FIXz、FIXa 及 FXz。在其他實施例中，該雙特異性結合分子以小於 1 μM 之 $K_D$結合至 FIXz、FIXa 及 FXz 中之每一個(例如分別為 8 nM、2 nM 或 20 nM)。

(a) *抗* FIXa *結合分子*

【0416】 本發明提供相對於 FIX 酶原，優先結合活化 FIX (FIXa)之抗 FIX 結合分子，例如抗 FIX 抗體或包含其抗原結合部分之分子。

【0417】 因子 IX (FIX)係由肝臟肝細胞以前原酶原形式合成，其合成需要廣泛轉譯後修飾。前原酶原在其胺基末端含有前體肽(疏水性信號肽)，其將正在生長之多肽轉運至內質網之內腔中。一旦進入 ER 內部，此信號肽即經信號肽酶裂解。原肽充當維生素 K 依賴性羧酶(γ-麩胺醯基羧酶)之識別元件，該羧酶將 12 個麩胺酸殘基修飾成 γ-羧基麩胺醯基(Gla)殘基。該等殘基係經由 Ca2+依賴性結合與陰離子性磷脂表面締合所需的。

【0418】 以下提供前原 FIX 酶原之胺基酸序列(信號序列加下劃線(1-28)；原肽序列(29-46)加粗)：

MQRVNMIMAESPGLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVDYVNSTEAETILDNITQSTQSFNDFTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHHNYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQGDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKEKTKLT (SEQ ID NO: 764)。

【0419】 在信號肽及原肽裂解之後，FIX 呈酶原形式。因此，FIX 酶原以 415

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1772
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-935 VL-CDR2

<400> 1772

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1773
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-936 VL-CDR2

<400> 1773

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1774
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-937 VL-CDR2

<400> 1774

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 1775
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1288 VL-CDR2

<400> 1775

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1776
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1289 VL-CDR2

<400> 1776

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1777
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1290 VL-CDR2

<400> 1777

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1778
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1291 VL-CDR2

<400> 1778

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1779
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1292 VL-CDR2

<400> 1779

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1780
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1293 VL-CDR2

<400> 1780

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1781
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1294 VL-CDR2

<400> 1781

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 1782
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1295 VL-CDR2

<400> 1782

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 1783
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1296 VL-CDR2

<400> 1783

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1784
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1297 VL-CDR2

<400> 1784

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1785
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1298 VL-CDR2

<400> 1785

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1786
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1299 VL-CDR2

<400> 1786

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1787
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1300 VL-CDR2

<400> 1787

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1788
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1301 VL-CDR2

<400> 1788

Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr
1 5

<210> 1789
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1302 VL-CDR2

<400> 1789

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1790
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1303 VL-CDR2

<400> 1790

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1791
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1304 VL-CDR2

<400> 1791

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1792
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1305 VL-CDR2

<400> 1792

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1793
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1306 VL-CDR2

<400> 1793

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1794
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1307 VL-CDR2

<400> 1794

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1795
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1308 VL-CDR2

<400> 1795

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1796
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1309 VL-CDR2

<400> 1796

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1797
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1310 VL-CDR2

<400> 1797

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1798
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1311 VL-CDR2

<400> 1798

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1799
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1312 VL-CDR2

<400> 1799

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1800
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1313 VL-CDR2

<400> 1800

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1801
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1314 VL-CDR2

<400> 1801

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1802
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1315 VL-CDR2

<400> 1802

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1803
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1316 VL-CDR2

<400> 1803

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1804
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1317 VL-CDR2

<400> 1804

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1805
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1318 VL-CDR2

<400> 1805

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1806
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1319 VL-CDR2

<400> 1806

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1807
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1322 VL-CDR2

<400> 1807

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1808
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1323 VL-CDR2

<400> 1808

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1809
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1324 VL-CDR2

<400> 1809

個胺基酸之單鏈多肽形式循環。參見 Vysotchin 等人, J. Biol. Chem. 268:8436 (1993)。在一個實施例中，FIX 酶原係 SEQ ID NO: 764 之胺基酸 47 至 461。在另一實施例中，FIX 酶原係 SEQ ID NO: 764 之胺基酸 47 至 461，其中胺基酸殘基 180 係丙胺酸而非精胺酸(亦即，不可活化 FIX)。

【0420】 FIX 之酶原係由 FXIa 或由組織因子/FVIIa 複合物活化。最先在 Arg191(成熟 FIX 序列中之 Arg145)處裂解，產生無活性 FIX-α。其次在 Arg226(成熟 FIX 序列中之 Arg180)處裂解，移除 FIX 活化肽之 35 個胺基酸且產生催化活性分子 FIXa-β。該未與 FVIIIa 締合之催化活性 FIXa 在本文中又稱為游離 FIXa。由此產生之異二聚體係由 Cys178-Cys335 處之二硫橋保持。絲胺酸蛋白酶含有 His267、Asp315 及 Ser411 之催化三聯體。在 Arg226 處裂解後，Val227 可與 Asp410 形成鹽橋，此為活性絲胺酸蛋白酶特有的。在一個實施例中，游離 FIXa 由 SEQ ID NO: 764 之胺基酸 47 至 191 及 SEQ ID NO: 764 之胺基酸 227 至 461 組成，其中 SEQ ID NO: 764 之胺基酸 178 與胺基酸 335 形成二硫鍵。

【0421】 然而，已知游離 FIXa 之活性類似於 FIX 酶原之活性。與輔因子 FVIIIa 形成複合物表示活化之第二關鍵階段，之後，固有的 X 酶複合物達到約 200,000 倍之活性增強，該活性對生理學受質 FX 具有嚴格特異性且侷限於活化血小板之表面(van Dieijen 等人, J Biol Chem. 1981 年 4 月 10 日;256(7):3433-42)。低分子量促效劑，包括 Ca2+有助於此巨分子活化(Mathur 等人, Biol. Chem., 272 (1997), 第 23418–23426 頁)。若干條證據表明，Ca2+結合伴隨構象重排(Bajaj 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89 (1992), 第 152–156 頁, Enfield 及 Thompson, Blood, 64 (1984), 第 821–831 頁)。可藉由將受質模擬物(例如 Glu-Gly-Arg-氯甲基酮(EGR-CMK))共價附接至 FIXa 之活性位點(FXa+EGR-CMK，又稱為 FIXa-SM)來模擬該呈因子 X 活化酶複合物形式之超活性 FIXa。因此，FIXa-SM 可用作區別相較於游離 FIXa，優先結合至超活性 FIXa (呈因子 X 活化酶複合物形式)之抗體或其抗原結合部分

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1810
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1325 VL-CDR2

<400> 1810

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 1811
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1326 VL-CDR2

<400> 1811

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1812
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1327 VL-CDR2

<400> 1812

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1813
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1328 VL-CDR2

<400> 1813

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1814
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1329 VL-CDR2

<400> 1814

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1815
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1330 VL-CDR2

<400> 1815

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1816
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1331 VL-CDR2

<400> 1816

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1817
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1332 VL-CDR2

<400> 1817

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1818
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1333 VL-CDR2

<400> 1818

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1819
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1334 VL-CDR2

<400> 1819

Leu Ala Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 1820
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-891 VL-CDR3

<400> 1820

Gln Gln Tyr Phe Asn Pro Pro Phe Thr
1 5

<210> 1821
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-892 VL-CDR3

<400> 1821

Gln Gln Arg Leu Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 1822
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-893 VL-CDR3

<400> 1822

Gln Gln Ala Ala Ala Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1823
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-895 VL-CDR3

<400> 1823

Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1824
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-896 VL-CDR3

<400> 1824

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1825
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-897 VL-CDR3

<400> 1825

Gln Gln Asp Gly Asn Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1826
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-898 VL-CDR3

<400> 1826

Gln Gln Val Asn Arg Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1827
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-899 VL-CDR3

<400> 1827

Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 1828
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-900 VL-CDR3

<400> 1828

Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 1829
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-901 VL-CDR3

<400> 1829

Gln Gln Ser Ala Asn Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1830
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-902 VL-CDR3

<400> 1830

Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 1831
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-903 VL-CDR3

<400> 1831

Gln Gln Arg Ala Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1832
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-904 VL-CDR3

<400> 1832

Gln Gln Ala Phe Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1833
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-905 VL-CDR3

<400> 1833

Gln Gln Tyr Gly Arg Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1834
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-906 VL-CDR3

<400> 1834

Gln Gln Ser Ser Asp Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1835
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-907 VL-CDR3

<400> 1835

Met Gln Arg Leu Gly Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 1836
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-908 VL-CDR3

<400> 1836

Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1837
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-909 VL-CDR3

<400> 1837

Gln Gln Leu Ser Asp Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1838
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-910 VL-CDR3

<400> 1838

Gln Gln Leu Ser His Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 1839
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-911 VL-CDR3

<400> 1839

Gln Gln Arg Ser Asn Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 1840
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-912 VL-CDR3

<400> 1840

Gln Gln Phe His Asn Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1841
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-913 VL-CDR3

<400> 1841

Gln Gln Tyr Ala Pro Tyr Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 1842
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-914 VL-CDR3

<400> 1842

Gln Gln Gly Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1843
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-915 VL-CDR3

<400> 1843

Met Gln Ala Arg Gln Arg Pro Trp Thr
1 5

<210> 1844
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-916 VL-CDR3

<400> 1844

Gln Gln Leu Ala Ile Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 1845
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-917 VL-CDR3

<400> 1845

Gln Gln Leu Phe Asn His Pro Pro Thr
1 5

<210> 1846
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-918 VL-CDR3

<400> 1846

Gln Gln Ile Phe Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1847
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-919 VL-CDR3

<400> 1847

的重要工具。

【0422】　三肽氯甲基酮在本領域中一般公認為受質模擬物，且該三肽序列表示經特定酶裂解之天然受質序列，且 CMK 部分由於與活性位點絲胺酸反應而將此三肽不可逆鎖定於活性位點中。結果是，若將酶結合至受質模擬物，則此應呈現受質結合形式，亦即，真實的活性構象。參見 Brandsteter 等人(1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92(21):9796-80；及 Hopfner 等人, (1999) Structure 7(8):989-96。

【0423】　術語「FIX 酶原」在本文中可與「FIXz」、「FIX 前驅體」、「未活化 FIX」、「非活化 FIX」或「非活化 FIX 前驅體」互換使用。在一個實施例中，FIX 酶原(FIXz)包括非活化 FIX 前驅體，其中活化肽(例如表示為 SEQ ID NO: 764(成熟序列編號)之胺基酸 146 至 180 的 35 個胺基酸之活化肽)未自該前驅體裂解。FIX 酶原可包括任何天然存在或經工程改造之變異體。FIX 酶原之非限制性實例顯示於 SEQ ID NO: 764 中。在另一實施例中，FIX 酶原係不可活化 FIX (FIXn)，其在因子 XIa，即活化血漿凝血活酶先質存在下經工程改造成無活性。不可活化 FIX 之實例可為在 180 位(成熟序列編號)帶有精胺酸變為丙胺酸之突變，由此防止其活化並使因子 IX 維持酶原形式(FIXz)的 FIX。FIX 酶原可視情況含有信號肽及/或原肽。

【0424】　術語「活化 FIX」在本文中可與「FIXa」互換使用。在一個實施例中，活化 FIX 係野生型、天然存在之 FIXa(在本文中又稱為「野生型 FIXa」)。在另一實施例中，FIXa 包含非天然存在之 FIXa，例如 FIXa 構象變異體。舉例而言，FIXa 可為 FIXa-SM，其係設計成具有與結合至受質 FX 之野生型、天然存在之 FIXa 相同的構象。在一特定實施例中，FIXa-SM 係具有受質模擬物共價結合至活性位點的活化 FIX，其意圖模擬活化 FIX 之活性最強之構象。

【0425】　FIX 酶原及 FIXa 可包括 FIX 變異體。在一個實施例中，FIX 變異體已經選殖，如美國專利第 4,770,999 號及第 7,700,734 號中所描述，且編碼人類因

Gln Gln Val Ser Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 1848
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-920 VL-CDR3

<400> 1848

Gln Gln Ala Asn Ala Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 1849
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-921 VL-CDR3

<400> 1849

Gln Gln Gly Asn Val Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 1850
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-922 VL-CDR3

<400> 1850

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 1851
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-923 VL-CDR3

<400> 1851

Gln Gln Phe Lys Ser Leu Ser Phe Thr
1 5

<210> 1852
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-924 VL-CDR3

<400> 1852

Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 1853
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-926 VL-CDR3

<400> 1853

Gln Gln His Ser Phe Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1854
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-927 VL-CDR3

<400> 1854

Gln Gln Phe Asn Leu Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 1855
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-928 VL-CDR3

<400> 1855

Gln Gln Tyr Val Arg Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 1856
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-929 VL-CDR3

<400> 1856

Gln Gln Tyr Phe Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 1857
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-930 VL-CDR3

<400> 1857

Gln Gln Tyr Phe Leu Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 1858
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-931 VL-CDR3

<400> 1858

Gln Gln Ala Ala Tyr Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 1859
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-932 VL-CDR3

<400> 1859

Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Thr
1 5

<210> 1860
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-933 VL-CDR3

<400> 1860

Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 1861
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-934 VL-CDR3

<400> 1861

Gln Gln Phe Asn Asp His Pro Ile Thr
1 5

<210> 1862
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-935 VL-CDR3

<400> 1862

Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 1863
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-936 VL-CDR3

<400> 1863

Gln Gln Ser His Asn Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 1864
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-937 VL-CDR3

<400> 1864

Met Gln Glu Arg Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1865
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1288 VL-CDR3

<400> 1865

Gln Gln Ser Phe Asn Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 1866
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1289 VL-CDR3

<400> 1866

Gln Gln Tyr Tyr Ala Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 1867
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1290 VL-CDR3

<400> 1867

Gln Gln Gly Phe Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1868
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1291 VL-CDR3

<400> 1868

Gln Gln Arg Leu Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 1869
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1292 VL-CDR3

<400> 1869

Gln Gln Arg Leu Asn Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1870
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1293 VL-CDR3

<400> 1870

Gln Gln Ala Asn Ile Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1871
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1294 VL-CDR3

<400> 1871

Gln Gln Val Asn Thr Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1872
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1295 VL-CDR3

<400> 1872

Gln Gln Ala Ile Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1873
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1296 VL-CDR3

<400> 1873

Gln Gln Tyr Ala Asp Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 1874
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1297 VL-CDR3

<400> 1874

Gln Gln Gly Asn Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1875
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1298 VL-CDR3

<400> 1875

Gln Gln Thr Asn Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1876
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1299 VL-CDR3

<400> 1876

Gln Gln Leu Asn Asn Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 1877
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1300 VL-CDR3

<400> 1877

Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1878
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1301 VL-CDR3

<400> 1878

Gln Gln Ser Ser Ser Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1879
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1302 VL-CDR3

<400> 1879

Gln Gln Val Asn Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 1880
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1303 VL-CDR3

<400> 1880

Gln Gln Ala Tyr Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1881
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1304 VL-CDR3

<400> 1881

Gln Gln Ala Asn Val Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 1882
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1305 VL-CDR3

<400> 1882

Gln Gln Ser Ala Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1883
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1306 VL-CDR3

<400> 1883

Gln Gln Ser Val Asn Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1884
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1307 VL-CDR3

<400> 1884

Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1885
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1308 VL-CDR3

<400> 1885

子 IX 之 cDNA 已經分離，表徵且經選殖至表現載體中(參見例如，Choo 等人, Nature 299:178-180 (1982)；Fair 等人, Blood 64:194-204 (1984)；及 Kurachi 等人, Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A. 79:6461-6464 (1982))。一個特定 FIX 變異體係由 Simioni 等人, 2009 表徵之 R338L FIX (Padua)變異體，其包含功能獲得性突變，該突變與 Padua 變異體活性相對於天然 FIX 有近 8 倍增加相關。FIX 變異體亦可包括具有一或多個保守胺基酸取代之任何 FIX 多肽，該一或多個取代不會影響 FIX 多肽之 FIX 活性。

【0426】 因此，本發明提供一種特異性結合至活化因子 IX (FIXa)(例如游離 FIXa 或 FIXa-SM)的抗體(例如經分離之抗體)或其抗原結合部分，其中該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分在 FIXa 及 FIX 酶原(FIXz)存在下優先結合至 FIXa(「抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分」)。

【0427】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXa 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力。在一個實施例中，結合親和力係以 $K_D$ 表示。

【0428】 本發明亦提供一種經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FIXa 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力。在一些態樣中，如藉由生物膜層干涉(BLI)檢定所測定，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分以約 100 nM 或更低(例如 1nM 至 100 nM 或 0.1 nM 至 100 nM)、約 95 nM 或更低、約 90 nM 或更低、約 85 nM 或更低、約 80 nM 或更低、約 75 nM 或更低、約 70 nM 或更低、約 65 nM 或更低、約 60 nM 或更低、約 55 nM 或更低、約 50 nM 或更低、約 45 nM 或更低、約 40 nM 或更低、約 35 nM 或更低、約 30 nM 或更低、約 25 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 15 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 5 nM 或更低，或約 1 nM 或更低之 $K_D$ 結合至 FIXa。在其他實施例中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分以約 10 nM 或更低、約 9 nM 或更低、約

Gln Gln Ala Gly Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1886
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1309 VL-CDR3

<400> 1886

Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1887
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1310 VL-CDR3

<400> 1887

Glu Gln Ala Ser Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1888
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1311 VL-CDR3

<400> 1888

Gln Gln Ala Ser Asn Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 1889
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1312 VL-CDR3

<400> 1889

Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1890
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1313 VL-CDR3

<400> 1890

Gln Gln His Asn His Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1891
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1314 VL-CDR3

<400> 1891

Gln Gln Ala Asn Phe Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 1892
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1315 VL-CDR3

<400> 1892

Gln Gln Val Phe Asn Trp Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 1893
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1316 VL-CDR3

<400> 1893

Gln Gln Ile Asn Asn Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1894
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1317 VL-CDR3

<400> 1894

Gln Gln Arg His Ser Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 1895
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1318 VL-CDR3

<400> 1895

Gln Gln Leu Asn Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1896
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1319 VL-CDR3

<400> 1896

Gln Gln Ala Ser Asn Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1897
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1322 VL-CDR3

<400> 1897

Gln Gln Ser Tyr Phe Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 1898
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1323 VL-CDR3

<400> 1898

Gln Gln Ala Asn Ile Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1899
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1324 VL-CDR3

<400> 1899

Gln Gln Leu Val Ser Trp Pro Thr
1 5

<210> 1900
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1325 VL-CDR3

<400> 1900

Gln Gln Ser Asn Arg Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 1901
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1326 VL-CDR3

<400> 1901

Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 1902
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1327 VL-CDR3

<400> 1902

Gln Gln Tyr His Asn Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1903
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1328 VL-CDR3

<400> 1903

Gln Gln Pro Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1904
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1329 VL-CDR3

<400> 1904

Gln Gln Val Phe Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1905
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1330 VL-CDR3

<400> 1905

Gln Gln Ala Tyr Ser Val Pro Ile Thr
1 5

<210> 1906
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1331 VL-CDR3

<400> 1906

Gln Gln Arg Val Asn Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1907
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1332 VL-CDR3

<400> 1907

Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 1908
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1333 VL-CDR3

<400> 1908

Gln Gln Val Asn Thr Trp Pro Thr
1 5

<210> 1909
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1334 VL-CDR3

<400> 1909

Met Gln Arg Ile Gly Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1910
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-894 VH-CDR1

<400> 1910

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1911
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-925 VH-CDR1

<400> 1911

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 1912
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1320 VH-CDR1

<400> 1912

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1913
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1321 VH-CDR1

<400> 1913

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 1914
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-894 VH-CDR2

<400> 1914

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1915
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-925 VH-CDR2

<400> 1915

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1916
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1320 VH-CDR2

<400> 1916

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1917
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1321 VH-CDR2

<400> 1917

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1918
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-894 VH-CDR3

<400> 1918

Ala Arg Glu Gly Ala His Ser Ser Met Ala Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 1919
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-925 VH-CDR3

<400> 1919

Ala Lys Gly Pro Arg Tyr Tyr Trp Tyr Ser Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 1920
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1320 VH-CDR3

<400> 1920

Ala Arg Gly Ser Gly Leu Leu Val Arg Glu His Tyr Tyr Tyr Tyr Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 1921
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1321 VH-CDR3

<400> 1921

Ala Arg Thr Pro Asp Thr Ser Ser Ala Thr Asp
1 5 10

<210> 1922
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-894 VL-CDR1

<400> 1922

8 nM 或更低、約 7 nM 或更低、約 6 nM 或更低、約 5 nM 或更低、約 4 nM 或更低、約 3 nM 或更低、約 2 nM 或更低、約 1 nM 或更低、約 0.5 nM 或更低、約 0.2 nM 或更低、約 0.1 nM 或更低，或約 0.05 nM 或更低之 $K_D$結合至 FIXa。在又其他實施例中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分以 1 nM 至 100 nM、1 nM 至 90 nM、1 nM 至 80 nM、1 nM 至 70 nM、1 nM 至 60 nM、1 nM 至 50 nM、1 nM 至 40 nM、1 nM 至 30 nM、1 nM 至 20 nM、1 nM 至 10 nM、0.1 nM 至 100 nM、0.1 nM 至 90 nM、0.1 nM 至 80 nM、0.1 nM 至 70 nM、0.1 nM 至 60 nM、0.1 nM 至 50 nM、0.1 nM 至 40 nM、0.1 nM 至 30 nM、0.1 nM 至 20 nM、0.1 nM 至 10 nM，或 0.1 nM 至 1 nM 之 $K_D$結合至 FIXa。

【0429】　在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3A、3B 及/或 3C 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3A、3B 及/或 3C 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，參考抗體係選自 BIIB-9-484、BIIB-9-440、BIIB-9-882、BIIB-9-460、BIIB-9-433 及其任何組合。

【0430】　在其他態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分可進一步分為三類：

第 I 類：　相對於游離 FIXa 或 FIXz，優先結合至 FIXa-SM 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分(圖 3A 抗體)；

第 II 類：　相對於 FIXa-SM 或 FIXz，優先結合至游離 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分(圖 3B 抗體)；及

第 III 類：　近似相等地結合至游離 FIXa 及 FIXa-SM 但與 FIXz 不明顯締合的抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分(圖 3C 抗體)。

【0431】　在一些實施例中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3A 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在其他實施例中，該抗 FIXa 抗體或其

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1923
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-925 VL-CDR1

<400> 1923

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1924
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1320 VL-CDR1

<400> 1924

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

<210> 1925
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1321 VL-CDR1

<400> 1925

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1926
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-894 VL-CDR2

<400> 1926

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1927
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-925 VL-CDR2

<400> 1927

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1928
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1320 VL-CDR2

<400> 1928

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1929
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1321 VL-CDR2

<400> 1929

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1930
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-894 VL-CDR3

<400> 1930

Gln Gln Asp Asp Ala Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 1931
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-925 VL-CDR3

<400> 1931

Gln Gln Ser Gly Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 1932
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1320 VL-CDR3

<400> 1932

Gln Gln Ala Asp Asp Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 1933
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1321 VL-CDR3

<400> 1933

Gln Gln Phe Thr Asn Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1934

<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3595 VH DNA

<400> 1934
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatttg 300

ggtggatacg cagggtacta cggcatggat gtatgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1935
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3595 VH 蛋白質

<400> 1935

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1936
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3595 VL DNA

<400> 1936
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1937
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3595 VL 蛋白質

<400> 1937

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1938
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3601 VH DNA

<400> 1938
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agcttcagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg ctgggagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1939
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3601 VH 蛋白質

<400> 1939

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 1940
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3601 VL DNA

<400> 1940

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc       60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca      120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca      180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct      240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga      300

gggaccaagg ttgagatcaa a                                                321
```

<210> 1941

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3601 VL 蛋白質

<400> 1941

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1942
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3604 VH DNA

<400> 1942
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgata tggtgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg gggatagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1943
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3604 VH 蛋白質

<400> 1943

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1944
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3604 VL DNA

<400> 1944
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1945
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3604 VL 蛋白質

<400> 1945

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

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

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

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

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

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

抗原結合部分與選自由圖 3A 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些實施例中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3B 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在其他實施例中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3B 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些實施例中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3C 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在其他實施例中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3C 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。

【0432】　在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 包含

(i) 與選自由圖 3A 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3A 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列。

【0433】　在其他態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 包含

(i) 與選自由圖 3B 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3B 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列。

【0434】　在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 包含

(i) 與選自由圖 3C 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3C 中之 VH CDR3 序列組成之群之

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

<210> 1946
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3617 VH DNA

<400> 1946
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctattcta tgacttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtggtacgta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1947
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3617 VH 蛋白質

<400> 1947

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1948
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3617 VL DNA

<400> 1948
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1949
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3617 VL 蛋白質

<400> 1949

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1950
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3618 VH DNA

<400> 1950
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc catgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgaga tggtttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatat attagtagtg gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1951
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3618 VH 蛋白質

<400> 1951

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1952
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3618 VL DNA

<400> 1952
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1953
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3618 VL 蛋白質

<400> 1953

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1954
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3621 VH DNA

<400> 1954

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggg agctatagca tggcttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gtagtggtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1955
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3621 VH 蛋白質

<400> 1955

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1956
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3621 VL DNA

<400> 1956
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1957
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3621 VL 蛋白質

<400> 1957

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1958
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3647 VH DNA

<400> 1958
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggta tggtgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg cgagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1959
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3647 VH 蛋白質

<400> 1959

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1960
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3647 VL DNA

<400> 1960
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1961
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3647 VL 蛋白質

<400> 1961

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1962
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3649 VH DNA

<400> 1962

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc       60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggta tggcttgggt ccgccaggct      120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gttcgagtta catatactac      180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat      240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta      300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc      360

tcctca                                                                 366
```

VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列。

【0435】 在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在其他態樣中，胺基酸取代係回復突變。

【0436】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 序列包含胺基酸序列 $ARDX_1X_2X_3X_4X_5X_6YYX_7MDV$ (SEQ ID NO: 753)，其中 $X_1$ 係 V 或 G，$X_2$ 係 G 或 V，$X_3$ 係 G 或 R，$X_4$ 係 Y 或 V，$X_5$ 係 A 或 S，$X_6$ 係 G 或 D，$X_7$ 係 G 或不存在。

【0437】 熟習此項技術者應瞭解誒，當在共同序列中之一個位置描述為「無」或「不存在」時，該不存在不表示多肽鏈斷裂。該等術語僅反映如在多序列比對中所觀察到的胺基酸鏈中插入及缺失之發生情況。因此，當比對兩個序列以產生共同序列，且其中之一含有胺基酸插入時，該不含插入之序列將在該位置處具有一個「不存在」(「無」)之胺基酸。

【0438】 在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 序列包含選自以下之胺基酸序列：ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905；BIIB-9-484、BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336 之 VH CDR3)、ARDISTDGESSLYYYMDV (SEQ ID NO: 901；BIIB-9-460)、ARGPTDSSGYLDMDV (SEQ ID NO: 1186；BIIB-9-882)、ARSPRHKVRGPNWFDP (SEQ ID NO: 899；BIIB-9-440) 或 ARDGPRVSDYYMDV (SEQ ID NO: 912；BIIB-9-619)。在一些態樣中，本文所揭示之 VH CDR3 序列可包含 1、2 或 3 個胺基酸取代。

【0439】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 3A 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1

<210> 1963
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3649 VH 蛋白質

<400> 1963

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1964
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3649 VL DNA

<400> 1964
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1965
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3649 VL 蛋白質

<400> 1965

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1966
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3650 VH DNA

<400> 1966
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggg agctatgaga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcagcg attagtgcta gtagtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1967
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3650 VH蛋白質

<400> 1967

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1968
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3650 VL DNA

<400> 1968
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1969
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3650 VL 蛋白質

<400> 1969

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1970
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3654 VH DNA

<400> 1970
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcgag agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggg attagtagtg ctagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1971
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3654 VH 蛋白質

<400> 1971

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1972
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3654 VL DNA

<400> 1972
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1973
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3654 VL 蛋白質

<400> 1973

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1974
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3753 VH DNA

<400> 1974
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggg agctatgata tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtgaca gtgcaagtta catagcctac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgtt 300

tcgggatacg cagggtacta cggcatggat gtatgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1975
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3753 VH 蛋白質

<400> 1975

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Ser Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1976
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3753 VL DNA

<400> 1976
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1977
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3753 VL 蛋白質

<400> 1977

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1978
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3754 VH DNA

<400> 1978
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggg agctatgata tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg gtgagagtta catatactac 180

gcagagtcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtttta tggcatggat gtatgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1979
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3754 VH 蛋白質

<400> 1979

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Gly Glu Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3A 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列。

【0440】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 3B 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3B 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列。

【0441】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 3C 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3C 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列。

【0442】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 3A 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3A 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列。

【0443】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 3B 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2

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

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

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

<210> 1980
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3754 VL DNA

<400> 1980
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1981
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3754 VL 蛋白質

<400> 1981

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1982
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3756 VH DNA

<400> 1982
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggg agctatgata tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg gtgagagtta catatactac 180

gcagagtcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgt cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1983
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3756 VH 蛋白質

<400> 1983

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Gly Glu Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1984
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3756 VL DNA

<400> 1984
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1985
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3756 VL 蛋白質

<400> 1985

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1986
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3764 VH DNA

<400> 1986
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggg agctatgata tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg gtgagagtta catatactac 180

gcagagtcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1987
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3764 VH 蛋白質

<400> 1987

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Gly Glu Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1988
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3764 VL DNA

<400> 1988
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcg gagcgaatca gtacattagc gactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcagccaatt tgcacacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaggt tcccttacac tttcggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1989
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3764 VL 蛋白質

<400> 1989

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1990
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3766 VH DNA

<400> 1990
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggg agctatgata tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg gtgagagtta catatactac 180

gcagagtcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 1991
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3766 VH 蛋白質

<400> 1991

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Gly Glu Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 1992
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3766 VL DNA

<400> 1992
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcg aagcgagtga agacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tgcaatacgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtagtcag tacgccaact tcccttacac tttcggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1993
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3766 VL 蛋白質

<400> 1993

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

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

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

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

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

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

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

<210> 1994
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3707 VH DNA

<400> 1994

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacgga      300

ccaagagagt cggactacta catggacgta tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcc      360

tca                                                                    363
```

<210> 1995

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3707 VH 蛋白質

<400> 1995

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Pro Arg Glu Ser Asp Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1996
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3707 VL DNA

<400> 1996
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3B 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列。

【0444】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 3C 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3C 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列。

【0445】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 3A 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3A 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列。

【0446】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 3B 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3B 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列。

【0447】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 3C 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagacaact ggcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 1997
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3707 VL 蛋白質

<400> 1997

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 1998
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3709 VH DNA

<400> 1998
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg ggtgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacgga 300

ccaagagatg tggactacta catggacgta tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 1999
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3709 VH 蛋白質

<400> 1999

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg 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 Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Pro Arg Asp Val Asp Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2000
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3709 VL DNA

<400> 2000
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagacaact ggcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 2001
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3709 VL 蛋白質

<400> 2001

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 2002
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3720 VH DNA

<400> 2002
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacgga 300

ccacagctta gtgactacta catggacgta tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 2003
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3720 VH 蛋白質

<400> 2003

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

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

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

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

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

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

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

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 2004
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3720 VL DNA

<400> 2004

```
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc       60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct      120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc      180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct      240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagacaact ggcctttcac ttttggcgga      300

gggaccaagg ttgagatcaa a                                                321
```

<210> 2005
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3720 VL 蛋白質

<400> 2005

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 2006
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3727 VH DNA

<400> 2006
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttccat cattactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtcg gacagagtac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacgga 300

ccaagagtca gtgactacta catggacgta tggggcaagg gtacaactgt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 2007
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3727 VH 蛋白質

<400> 2007

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 His His 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 Arg Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2008
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3727 VL DNA

<400> 2008
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagacaact ggcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 2009
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3727 VL 蛋白質

<400> 2009

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 2010
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3745 VH DNA

<400> 2010
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc ggttacccta tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatcg atcaacccta gtcgtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacgga 300

ccaagagtca gtgactacta catggacgta tggggcaagg gtacaactgt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 2011
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3745 VH蛋白質

<400> 2011

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

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

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

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

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

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

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2012
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3745 VL DNA

<400> 2012
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagacaact ggcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 2013
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3745 VL 蛋白質

<400> 2013

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3C 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列。

【0448】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 3A 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3A 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列。

【0449】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 3B 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3B 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列。

【0450】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 3C 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3C 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列。

【0451】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR3 序列包含

(i) 與選自由圖 3A 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 2014
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3780 VH DNA

<400> 2014
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct cctatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgctagagat 300

aagtaccaag actatagtgt tgacatatgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 2015
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3780 VH 蛋白質

<400> 2015

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Val Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2016
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3780 VL DNA

<400> 2016
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattgac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatttcc tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 2017

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3780 VL 蛋白質

<400> 2017

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

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

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

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

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

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

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

<210> 2018
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3675 VH DNA

<400> 2018
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtacgagtt actactgggt gtggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatca ctgcgagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagat 300

aagtaccaag actattcatt cgacatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 2019
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3675 VH 蛋白質

<400> 2019

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
20 25 30

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2020
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3675 VL DNA

<400> 2020
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattgac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatttcc tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 2021
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3675 VL 蛋白質

<400> 2021

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

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

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

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

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

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

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

<210> 2022
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3681 VH DNA

<400> 2022
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggagtt actactggaa ttggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatcc agcctagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgctagagat 300

aagtaccaag actattcatt cgacatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 2023
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3681 VH 蛋白質

<400> 2023

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2024
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3681 VL DNA

<400> 2024
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattgac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatttcc tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 2025
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3681 VL 蛋白質

<400> 2025

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

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

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

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

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

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

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

<210> 2026
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3684 VH DNA

<400> 2026
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgttagtt actactggaa ttggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatca cttatagtgg gagcacccag 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgctagagat 300

aagtaccaag actattcatt cgacatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 2027
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3684 VH 蛋白質

<400> 2027

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Val
            20                  25                  30

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 2028
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3684 VL DNA

<400> 2028
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattgac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatttcc tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 2029

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3684 VL 蛋白質

<400> 2029

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

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

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

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

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

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

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

<210> 2030
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3698 VH DNA

<400> 2030
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcgct agtagtagtt actactggtc gtggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatcc ggggtagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3A 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列。

【0452】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR3 序列包含

(i) 與選自由圖 3B 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3B 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列。

【0453】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR3 序列包含

(i) 與選自由圖 3C 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3C 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列。

【0454】 本發明亦提供一種特異性結合至 FIXa 的經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及該 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 包含選自由以下圖 3A 中之抗體組成之群之抗 FIXa 抗體的 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3：BIIB-9-605、BIIB-9-475、BIIB-9-477、BIIB-9-479、BIIB-9-480、BIIB-9-558、BIIB-9-414、BIIB-9-415、BIIB-9-425、BIIB-9-440、BIIB-9-452、BIIB-9-460、BIIB-9-461、BIIB-9-465、BIIB-9-564、BIIB-9-484、BIIB-9-469、BIIB-9-566、BIIB-9-567、BIIB-9-569、BIIB-9-588、BIIB-9-611、BIIB-9-619、BIIB-9-626、

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgctagagat 300

aagtaccaag actattcatt cgacatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 2031
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3698 VH 蛋白質

<400> 2031

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Arg Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2032
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3698 VL DNA

<400> 2032
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattgac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatttcc tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 2033
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3698 VL 蛋白質

<400> 2033

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

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

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

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

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

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

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

<210> 2034
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3704 VH DNA

<400> 2034
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgcgt acgcgtggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attaccaggg gaagacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgctagagat 300

aagtaccaag actattcatt cgacatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 2035
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3704 VH蛋白質

<400> 2035

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2036
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3704 VL DNA

<400> 2036
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattgac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatttcc tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 2037
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3704 VL 蛋白質

<400> 2037

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

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

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

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

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

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

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

<210> 2038
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3595 VH-CDR1

<400> 2038

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 2039
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3601 VH-CDR1

<400> 2039

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ser Met Asn
1 5

<210> 2040
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3604 VH-CDR1

<400> 2040

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Val
1 5

<210> 2041
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3617 VH-CDR1

<400> 2041

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Thr
1 5

<210> 2042
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3618 VH-CDR1

<400> 2042

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Glu Met Val
1 5

<210> 2043
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3621 VH-CDR1

<400> 2043

Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Ser Met Ala
1 5

<210> 2044
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3647 VH-CDR1

<400> 2044

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Val
1 5

<210> 2045
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3649 VH-CDR1

<400> 2045

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ala
1 5

<210> 2046
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3650 VH-CDR1

<400> 2046

Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Glu Met Asn
1 5

<210> 2047
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3654 VH-CDR1

<400> 2047

Phe Thr Phe Glu Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 2048
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3753 VH-CDR1

<400> 2048

Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Asp Met Asn
1 5

<210> 2049
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3754 VH-CDR1

<400> 2049

Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Asp Met Asn
1 5

<210> 2050
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3756 VH-CDR1

<400> 2050

Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Asp Met Asn
1 5

<210> 2051
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3764 VH-CDR1

<400> 2051

Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Asp Met Asn
1 5

<210> 2052
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3766 VH-CDR1

<400> 2052

Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Asp Met Asn
1 5

<210> 2053
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3707 VH-CDR1

<400> 2053

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 2054
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3709 VH-CDR1

<400> 2054

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 2055
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3720 VH-CDR1

<400> 2055

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 2056
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3727 VH-CDR1

<400> 2056

Tyr Thr Phe His His Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 2057
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3745 VH-CDR1

<400> 2057

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Pro Met His
1 5

<210> 2058
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3780 VH-CDR1

<400> 2058

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 2059
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

BIIB-9-883 、 BIIB-9-419 、 BIIB-9-451 、 BIIB-9-473 、 BIIB-9-565 、 BIIB-9-573,BIIB-9-579 、 BIIB-9-581 、 BIIB-9-582 、 BIIB-9-585 、 BIIB-9-587 、 BIIB-9-590 、 BIIB-9-592 、 BIIB-9-606 、 BIIB-9-608 BIIB-9-616 、 BIIB-9-621 、 BIIB-9-622 、 BIIB-9-627 、 BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336。

【0455】 在一些實施例中，本發明包括特異性結合至 FIXa 的經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及該 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 包含選自由以下圖 3B 中之抗體組成之群之抗 FIXa 抗體的 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3：BIIB-9-408 、 BIIB-9-416 、 BIIB-9-629 或 BIIB-9-885。

【0456】 在其他實施例中，本發明提供一種特異性結合至 FIXa 的經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及該 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 包含選自由以下圖 3C 中之抗體組成之群之抗 FIXa 抗體的 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3：BIIB-9-607 、 BIIB-9-471 、 BIIB-9-472 、 BIIB-9-439 、 BIIB-9-446 、 BIIB-9-568 、 BIIB-9-615 、 BIIB-9-628 、 BIIB-9-882 、 BIIB-9-884 、 BIIB-9-886 、 BIIB-9-887 、 BIIB-9-888 、 BIIB-9-889 、 BIIB-9-433 、 BIIB-9-445 、 BIIB-9-470 、 BIIB-9-625 、 BIIB-9-1264、BIIB-9-1265、BIIB-9-1266、BIIB-9-1267、BIIB-9-1268、BIIB-9-1269 、 BIIB-9-1270、BIIB-9-1271、BIIB-9-1272、BIIB-9-1273、BIIB-9-1274、BIIB-9-1275 、 BIIB-9-1276、BIIB-9-1277、BIIB-9-1278、BIIB-9-1279、BIIB-9-1280、BIIB-9-1281 、 BIIB-9-1282 、 BIIB-9-1283 、 BIIB-9-1284 、 BIIB-9-1285 、 BIIB-9-1286 及 BIIB-9-1287。

【0457】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ

<220>
<223> BIIB-9-3675 VH-CDR1

<400> 2059

Gly Ser Ile Ser Ser Thr Ser Tyr Tyr Trp Val
1 5 10

<210> 2060
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3681 VH-CDR1

<400> 2060

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 2061
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3684 VH-CDR1

<400> 2061

Gly Ser Ile Ser Ser Val Ser Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 2062
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3698 VH-CDR1

<400> 2062

Gly Ser Ile Ala Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 2063

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3704 VH-CDR1

<400> 2063

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Ala Tyr Ala Trp Ser
1 5 10

<210> 2064
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3595 VH-CDR2

<400> 2064

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2065
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3601 VH-CDR2

<400> 2065

Ser Ile Ser Ser Ala Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2066
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3604 VH-CDR2

<400> 2066

Ser Ile Ser Ser Gly Asp Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2067
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3617 VH-CDR2

<400> 2067

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Thr Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2068
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3618 VH-CDR2

<400> 2068

Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2069
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3621 VH-CDR2

<400> 2069

Gly Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2070
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3647 VH-CDR2

<400> 2070

Ser Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2071
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3649 VH-CDR2

<400> 2071

Gly Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2072
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3650 VH-CDR2

<400> 2072

Ala Ile Ser Ala Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2073
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3654 VH-CDR2

<400> 2073

Gly Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2074
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3753 VH-CDR2

<400> 2074

Ser Ile Ser Asp Ser Ala Ser Tyr Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2075

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3754 VH-CDR2

<400> 2075

Ser Ile Ser Ser Gly Glu Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2076
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3756 VH-CDR2

<400> 2076

Ser Ile Ser Ser Gly Glu Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2077
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3764 VH-CDR2

<400> 2077

Ser Ile Ser Ser Gly Glu Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2078
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3766 VH-CDR2

<400> 2078

Ser Ile Ser Ser Gly Glu Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2079
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3707 VH-CDR2

<400> 2079

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 2080
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3709 VH-CDR2

<400> 2080

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 2081
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3720 VH-CDR2

<400> 2081

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 2082
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3727 VH-CDR2

<400> 2082

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Arg Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 2083
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3745 VH-CDR2

<400> 2083

Ser Ile Asn Pro Ser Arg Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 2084
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3780 VH-CDR2

<400> 2084

Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 2085
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3675 VH-CDR2

<400> 2085

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

<210> 2086
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3681 VH-CDR2

<400> 2086

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

<210> 2087
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3684 VH-CDR2

<400> 2087

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

<210> 2088
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3698 VH-CDR2

<400> 2088

Ser Ile Arg Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 2089
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3704 VH-CDR2

<400> 2089

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

<210> 2090
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3595 VH-CDR3

<400> 2090

Ala Arg Asp Leu Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2091
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

ID NO: 800-844、SEQ ID NO: 845-889 及 SEQ ID NO: 890-934 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(第 I 類抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 935-979、SEQ ID NO: 980-1024 及 SEQ ID NO: 1025-1069 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(第 I 類抗體之 VL CDR)。

【0458】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1070-1073、SEQ ID NO: 1074-1077 及 SEQ ID NO: 1078-1081 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(第 II 類抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1082-1085、SEQ ID NO: 1086-1089 及 SEQ ID NO: 1090-1093 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(第 II 類抗體之 VL CDR)。

【0459】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1094-1135、SEQ ID NO: 1136-1177 及 SEQ ID NO: 1178-1219 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(第 III 類抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1220-1261、SEQ ID NO: 1262-1303 及 SEQ ID NO: 1304-1345 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(第 III 類抗體之 VL CDR)。

【0460】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 815、SEQ ID NO: 860 及 SEQ ID NO: 905 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-484 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、SEQ ID NO: 995 及 SEQ ID NO: 1040 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-484 抗體之 VL CDR)。

【0461】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 843、SEQ ID NO: 888 及 SEQ ID NO: 933 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-1335 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、SEQ ID NO: 995 及 SEQ ID NO: 1040 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-1335 抗體之 VL CDR)。

<223> BIIB-9-3601 VH-CDR3

<400> 2091

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2092
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3604 VH-CDR3

<400> 2092

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2093
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3617 VH-CDR3

<400> 2093

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2094
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3618 VH-CDR3

<400> 2094

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2095
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3621 VH-CDR3

<400> 2095

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2096
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3647 VH-CDR3

<400> 2096

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2097
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3649 VH-CDR3

<400> 2097

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2098
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3650 VH-CDR3

<400> 2098

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2099
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3654 VH-CDR3

<400> 2099

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2100
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3753 VH-CDR3

<400> 2100

Ala Arg Asp Val Ser Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2101
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3754 VH-CDR3

<400> 2101

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2102
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3756 VH-CDR3

<400> 2102

Val Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2103
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3764 VH-CDR3

<400> 2103

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2104
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3766 VH-CDR3

<400> 2104

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2105
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3707 VH-CDR3

<400> 2105

Ala Arg Asp Gly Pro Arg Glu Ser Asp Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 2106
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3709 VH-CDR3

<400> 2106

Ala Arg Asp Gly Pro Arg Asp Val Asp Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 2107
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3720 VH-CDR3

<400> 2107

Ala Arg Asp Gly Pro Gln Leu Ser Asp Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 2108
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3727 VH-CDR3

<400> 2108

Ala Arg Asp Gly Pro Arg Val Ser Asp Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 2109
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3745 VH-CDR3

<400> 2109

Ala Arg Asp Gly Pro Arg Val Ser Asp Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 2110
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-3780 VH-CDR3

<400> 2110

Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Val Asp Ile
1 5 10

<210> 2111
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3675 VH-CDR3

<400> 2111

Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 2112
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3681 VH-CDR3

<400> 2112

Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 2113
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3684 VH-CDR3

<400> 2113

Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 2114
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3698 VH-CDR3

<400> 2114

Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 2115
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3704 VH-CDR3

<400> 2115

Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 2116
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3595 VL-CDR1

<400> 2116

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2117
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3601 VL-CDR1

<400> 2117

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2118
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3604 VL-CDR1

<400> 2118

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2119
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3617 VL-CDR1

<400> 2119

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2120
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3618 VL-CDR1

<400> 2120

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2121
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3621 VL-CDR1

<400> 2121

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2122
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3647 VL-CDR1

<400> 2122

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2123
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3649 VL-CDR1

<400> 2123

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2124
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3650 VL-CDR1

<400> 2124

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2125
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3654 VL-CDR1

<400> 2125

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2126
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3753 VL-CDR1

<400> 2126

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2127
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3754 VL-CDR1

<400> 2127

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2128
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3756 VL-CDR1

<400> 2128

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

【0462】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 844、SEQ ID NO: 889 及 SEQ ID NO: 934 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-1336 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、SEQ ID NO: 995 及 SEQ ID NO: 1040 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-1336 抗體之 VL CDR)。

【0463】 在其他態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與抗體 BIIB-9-484、BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336 交叉競爭，及/或與抗體 BIIB-9-484、BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336 結合至相同抗原決定基。在某些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VH CDR3 包含 ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905，BIIB-9-484 VH CDR3)；VH CDR2 包含 SISSX$_1$X$_2$SYIYYAX$_3$SVKG (SEQ ID NO: 754)，其中 X$_1$ 係 S、G 或任何保守取代，X$_2$ 係 S、E 或任何保守取代，且 X$_3$ 係 D、E 或任何保守取代；VH CDR1 包含 FTFX$_4$SYX$_5$MX$_6$ (SEQ ID NO: 755)，其中 X$_4$ 係 S、G 或任何保守取代，X$_5$ 係 D、S 或任何保守取代，且 X$_6$ 係 H、N 或任何保守取代。抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含針對 VH CDR1 之 SEQ ID NO: 815、針對 VH CDR2 之 SEQ ID NO: 860 及針對 VH CDR3 之 SEQ ID NO: 905。(BIIB-9-484 VH CDR)

【0464】 在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括

(a1) 分別包含 SEQ ID NO: 809、SEQ ID NO: 854 及 SEQ ID NO: 899 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-440 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 944、SEQ ID NO: 989 及 SEQ ID NO: 1034 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-440 抗體之 VL CDR)；

(a2) 分別包含 SEQ ID NO: 1102、SEQ ID NO: 1144 及 SEQ ID NO: 1186 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-882 抗體之 VH CDR)，及/或分別包

<223> BIIB-9-3764 VL-CDR1

<400> 2129

Gly Ala Asn Gln Tyr Ile Ser Asp Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2130
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3766 VL-CDR1

<400> 2130

Glu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2131
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3707 VL-CDR1

<400> 2131

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu
1 5 10

<210> 2132
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3709 VL-CDR1

<400> 2132

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu
1 5 10

<210> 2133
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3720 VL-CDR1

<400> 2133

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu
1 5 10

<210> 2134
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3727 VL-CDR1

<400> 2134

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu
1 5 10

<210> 2135
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3745 VL-CDR1

<400> 2135

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu
1 5 10

<210> 2136
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3780 VL-CDR1

<400> 2136

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

<210> 2137
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3675 VL-CDR1

<400> 2137

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

<210> 2138
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3681 VL-CDR1

<400> 2138

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

<210> 2139
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3684 VL-CDR1

<400> 2139

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

<210> 2140
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3698 VL-CDR1

<400> 2140

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

<210> 2141
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3704 VL-CDR1

<400> 2141

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

<210> 2142
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3595 VL-CDR2

<400> 2142

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2143
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3601 VL-CDR2

<400> 2143

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2144
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3604 VL-CDR2

<400> 2144

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2145
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3617 VL-CDR2

<400> 2145

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2146
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3618 VL-CDR2

<400> 2146

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3621 VL-CDR2

<400> 2147

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2148
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-3647 VL-CDR2

<400> 2148

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2149
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3649 VL-CDR2

<400> 2149

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2150
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3650 VL-CDR2

<400> 2150

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2151
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3654 VL-CDR2

<400> 2151

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2152
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3753 VL-CDR2

<400> 2152

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2153
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3754 VL-CDR2

<400> 2153

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2154
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3756 VL-CDR2

<400> 2154

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 2155
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3764 VL-CDR2

<400> 2155

Asp Ala Ala Asn Leu His Thr
1 5

<210> 2156
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3766 VL-CDR2

<400> 2156

Asp Ala Ser Asn Leu Gln Tyr
1 5

<210> 2157
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3707 VL-CDR2

<400> 2157

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 2158
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3709 VL-CDR2

<400> 2158

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 2159
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3720 VL-CDR2

<400> 2159

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 2160
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3727 VL-CDR2

<400> 2160

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 2161
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3745 VL-CDR2

<400> 2161

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 2162
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3780 VL-CDR2

<400> 2162

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 2163
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3675 VL-CDR2

<400> 2163

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 2164
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3681 VL-CDR2

<400> 2164

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 2165
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3684 VL-CDR2

<400> 2165

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 2166
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3698 VL-CDR2

<400> 2166

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 2167
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

含 SEQ ID NO: 1228、SEQ ID NO: 1270 及 SEQ ID NO: 1312 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-882 抗體之 VL CDR)；

(a3) 分別包含 SEQ ID NO: 811、SEQ ID NO: 856 及 SEQ ID NO: 901 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-460 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 946、SEQ ID NO: 991 及 SEQ ID NO: 1036 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-460 抗體之 VL CDR)；或

(a4) 分別包含 SEQ ID NO: 1108、SEQ ID NO: 1150 及 SEQ ID NO: 1192 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-433 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1234、SEQ ID NO: 1276 及 SEQ ID NO: 1318 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-433 抗體之 VL CDR)；

【0465】　在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 822、SEQ ID NO: 867 及 SEQ ID NO: 912 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-619 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 957、SEQ ID NO: 1002 及 SEQ ID NO: 1047 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-619 抗體之 VL CDR)。

【0466】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括

(i)　分別包含 SEQ ID NO: 843、SEQ ID NO: 888 及 SEQ ID NO: 933 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-1335 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、SEQ ID NO: 995 及 SEQ ID NO: 1040 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-1335 抗體之 VL CDR)；或

(ii)　分別包含 SEQ ID NO: 844、SEQ ID NO: 889 及 SEQ ID NO: 934 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-1336 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、SEQ ID NO: 995 及 SEQ ID NO: 1040 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-1336 抗體之 VL CDR)。

<223> BIIB-9-3704 VL-CDR2

<400> 2167

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 2168
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3595 VL-CDR3

<400> 2168

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2169
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3601 VL-CDR3

<400> 2169

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2170
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3604 VL-CDR3

<400> 2170

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2171
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3617 VL-CDR3

<400> 2171

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2172
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3618 VL-CDR3

<400> 2172

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2173
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3621 VL-CDR3

<400> 2173

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2174
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3647 VL-CDR3

<400> 2174

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2175
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3649 VL-CDR3

<400> 2175

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2176
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3650 VL-CDR3

<400> 2176

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2177
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3654 VL-CDR3

<400> 2177

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2178
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3753 VL-CDR3

<400> 2178

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2179
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3754 VL-CDR3

<400> 2179

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2180
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3756 VL-CDR3

<400> 2180

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2181
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3764 VL-CDR3

<400> 2181

Gln Gln Tyr Ala Arg Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2182
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3766 VL-CDR3

<400> 2182

Ser Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2183
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3707 VL-CDR3

<400> 2183

Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 2184
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3709 VL-CDR3

<400> 2184

Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 2185
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3720 VL-CDR3

<400> 2185

Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 2186
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-3727 VL-CDR3

<400> 2186

Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 2187
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3745 VL-CDR3

<400> 2187

Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 2188
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3780 VL-CDR3

<400> 2188

Gln Gln Ala Asn Phe Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 2189
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3675 VL-CDR3

<400> 2189

Gln Gln Ala Asn Phe Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 2190
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3681 VL-CDR3

<400> 2190

Gln Gln Ala Asn Phe Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 2191
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3684 VL-CDR3

<400> 2191

Gln Gln Ala Asn Phe Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 2192
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3698 VL-CDR3

<400> 2192

Gln Gln Ala Asn Phe Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 2193
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-3704 VL-CDR3

<400> 2193

Gln Gln Ala Asn Phe Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 2194
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR1 共同序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 S、G 或 E

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 係 Y 或 F

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 S、E、G 或 D

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 係 N、V、A 或 T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)

<400> 2194

Phe Thr Phe Xaa Ser Xaa Xaa Met Xaa
1 5

<210> 2195
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR2 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係 S、A、Y 或 G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 S 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 係 S、A 或 G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 係 S、G 或 D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 S、T 或 G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 係 Y 或 T

<400> 2195

Xaa Ile Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2196
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR3 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 L 或 V

<400> 2196

Ala Arg Asp Xaa Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2197
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR2 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 S 或 D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 係 G 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 係 E 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 係 Y 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 係 E 或 D

<400> 2197

Ser Ile Ser Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Ile Xaa Tyr Ala Xaa Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2198
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR3 共同序列

【0467】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH，其中該 VH 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179 及 181 (對於第 I 類抗體，SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87 及 89；對於第 II 類抗體，SEQ ID NO: 91、93、95 及 97；及對於第 III 類抗體，SEQ ID NO: 99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179 及 181)。

【0468】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL，其中該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係 A 或 V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 係 G 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 係 Y 或 F

<400> 2198

Xaa Arg Asp Val Xaa Gly Tyr Ala Gly Xaa Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2199
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR1 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係 Q、G 或 E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 係 S 或 N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 Q 或 E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 係 D 或 Y

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 A 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 係 N 或 D

<400> 2199

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2200
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR2 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 係 S 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 係 E、H 或 Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 T 或 Y

<400> 2200

Asp Ala Xaa Asn Leu Xaa Xaa
1 5

<210> 2201
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR3 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係 Q 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 係 N 或 R

<400> 2201

Xaa Gln Tyr Ala Xaa Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 2202
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL CDR1 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 T 或 H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 係 S、G 或 H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 Y 或 P

<400> 2202

Tyr Thr Phe Xaa Xaa Tyr Xaa Met His
1 5

<210> 2203
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> VL CDR2 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係 I 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 係 G 或 R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 係 S 或 R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 係 S 或 E

<400> 2203

Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 2204
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL CDR3 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 係 R 或 Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 V、D、L 或 E

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 係 S 或 V

<400> 2204

Ala Arg Asp Gly Pro Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 2205
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR1 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 S 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 係 S、T、G 或 V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 S 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 係 Y 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 係 G、V、N 或 S

<400> 2205

Gly Ser Ile Xaa Ser Xaa Xaa Tyr Xaa Trp Xaa
1 5 10

<210> 2206
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR2 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係 S 或 Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 係 S、Y、R、T 或 Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 Y、G、P 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 係 S 或 Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 S 或 K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 係 Y 或 Q

<400> 2206

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 2207
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR3 共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)
<223> Xaa 係 F 或 V

<400> 2207

Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Xaa Asp Ile
1 5 10

283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365及367 (對於第I類抗體，SEQ ID NO: 191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273及275；對於第II類抗體，SEQ ID NO: 277、279、281及283；及對於第III類抗體，SEQ ID NO: 285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365及367)。

【0469】 在一些態樣中，抗FIXa抗體或其抗原結合部分包含VH及VL，其中

(i) 該VH包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179及181 (對於第I類抗體，SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、

73、75、77、79、81、83、85、87 及 89；對於第 II 類抗體，SEQ ID NO: 91、93、95 及 97；及對於第 III 類抗體，SEQ ID NO: 99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179 及 181)；且

(ii) 該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365 及 367 (對於第 I 類抗體，SEQ ID NO: 191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273 及 275；對於第 II 類抗體，SEQ ID NO: 277、279、281 及 283；及對於第 III 類抗體，SEQ ID NO: 285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365 及 367)。

【0470】 在某些態樣中，抗 FIXa 抗體包含來自特定生殖系重鏈免疫球蛋白基因之重鏈可變區及/或來自特定生殖系輕鏈免疫球蛋白基因之輕鏈可變區。在一

些實施例中，抗 FIXa 抗體之 VH 序列可來源於 V、D 或 J 生殖系序列中之任一種，及/或抗 FIXa 抗體之 VL 序列可來源於 κ 或 λ 生殖系序列中之任一種。

【0471】 如本文所展示，已製備出對 FIXa 具有特異性之人類抗體，其包含作為人類生殖系基因之產物或來源於人類生殖系基因的重鏈可變區。因此，本文提供經分離之 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含作為選自由以下組成之群之人類 VH 生殖系基因之產物或來源於該人類 VH 生殖系基因的重鏈可變區：VH1-18、VH1-46、VH3-21、VH3-30、VH4-31、VH4-39、VH4-0B、VH5-51 及其任何組合。在特定實施例中，VH 生殖系基因係選自由以下組成之群：VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4、VH5-51.1 及其任何組合。

【0472】 在其他態樣中，本文提供經分離之 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含作為選自由以下組成之群之人類 VL 生殖系基因之產物或來源於該人類 VL 生殖系基因的重鏈可變區：VK1-05、VK1-12、VK1-39、VK2-28、VK3-11、VK3-15、VK3-20、VK4-01 及其任何組合。在特定實施例中，該 VL 生殖系基因係選自由以下組成之群：VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20 及其任何組合。

【0473】 本文所描述之抗體包括含作為以上所列人類生殖系 VH 基因之一之產物或來源於該基因之重鏈可變區，且亦包含作為以上所列人類生殖系 VK 基因之一之產物或來源於該基因之輕鏈可變區，如圖中所示。

【0474】 如本文所使用，若人類抗體之可變區係獲自使用人類生殖系免疫球

蛋白基因之系統，則該抗體包含作為特定生殖系序列之「產物」或「來源於」特定生殖系序列的重鏈及輕鏈可變區。該等系統包括以所關注抗原使帶有人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠免疫，或以所關注抗原篩選在噬菌體上展示之人類免疫球蛋白基因庫。因此，作為人類生殖系免疫球蛋白序列之「產物」或「來源於」人類生殖系免疫球蛋白序列之人類抗體可藉由將該人類抗體之胺基酸序列與人類生殖系免疫球蛋白之胺基酸序列進行比較，及選擇序列最接近(亦即，最大一致性百分比)該人類抗體之序列的人類生殖系免疫球蛋白序列來鑑別。作為特定人類生殖系免疫球蛋白序列之「產物」或「來源於」特定人類生殖系免疫球蛋白序列之人類抗體與該生殖系序列相比可含有胺基酸差異，此係歸因於例如天然存在之體細胞突變或有意引入之定點突變。然而，當與其他物種之生殖系免疫球蛋白胺基酸序列(例如鼠類生殖系序列)進行比較時，所選人類抗體典型地與由人類生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列具有至少 90%之胺基酸序列一致性，且含有將人類抗體鑑別為屬於人類的胺基酸殘基。在某些情況下，人類抗體之胺基酸序列可與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少 95%，或甚至是至少 96%、97%、98%或 99%一致。典型地，來源於特定人類生殖系序列之人類抗體將展示與人類生殖系免疫球蛋白基因所編碼之胺基酸序列不超過 10 個胺基酸之差異。在某些情況下，人類抗體可展示與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列不超過 5 個，或甚至不超過 4 個、3 個、2 個或 1 個胺基酸之差異。

【0475】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中

(a1) VH 包含與 SEQ ID NO: 31 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 221 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、

至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列(分別為 BIIB-9-484 之 VH 及 VL)；

(a2) VH 包含與 SEQ ID NO: 19 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 209 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列(分別為 BIIB-9-440 之 VH 及 VL)；

(a3) VH 包含與 SEQ ID NO: 115 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 301 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列(分別為 BIIB-9-882 之 VH 及 VL)；

(a4) VH 包含與 SEQ ID NO: 23 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 213 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列(分別為 BIIB-9-460 之 VH 及 VL)；

(a5) VH 包含與 SEQ ID NO: 127 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 313 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列(分別為 BIIB-9-433 之 VH 及 VL)；

(a6) VH 包含與 SEQ ID NO: 45 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包

含與 SEQ ID NO: 235 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列(分別為 BIIB-9-619 之 VH 及 VL)；

(a7) VH 包含與 SEQ ID NO: 87 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 221 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列(分別為 BIIB-9-1335 之 VH 及 VL)；或

(a8) VH 包含與 SEQ ID NO: 89 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 221 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列(分別為 BIIB-9-1336 之 VH 及 VL)。

【0476】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與 BIIB-9-1336 結合至相同抗原決定基。在其他態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至與 BIIB-9-1336 之抗原決定基重疊之抗原決定基。在一些實施例中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至包含至少一個位於 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號位置 91 與 101、125 與 128、165 與 179 或 232 與 241 之間之胺基酸的抗原決定基區(分別對應於 SEQ ID NO: 758 中之位置 76 至 88、112 至 115、153 至 167 及 222 至 231)。

【0477】　如本文所使用，片語「胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基」及其語法變化形式係指藉由與絲胺酸蛋白酶胰凝乳蛋白酶原之同源性描述 FIX 中之某些胺基酸。在本發明中，在絲胺酸蛋白酶結構域內之胰凝乳蛋白酶原編號係根據 Hopfner 等人(EMBO J. 1997; 16:6626-35)使用。對於本發明，僅在本文中明確指

示時才使用胰凝乳蛋白酶原編號。所揭示之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基與SEQ ID NO: 758 中胺基酸位置之間的對應性提供於下表中：

| FIXa 胰凝乳蛋白酶原編號與 SEQ ID NO: 758 位置之間之對應性 | |
|---|---|
| FIXa 胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 | SEQ ID NO: 758 胺基酸殘基 |
| H91 | H76 |
| H92 | H77 |
| N93 | N78 |
| H101 | H88 |
| D125 | D112 |
| K126 | K113 |
| E127 | E114 |
| Y128 | Y115 |
| R165 | R153 |
| Y177 | Y165 |
| N178 | N166 |
| N179 | N167 |
| S232 | S222 |
| R233 | R223 |
| Y234 | Y224 |
| V235 | V225 |
| N236 | N226 |
| W237 | W227 |
| E240 | E230 |
| K241 | K231 |
| N100 | N87 |
| K132 | K121 |
| Y137 | Y126 |
| R170 | R158 |
| T172 | T160 |
| F174 | F162 |
| T175 | T163 |
| H185 | H174 |
| E202 | E192 |
| G205 | G195 |

【0478】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至包含以下 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基中之至少一個的抗原決定基：H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241 (分別對應於 SEQ ID NO: 758 中之位置 H76、H77、N78、H88、D112、K113、E114、Y115、R153、Y165、N166、N167、S222、R223、Y224、V225、N226、W227、E230 及 K231)。在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至包含至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 或 19 個選自由 FIXa 重鏈序列中

之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基組成之群之胺基酸殘基的抗原決定基：H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241 (分別對應於 SEQ ID NO: 758 中之位置 H76、H77、N78、H88、D112、K113、E114、Y115、R153、Y165、N166、N167、S222、R223、Y224、V225、N226、W227、E230 及 K231)。

【0479】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至包含以下 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基的抗原決定基：H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241 (分別對應於 SEQ ID NO: 758 中之位置 H76、H77、N78、H88、D112、K113、E114、Y115、R153、Y165、N166、N167、S222、R223、Y224、V225、N226、W227、E230 及 K231)。

【0480】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至由以下 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基組成的抗原決定基：H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241 (分別對應於 SEQ ID NO: 758 中之位置 H76、H77、N78、H88、D112、K113、E114、Y115、R153、Y165、N166、N167、S222、R223、Y224、V225、N226、W227、E230 及 K231)。

【0481】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 N93、R165、N178 及 R233(分別對應於 SEQ ID NO: 758 中之位置 N78、R153、N166 及 R223)的抗原決定基。

【0482】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至不包含以下至少一個 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基的抗原決定基：N100、K132、Y137、R170、T172、F174、T175、H185、E202 及 G205 (分別對應於 SEQ ID NO: 758 中之位置 N87、K121、Y126、R158、T160、F162、T163、H174、

E192 及 G195)。在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至不包含以下 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基的抗原決定基：N100、K132、Y137、R170、T172、F174、T175、H185、E202 及 G205 (分別對應於 SEQ ID NO: 758 中之位置 N87、K121、Y126、R158、T160、F162、T163、H174、E192 及 G195)。

【0483】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至包含 FIXa 輕鏈(SEQ ID NO: 756)中之至少一個胺基酸殘基的抗原決定基。在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分所結合的 FIXa 輕鏈(SEQ ID NO: 756)中之抗原決定基係 K100。

【0484】 在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合的抗原決定基包含以下 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基：H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241 (分別對應於 SEQ ID NO: 758 中之位置 H76、H77、N78、H88、D112、K113、E114、Y115、R153、Y165、N166、N167、S222、R223、Y224、V225、N226、W227、E230 及 K231)；及 FIXa 輕鏈序列 (SEQ ID NO: 756)之胺基酸殘基 K100。在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合的抗原決定基由以下 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基：H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241 (分別對應於 SEQ ID NO: 758 中之位置 H76、H77、N78、H88、D112、K113、E114、Y115、R153、Y165、N166、N167、S222、R223、Y224、V225、N226、W227、E230 及 K231)；及 FIXa 輕鏈序列(SEQ ID NO: 756)之胺基酸殘基 K100 組成。

【0485】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合的抗原決定基與 FVIIIa 與 FIXa 之結合位點重疊。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結

合部分與 FVIIIa 交叉競爭結合至 FIXa。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分阻斷 FVIIIa 與 FIXa 之結合。

【0486】 在一些態樣中，特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其中該 VH CDR1 序列包含選自由表 7 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群的 VH CDR1 序列，或具有一個或兩個突變的表 7 中所揭示之 VH CDR1 序列。

【0487】 在一些態樣中，特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其中該 VH CDR2 序列包含選自由表 7 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群的 VH CDR2 序列，或具有一個或兩個突變的表 7 中所揭示之 VH CDR2 序列。

【0488】 在一些態樣中，特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其中該 VH CDR3 序列包含選自由表 7 中所揭示之 VH CDR3 序列組成之群的 VH CDR3 序列，或具有一個或兩個突變的表 7 中所揭示之 VH CDR3 序列。

【0489】 在一些態樣中，特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其中該 VL CDR1 序列包含選自由表 7 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群的 VL CDR1 序列，或具有一個或兩個突變的表 7 中所揭示之 VL CDR1 序列。

【0490】 在一些態樣中，特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其中該 VL CDR2 序列包含選自由表 7 中所揭示之 VL CDR2 序列組成之群的 VL CDR2 序列，或具有一個或兩個突變的表 7 中所揭示之 VL CDR2 序列。

【0491】 在一些態樣中，特異性結合至 FIXa 之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其中該 VL CDR3 序列包含選自由表 7

中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群的 VL CDR3 序列，或具有一個或兩個突變的表 7 中所揭示之 VL CDR3 序列。

【0492】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其中該 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列以及該 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列分別包含表 7 中所揭示之 VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列以及 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。

【0493】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 $FTFX_1SX_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO: 2194)，其中 $X_1$ 係 S、G 或 E，$X_2$ 係 Y 或 F，$X_3$ 係 S、E、G 或 D，且 $X_4$ 係 N、V、A 或 T；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 $X_5ISX_6X_7X_8X_9X_{10}IYYADSVKG$ (SEQ ID NO: 2195)，其中 $X_5$ 係 S、A、Y 或 G，$X_6$ 係 S 或 A，$X_7$ 係 S、A 或 G，$X_8$ 係 S、G 或 D，$X_9$ 係 S、T 或 G，且 $X_{10}$ 係 Y 或 T；及/或

(iii) 該 VH CDR3 包含胺基酸序列 $ARDX_{11}GGYAGYYGMDV$ (SEQ ID NO: 2196)，其中 $X_{11}$ 係 L 或 V。

【0494】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQDIANYLN (SEQ ID NO: 2116)；及/或

(ii) 該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASNLET (SEQ ID NO: 2142)；及/或

(iii) 該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQYANFPYT (SEQ ID NO: 2168)。

【0495】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 FTFX$_1$SX$_2$X$_3$MX$_4$ (SEQ ID NO: 2194)，其中 X$_1$ 係 S、G 或 E，X$_2$ 係 Y 或 F，X$_3$ 係 S、E、G 或 D，且 X$_4$ 係 N、V、A 或 T；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_5$ISX$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$IYYADSVKG (SEQ ID NO: 2195)，其中 X$_5$ 係 S、A、Y 或 G，X$_6$ 係 S 或 A，X$_7$ 係 S、A 或 G，X$_8$ 係 S、G 或 D，X$_9$ 係 S、T 或 G，且 X$_{10}$ 係 Y 或 T；及/或

(iii) 該 VH CDR3 包含胺基酸序列 ARDX$_{11}$GGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 2196)，其中 X$_{11}$ 係 L 或 V；且

進一步包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQDIANYLN (SEQ ID NO: 2116)；及/或 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASNLET (SEQ ID NO: 2142)；及/或 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQYANFPYT (SEQ ID NO: 2168)。

【0496】 在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括：VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 2038 至 2047 之 VH CDR1、選自 SEQ ID NO: 2064 至 2073 之 VH CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2090 至 2099 之 VH CDR3；及/或 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 2116 至 2125 之 VL CDR1、選自 SEQ ID NO: 2142 至 2151 之 VL CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2168 至 2177 之 VL CDR3。

【0497】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048)；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 SISX$_1$X$_2$X$_3$SYIX$_4$YAX$_5$SVKG (SEQ ID NO: 2197)，其中 X$_1$ 係 S 或 D，X$_2$ 係 G 或 S，X$_3$ 係 E 或 A，X$_4$ 係 Y 或 A，且 X$_5$ 係 E 或 D；及/或

(iii) 該 VH CDR3 包含胺基酸序列 $X_6$RDV$X_7$GYAG$X_8$YGMDV (SEQ ID NO: 2198)，其中 $X_6$ 係 A 或 V，$X_7$ 係 G 或 S，且 $X_8$ 係 Y 或 F。

【0498】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VL CDR1 包含胺基酸序列 $X_1$A$X_2X_3X_4$I$X_5X_6$YLN (SEQ ID NO: 2199)，其中 $X_1$ 係 Q、G 或 E，$X_2$ 係 S 或 N，$X_3$ 係 Q 或 E，$X_4$ 係 D 或 Y，$X_5$ 係 A 或 S，$X_6$ 係 N 或 D；及/或

(ii) 該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DA$X_7$NL$X_8X_9$ (SEQ ID NO: 2200)，其中 $X_7$ 係 S 或 A，$X_8$ 係 E、H 或 Q，且 $X_9$ 係 T 或 Y；及/或

(iii) 該 VL CDR3 包含胺基酸序列 $X_{10}$QYA$X_{11}$FPYT (SEQ ID NO: 2201)，其中 $X_{10}$ 係 Q 或 S，且 $X_{11}$ 係 N 或 R。

【0499】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048)；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 SIS$X_1X_2X_3$SYI$X_4$YA$X_5$SVKG (SEQ ID NO: 2197)，其中 $X_1$ 係 S 或 D，$X_2$ 係 G 或 S，$X_3$ 係 E 或 A，$X_4$ 係 Y 或 A，且 $X_5$ 係 E 或 D；及/或

(iii) 該 VH CDR3 包含胺基酸序列 $X_6$RDV$X_7$GYAG$X_8$YGMDV (SEQ ID NO: 2198)，其中 $X_6$ 係 A 或 V，$X_7$ 係 G 或 S，且 $X_8$ 係 Y 或 F；且

進一步包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(iv) 該 VL CDR1 包含胺基酸序列 $X_1$A$X_2X_3X_4$I$X_5X_6$YLN (SEQ ID NO: 2199)，其中 $X_1$ 係 Q、G 或 E，$X_2$ 係 S 或 N，$X_3$ 係 Q 或 E，$X_4$ 係 D 或 Y，$X_5$ 係 A 或 S，$X_6$ 係 N 或 D；及/或

(v) 該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DA$X_7$NL$X_8X_9$ (SEQ ID NO: 2200)，其中 $X_7$ 係 S

或 A，$X_8$ 係 E、H 或 Q，且 $X_9$ 係 T 或 Y；及/或

(vi) 該 VL CDR3 包含胺基酸序列 $X_{10}QYAX_{11}FPYT$ (SEQ ID NO: 2201)，其中 $X_{10}$ 係 Q 或 S，且 $X_{11}$ 係 N 或 R。

【0500】 在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括：VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 2048 至 2052 之 VH CDR1、選自 SEQ ID NO: 2074 至 2078 之 VH CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2100 至 2104 之 VH CDR3；及/或 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 2126 至 2130 之 VL CDR1、選自 SEQ ID NO: 2152 至 2156 之 VL CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2178 至 2182 之 VL CDR3。

【0501】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 $YTFX_1X_2YX_3MH$ (SEQ ID NO: 2202)，其中 $X_1$ 係 T 或 H，$X_2$ 係 S、G 或 H，且 $X_3$ 係 Y 或 P；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 $X_4INPSX_5GX_6TX_7YAQKFQG$ (SEQ ID NO: 2203)，其中 $X_4$ 係 I 或 S，$X_5$ 係 G 或 R，$X_6$ 係 S 或 R，且 $X_7$ 係 S 或 E；及/或

(iii) 該 VH CDR3 包含胺基酸序列 $ARDGPX_8X_9X_{10}DYYMDV$ (SEQ ID NO: 2204)，其中 $X_8$ 係 R 或 Q，$X_9$ 係 V、D、L 或 E，且 $X_{10}$ 係 S 或 V。

【0502】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116)；及/或該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASNRAT (SEQ ID NO: 2116)；及/或(iii)該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQRDNWPFT (SEQ ID NO: 2116)。

【0503】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 $YTFX_1X_2YX_3MH$ (SEQ ID NO: 2202)，其中 $X_1$

係 T 或 H，$X_2$ 係 S、G 或 H，且 $X_3$ 係 Y 或 P；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 $X_4$INPS$X_5$G$X_6$T$X_7$YAQKFQG (SEQ ID NO: 2203)，其中 $X_4$ 係 I 或 S，$X_5$ 係 G 或 R，$X_6$ 係 S 或 R，且 $X_7$ 係 S 或 E；及/或

(iii) 該 VH CDR3 包含胺基酸序列 ARDGP$X_8X_9X_{10}$DYYMDV (SEQ ID NO: 2204)，其中 $X_8$ 係 R 或 Q，$X_9$ 係 V、D、L 或 E，且 $X_{10}$ 係 S 或 V；且

進一步包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116)；及/或該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASNRAT (SEQ ID NO: 2116)；及/或(iii)該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQRDNWPFT (SEQ ID NO: 2116)。

【0504】 在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括：VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 2053 至 2057 之 VH CDR1、選自 SEQ ID NO: 2079 至 2083 之 VH CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2105 至 2109 之 VH CDR3；及/或 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 2131 至 2135 之 VL CDR1、選自 SEQ ID NO: 2157 至 2161 之 VL CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2183 至 2187 之 VL CDR3。

【0505】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GSI$X_1$S$X_2X_3$Y$X_4$W$X_5$ (SEQ ID NO: 2205)，其中 $X_1$ 係 S 或 A，$X_2$ 係 S、T、G 或 V，$X_3$ 係 S 或 A，$X_4$ 係 Y 或 A，且 $X_5$ 係 G、V、N 或 S；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 $X_6$I$X_7X_8X_9$G$X_{10}$T$X_{11}$YNPSLKS (SEQ ID NO: 2206)，其中 $X_6$ 係 S 或 Y，$X_7$ 係 S、Y、R、T 或 Q，$X_8$ 係 Y、G、P 或 A，$X_9$ 係 S 或 Q，$X_{10}$ 係 S 或 K，且 $X_{11}$ 係 Y 或 Q；及/或

(iii) 該 VH CDR3 包含胺基酸序列 ARDKYQDYS$X_{12}$DI，其中 $X_{12}$ 係 F 或 V (SEQ

ID NO: 2207)。

【0506】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQGIDSWLA (SEQ ID NO: 2136)；及/或該 VL CDR2 包含胺基酸序列 AASSLQS (SEQ ID NO: 2162)；及/或該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQANFLPFT (SEQ ID NO: 2188)。

【0507】 在一些態樣中，經分離之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、CDR2 及 CDR3，其中

(i) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 $GSIX_1SX_2X_3YX_4WX_5$ (SEQ ID NO: 2205)，其中 $X_1$ 係 S 或 A，$X_2$ 係 S、T、G 或 V，$X_3$ 係 S 或 A，$X_4$ 係 Y 或 A，且 $X_5$ 係 G、V、N 或 S；及/或

(ii) 該 VH CDR2 包含胺基酸序列 $X_6IX_7X_8X_9GX_{10}TX_{11}YNPSLKS$ (SEQ ID NO: 2206)，其中 $X_6$ 係 S 或 Y，$X_7$ 係 S、Y、R、T 或 Q，$X_8$ 係 Y、G、P 或 A，$X_9$ 係 S 或 Q，$X_{10}$ 係 S 或 K，且 $X_{11}$ 係 Y 或 Q；及/或

(iii) 該 VH CDR3 包含胺基酸序列 $ARDKYQDYSX_{12}DI$ (SEQ ID NO: 2207)，其中 $X_{12}$ 係 F 或 V；且

進一步包含 VL CDR1、CDR2 及 CDR3，其中該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQGIDSWLA (SEQ ID NO: 2136)；及/或該 VL CDR2 包含胺基酸序列 AASSLQS (SEQ ID NO: 2162)；及/或該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QQANFLPFT (SEQ ID NO: 2188)。

【0508】 在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含：VH CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 2058 至 2063 之 VH CDR1、選自 SEQ ID NO: 2084 至 2089 之 VH CDR2 及選自 SEQ ID NO: 2110 至 2115 之 VH CDR3；及/或 VL CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 2136 至 2141 之 VL CDR1、選自 SEQ ID NO: 2162 至 2167 之 VL CDR2 及選自 SEQ ID

NO: 2188 至 2193 之 VL CDR3。

【0509】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1935、1939、1943、1947、1951、1955、1959、1963、1967、1971、1975、1979、1983、1987、1991、1995、1999、2003、2007、2011、2015、2019、2023、2027、2031 及 2035。

【0510】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1937、1941、1945、1949、1953、1957、1961、1965、1969、1973、1977、1981、1985、1989、1993、1997、2001、2005、2009、2013、2017、2021、2025、2029、2033 及 2037。

【0511】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中

(i) 該 VH 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1935、1939、1943、1947、1951、1955、1959、1963、1967、1971、1975、1979、1983、1987、1991、1995、1999、2003、2007、2011、2015、2019、2023、2027、2031 及 2035；及/或

(ii) 該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1937、1941、1945、1949、1953、1957、1961、1965、1969、1973、1977、1981、1985、1989、1993、1997、2001、

2005、2009、2013、2017、2021、2025、2029、2033 及 2037。

【0512】 在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與 SEQ ID NO: 89 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列且該 VL 包含與 SEQ ID NO: 221 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列(分別為 BIIB-9-1336 之 VH 及 VL)。

【0513】 在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中

(a1) VH 包含與 SEQ ID NO: 1935 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1937 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a2) VH 包含與 SEQ ID NO: 1939 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1941 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a3) VH 包含與 SEQ ID NO: 1943 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1945 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a4) VH 包含與 SEQ ID NO: 1947 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1949 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、

至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a5) VH 包含與 SEQ ID NO: 1951 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1953 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a6) VH 包含與 SEQ ID NO: 1955 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1957 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a7) VH 包含與 SEQ ID NO: 1959 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1961 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a8) VH 包含與 SEQ ID NO: 1963 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1965 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a9) VH 包含與 SEQ ID NO: 1967 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1969 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a10) VH 包含與 SEQ ID NO: 1971 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1973 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、

至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a11) VH 包含與 SEQ ID NO: 1975 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1977 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a12) VH 包含與 SEQ ID NO: 1979 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1981 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a13) VH 包含與 SEQ ID NO: 1983 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1985 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a14) VH 包含與 SEQ ID NO: 1987 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1989 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a15) VH 包含與 SEQ ID NO: 1991 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1993 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a16) VH 包含與 SEQ ID NO: 1995 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 1997 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、

至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a17) VH 包含與 SEQ ID NO: 1999 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 2001 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a18) VH 包含與 SEQ ID NO: 2003 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 2005 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a19) VH 包含與 SEQ ID NO: 2007 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 2009 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a20) VH 包含與 SEQ ID NO: 2011 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 2013 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a21) VH 包含與 SEQ ID NO: 2015 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 2017 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a22) VH 包含與 SEQ ID NO: 2019 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 2021 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、

至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a23) VH 包含與 SEQ ID NO: 2023 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 2025 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a24) VH 包含與 SEQ ID NO: 2027 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 2029 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；

(a25) VH 包含與 SEQ ID NO: 2031 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 2033 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列；或

(a26) VH 包含與 SEQ ID NO: 2035 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列，且 VL 包含與 SEQ ID NO: 2037 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列。

【0514】　在一些態樣中，抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中

(a1) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1935 及 1937 (BIIB-9-3595)；

(a2) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1939 及 1941 (BIIB-9-3601)；

(a3) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1943 及 1945 (BIIB-9-3604)；

(a4) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1947 及 1949 (BIIB-9-3617)；

(a5) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1951 及 1953 (BIIB-9-3618)；

(a6) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1955 及 1957 (BIIB-9-3621)；

(a7) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1959 及 1961 (BIIB-9-3647)；

(a8) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1963 及 1965 (BIIB-9-3649)；

(a9) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1967 及 1969 (BIIB-9-3650)；

(a10) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1971 及 1973 (BIIB-9-3654)；

(a11) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1975 及 1977 (BIIB-9-3753)；

(a12) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1979 及 1981 (BIIB-9-3754)；

(a13) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1983 及 1985 (BIIB-9-3756)；

(a14) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1987 及 1989 (BIIB-9-3764)；

(a15) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1991 及 1993 (BIIB-9-3766)；

(a16) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1995 及 1997 (BIIB-9-3707)；

(a17) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 1999 及 2001 (BIIB-9-3709)；

(a18) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2003 及 2005 (BIIB-9-3720)；

(a19) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2007 及 2009 (BIIB-9-3727)；

(a20) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2011 及 2013 (BIIB-9-3745)；

(a21) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2015 及 2017 (BIIB-9-3780)；

(a22) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2019 及 2021 (BIIB-9-3675)；

(a23) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2023 及 2025 (BIIB-9-3681)；

(a24) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2027 及 2029 (BIIB-9-3684)；

(a25) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2031 及 2033 (BIIB-9-3698)；或

(a26) 該 VH 及該 VL 分別包含 SEQ ID NO: 2035 及 2037 (BIIB-9-3704)。

【0515】　在一些態樣中，本文所揭示之抗 FIXa 抗體(例如 BIIB-9-484)與 FIXa 之結合係鈣依賴性的。在其他態樣中，本文所揭示之抗 FIXa 抗體與 FIXa 之結合不依賴於鈣。在又其他態樣中，本文所揭示之抗 FIXa 抗體(例如 BIIB-9-1336)

與 FIXa 之結合係部分鈣依賴性的。

【0516】 在一些態樣中，本文所揭示之抗 FIXa 抗體，例如 BIIB-9-1336，可增加 FIXa 之醯胺溶解活性。在一些態樣中，本文所揭示之抗 FIXa 抗體(例如 BIIB-9-1336，或包含 BIIB-9-1336 之雙特異性抗體)可增加 FIXa 之受質裂解(例如 ADG299)速率。在一些態樣中，本文所揭示之抗 FIXa 抗體，例如 BIIB-9-1336 與 FIXa 結合可使 FIXa 之醯胺溶解活性增加至少 2 倍、至少 3 倍或至少 4 倍。在一些態樣中，本文所揭示之抗 FIXa 抗體，例如 BIIB-9-1336 與 FIXa 結合可使 FIXa 之醯胺溶解活性增加至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 120%、至少 140%、至少 160%、至少 180%、至少 200%、至少 220%、至少 240%、至少 260%、至少 280%、至少 300%、至少 320%、至少 340%、至少 360%、至少 380%、至少 400%、至少 420%、至少 440%、至少 460%、至少 480%或至少 500%。

【0517】 本發明提供一種增加 FIXa 之醯胺溶解活性之方法，該方法包括向有需要之受試者投予此處所揭示之抗 FIXa 抗體，例如 BIIB-9-1336 或包含 BIIB-9-1336 之雙特異性抗體。

【0518】 在一些態樣中，本文所揭示之抗 FIXa 抗體可增加抗凝血酶 III (ATIII)之 FIXa 抑制速率。在一些態樣中，本文所揭示之抗 FIXa 抗體(例如 BIIB-9-1336，或包含 BIIB-9-1336 之雙特異性抗體)可增加 ATIII 之 FIXa 抑制速率。在一些態樣中，使 ATIII 之 FIXa 抑制速率增加至少 2 倍、至少 3 倍或至少 4 倍。在其他態樣中，本文所揭示之抗 FIXa 抗體，例如 BIIB-9-1336 與 FIXa 結合可使 ATIII 之 FIXa 抑制速率增加至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 120%、至少 140%、至少 160%、至少 180%、至少 200%、至少 220%、至少 240%、至少 260%、至少 280%、至少 300%、至少 320%、至少 340%、至少 360%、至少 380%或至少

400%。

【0519】　本發明提供一種增加 ATIII 之 FIXa 抑制速率之方法，該方法包括向有需要之受試者投予此處所揭示之抗 FIXa 抗體，例如 BIIB-9-1336 或包含 BIIB-9-1336 之雙特異性抗體。

(b) *抗* FIXz *結合分子*

【0520】　因此，本發明提供一種特異性結合至 FIX 酶原(FIXz)之抗體(例如經分離之抗體)或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分在 FIXa 及 FIXz 存在下優先結合至 FIXz(「抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分」)。

【0521】　在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力高於該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXa(例如游離 FIXa 或 FIXa-SM)之結合親和力。

【0522】　本發明亦提供一種經分離之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FIXz 之結合親和力高於該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXa 之結合親和力。在一些態樣中，如藉由生物膜層干涉(BLI)檢定所測定，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分以約 100 nM 或更低、約 95 nM 或更低、約 90 nM 或更低、約 85 nM 或更低、約 80 nM 或更低、約 75 nM 或更低、約 70 nM 或更低、約 65 nM 或更低、約 60 nM 或更低、約 55 nM 或更低、約 50 nM 或更低、約 45 nM 或更低、約 40 nM 或更低、約 35 nM 或更低、約 30 nM 或更低、約 25 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 15 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 5 nM 或更低，或約 1 nM 或更低之 $K_D$ 結合至 FIXz。在其他實施例中，抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分以約 10 nM 或更低、約 9 nM 或更低、約 8 nM 或更低、約 7 nM 或更低、約 6 nM 或更低、約 5 nM 或更低、約 4 nM 或更低、約 3 nM 或更低、約 2 nM 或更低、約 1 nM 或更低、約 0.5 nM 或更低、約 0.2 nM 或更低、約 0.1 nM 或更低，或約 0.05 nM 或更低之 $K_D$ 結合至 FIXz。

【0523】　在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3D 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 3D 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，該參考抗體係 BIIB-9-578。

【0524】　在其他態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分亦可稱為第 IV 類：相對於游離 FIXa 或 FIXa-SM，優先結合至 FIXz 之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分(圖 3D 抗體)。

【0525】　在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 包含

(i) 與選自由圖 3D 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3D 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列。

【0526】　在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在其他態樣中，胺基酸取代係回復突變。

【0527】　在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 序列包含選自 ARDKYQDYSFDI (SEQ ID NO: 1355；BIIB-9-578)之胺基酸序列。在一些態樣中，本文所揭示之 VH CDR3 序列可包含 1、2 或 3 個胺基酸取代。

【0528】　在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 包含 SEQ ID NO: 1355 (BIIB-9-578) 且該 VH CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 3D 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3D 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列。

【0529】 在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 包含 SEQ ID NO: 1355 (BIIB-9-578) 且該 VH CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 3D 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3D 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列。

【0530】 在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分進一步包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 3D 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3D 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列。

【0531】 在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分進一步包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 3D 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3D 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列。

【0532】 在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分進一步包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR3 序列包含

(i) 與選自由圖 3D 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3

序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 3D 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列。

【0533】 本發明亦提供一種優先結合至 FIXz 的經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及該 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 包含選自由以下圖 3D 中之抗體組成之群之抗 FIXz 抗體的 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3：BIIB-9-397、BIIB-9-578、BIIB-9-631 或 BIIB-9-612。

【0534】 在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1346-1349、SEQ ID NO: 1350-1353 及 SEQ ID NO: 1354-1357 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(第 IV 類抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1358-1361、SEQ ID NO: 1362-1365 及 SEQ ID NO: 1366-1369 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(第 IV 類抗體之 VL CDR)。

【0535】 在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1347、SEQ ID NO: 1351 及 SEQ ID NO: 1355 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-9-578 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1359、SEQ ID NO: 1363 及 SEQ ID NO: 1367 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-9-578 抗體之 VL CDR)。

【0536】 在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH，其中該 VH 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 183、185、187 及 189。

【0537】　在一些態樣中，該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL，其中該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 369、371、373 及 375。

【0538】　在一些態樣中，抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中

(i) 該 VH 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列：SEQ ID NO: 183、185、187 及 189；且

(ii) 該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列：SEQ ID NO: 369、371、373 及 375。

【0539】　在某些態樣中，抗 FIXz 抗體包含來自特定生殖系重鏈免疫球蛋白基因之重鏈可變區及/或來自特定生殖系輕鏈免疫球蛋白基因之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 FIXz 抗體之 VH 序列可來源於 V、D 或 J 生殖系序列中之任一種，及/或抗 FIXz 抗體之 VL 序列可來源於 κ 或 λ 生殖系序列中之任一種。

【0540】　如本文所展示，已製備出對 FIXz 具有特異性之人類抗體，其包含作為人類生殖系基因之產物或來源於人類生殖系基因的重鏈可變區。因此，本文提供經分離之 FIXz 抗體或其抗原結合部分，其包含作為選自由以下組成之群之人類 VH 生殖系基因之產物或來源於該人類 VH 生殖系基因的重鏈可變區：VH1-18、VH1-46、VH3-21、VH3-30、VH4-31、VH4-39、VH4-0B、VH5-51 及

其任何組合。在特定實施例中，VH 生殖系基因係選自由以下組成之群：VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4、VH5-51.1 及其任何組合。

【0541】　在其他實施例中，本文提供經分離之 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含作為選自由以下組成之群之人類 VL 生殖系基因之產物或來源於該人類 VL 生殖系基因的重鏈可變區：VK1-05、VK1-12、VK1-39、VK2-28、VK3-11、VK3-15、VK3-20、VK4-01 及其任何組合。在特定實施例中，該 VL 生殖系基因係選自由以下組成之群：VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20 及其任何組合。

【0542】　在一些態樣中，抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與 SEQ ID NO: 185 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列且該 VL 包含與 SEQ ID NO: 371 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列(分別為 BIIB-9-578 抗體之 VH 及 VL)。

(c) *抗 FXz 結合分子*

【0543】　本發明亦提供特異性結合 FX 之抗 FX 結合分子，例如抗 FX 抗體或包含其 FX 結合片段之分子。在本發明之一些態樣中，所揭示之抗 FX 結合分子，例如抗 FX 抗體或包含其 FX 結合片段之分子優先結合至 FX 酶原(FXz)(在本發明通篇稱為「抗 FXz 抗體」)。

【0544】 因子 X 係分子量為 58.5 kDa 之維生素 K 依賴性糖蛋白，其係由肝細胞以酶原形式分泌至血漿中。最初，因子 X 係以由總計 488 個胺基酸組成的帶有信號肽之前原肽形式產生。以下提供 FX 酶原(FXz)之胺基酸序列(信號序列(1-23)加下劃線且原肽(24-40)加粗)：

MGRPLHLVLLSASLAGLLLLGESLFIRREQANNILARVTRANSFLEEMKKGHL
ERECMEETCSYEEAREVFEDSDKTNEFWNKYKDGDQCETSPCQNQGKCKDG
LGEYTCTCLEGFEGKNCELFTRKLCSLDNGDCDQFCHEEQNSVVCSCARGYT
LADNGKACIPTGPYPCGKQTLERRKRSVAQATSSSGEAPDSITWKPYDAADL
DPTENPFDLLDFNQTQPERGDNNLTRIVGGQECKDGECPWQALLINEENEGF
CGGTILSEFYILTAAHCLYQAKRFKVRVGDRNTEQEEGGEAVHEVEVVIKHN
RFTKETYDFDIAVLRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLMTQKTGIVSGFG
RTHEKGRQSTRLKMLEVPYVDRNSCKLSSSFIITQNMFCAGYDTKQEDACQG
DSGGPHVTRFKDTYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKT
RGLPKAKSHAPEVITSSPLK (SEQ ID NO: 765)。

【0545】 信號肽在輸出至內質網中期間由信號肽酶裂解去除。在成熟 N 末端鏈之 N 末端處的前 11 個麩胺酸殘基處發生 γ 羧基化之後，原肽序列經裂解去除。下一加工步驟係在 Arg182 與 Ser183 之間裂解。此加工步驟亦同時引起三肽 Arg180-Lys181-Arg182 之缺失。由此得到的分泌因子 X 酶原由在 Cys172 與 Cys342 之間經由二硫橋共價連接的含 139 個胺基酸之 N 末端輕鏈(M, 16,200)(亦即，SEQ ID NO: 765 之胺基酸 41 至 179)與含 306 個胺基酸之 C 末端重鏈(M, 42,000)(亦即，SEQ ID NO: 765 之胺基酸 183 至 488)組成。其他轉譯後加工步驟包括 Asp103 之 β-羥基化以及 N 型及 O 型糖基化。

【0546】 FX 酶原可在其重鏈中由因子 IXa 在 Arg234 與 Ile235(對應於 SEQ ID NO: 765)之間裂解並在釋放活化肽後，因此變得活化。

【0547】　術語「FX 酶原」在本文中可與「FXz」、「FX 前驅體」、「未活化 FX」、「非活化之 FX」或「非活化之 FX 前驅體」互換使用。在一個實施例中，FX 酶原(FIXz)包括非活化 FX 前驅體，其中活化肽(例如表示為 SEQ ID NO: 765(成熟序列編號)之胺基酸 183 至 234 的 52 個胺基酸之活化肽)未自該前驅體裂解。FIX 酶原可包括任何天然存在或經工程改造之變異體。FX 酶原之非限制性實例顯示於 SEQ ID NO: 765 中。在另一實施例中，FX 酶原係不可活化 FX (FXn)，其在因子 FIXa 存在下經工程改造成無活性。不可活化 FX 之實例可為在 194 位(成熟序列編號)帶有精胺酸變為丙胺酸之突變，由此防止其活化並使因子 X 維持酶原形式(FXz)的 FX。FX 酶原可視情況含有信號肽及/或原肽。

【0548】　術語「活化 FX」在本文中可與「FXa」互換使用。在一個實施例中，活化 FX 係野生型、天然存在之 FXa(在本文中又稱為「野生型 FXa」)。在另一實施例中，FXa 包含非天然存在之 FXa，例如 FXa 構象變異體。舉例而言，FXa 可為 FXa-SM，其係設計成具有與受質結合之 FXa 類似的構象。在一特定實施例中，FXa-SM 係帶有共價結合至活性位點之受質模擬物的活化 FX。

【0549】　本發明提供一種特異性結合至 FXz 之抗體(例如經分離之抗體)或其抗原結合部分，其中該抗 FX 抗體或其抗原結合部分在 FXz 及 FXa 存在下優先結合至 FXz。在一個實施例中，該 FXa 係共價連接至受質模擬物(亦即，Glu-Gly-Arg-氯甲基酮(EGR-CMK))之 FXa。

【0550】　在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分結合至 FXz 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXa 之結合親和力。本發明亦提供一種經分離之抗 FX 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FXz 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXa 之結合親和力。

【0551】　在一些態樣中，如藉由 BLI 檢定所測定，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分以約 100 nM 或更低、約 95 nM 或更低、約 90 nM 或更低、約 85 nM 或更

低、約 80 nM 或更低、約 75 nM 或更低、約 70 nM 或更低、約 65 nM 或更低、約 60 nM 或更低、約 55 nM 或更低、約 50 nM 或更低、約 45 nM 或更低、約 40 nM 或更低、約 35 nM 或更低、約 30 nM 或更低、約 25 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 15 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 5 nM 或更低，或約 1 nM 或更低之 $K_D$結合至 FXz。

【0552】　在其他實施例中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分以約 10 nM 或更低、約 9 nM 或更低、約 8 nM 或更低、約 7 nM 或更低、約 6 nM 或更低、約 5 nM 或更低、約 4 nM 或更低、約 3 nM 或更低、約 2 nM 或更低、約 1 nM 或更低、約 0.5 nM 或更低、約 0.2 nM 或更低、約 0.1 nM 或更低，或約 0.05 nM 或更低之 $K_D$結合至 FXz。在又其他實施例中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分以 1 nM 至 100 nM、1 nM 至 90 nM、1 nM 至 80 nM、1 nM 至 70 nM、1 nM 至 60 nM、1 nM 至 50 nM、1 nM 至 40 nM、1 nM 至 30 nM、1 nM 至 20 nM、1 nM 至 10 nM、0.1 nM 至 100 nM、0.1 nM 至 90 nM、0.1 nM 至 80 nM、0.1 nM 至 70 nM、0.1 nM 至 60 nM、0.1 nM 至 50 nM、0.1 nM 至 40 nM、0.1 nM 至 30 nM、0.1 nM 至 20 nM、0.1 nM 至 10 nM，或 0.1 nM 至 1 nM 之 $K_D$結合至 FXz。

【0553】　在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分與選自由以下組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基：BIIB-12-915、BIIB-12-917、BIIB-12-932 及其任何組合。

【0554】　在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分結合至與本文所揭示之任何抗 FXz 抗體或其抗原結合部分之抗原結合位點基本上相同的抗原結合位點(例如抗原決定基)。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分結合至

與本文所揭示之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分之抗原結合位點(例如抗原決定基)重疊的抗原結合位點(例如抗原決定基)。

【0555】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 序列包含

(i) 與選自由圖 12A 或圖 12B 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列；或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12A 或圖 12B 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列。

【0556】 在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代或回復突變。

【0557】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 序列包含胺基酸序列 $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766)，其中 $X_1$ 係 G 或 L，$X_2$ 係 R 或 G，$X_3$ 係 F 或 Y，$X_4$ 係 P 或 G，$X_5$ 係 R 或 A，$X_6$ 係 G 或 S，$X_7$ 係 R 或 A，且 $X_8$ 係 Y 或 I。

【0558】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 序列由或基本上由胺基酸序列 $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766)組成，其中 $X_1$ 係 G 或 L，$X_2$ 係 R 或 G，$X_3$ 係 F 或 Y，$X_4$ 係 P 或 G，$X_5$ 係 R 或 A，$X_6$ 係 G 或 S，$X_7$ 係 R 或 A，且 $X_8$ 係 Y 或 I。

【0559】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 序列包含選自以下之胺基酸序列：ARGRFRPRGRFDY (SEQ ID NO: 1575，BIIB-12-917)、ARLGYRGASAFDI (SEQ ID NO: 1589，BIIB-12-932)或 ARVGGGYANP (SEQ ID NO: 1573，BIIB-12-915)。

【0560】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、

VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 12A 或圖 12B 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12A 或圖 12B 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列。

【0561】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 12A 或圖 12B 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12A 或圖 12B 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列。

【0562】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 12A 或圖 12B 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12A 或圖 12B 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列。

【0563】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 12A 或圖 12B 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12A 或圖 12B 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列。

【0564】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、

VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR3 序列包含

(i) 與選自由圖 12A 或圖 12B 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12A 或圖 12B 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列。

【0565】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR3 序列由或基本上由以下組成：

(i) 與選自由圖 12A 或圖 12B 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12A 或圖 12B 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列。

【0566】 本發明亦提供一種特異性結合至 FXz 的經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及該 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 包含選自由以下組成之群之抗 FXz 抗體之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3：BIIB-12-891、BIIB-12-892、BIIB-12-893、BIIB-12-895、BIIB-12-896、BIIB-12-897、BIIB-12-898、BIIB-12-899、BIIB-12-900、BIIB-12-901、BIIB-12-902、BIIB-12-903、BIIB-12-904、BIIB-12-905、BIIB-12-906、BIIB-12-907、BIIB-12-908、BIIB-12-909、BIIB-12-910、BIIB-12-911、BIIB-12-912、BIIB-12-913、BIIB-12-914、BIIB-12-915、BIIB-12-916、BIIB-12-917、BIIB-12-918、BIIB-12-919、BIIB-12-920、BIIB-12-921、BIIB-12-922、BIIB-12-923、BIIB-12-924、BIIB-12-926、BIIB-12-927、BIIB-12-928、BIIB-12-929、BIIB-12-930、BIIB-12-931、BIIB-12-932、BIIB-12-933、BIIB-12-934、BIIB-12-935、BIIB-12-936、BIIB-12-937、BIIB-12-1288、BIIB-12-1289、BIIB-12-1290、BIIB-12-1291、

BIIB-12-1292、BIIB-12-1293、BIIB-12-1294、BIIB-12-1295、BIIB-12-1296、BIIB-12-1297、BIIB-12-1298、BIIB-12-1299、BIIB-12-1300、BIIB-12-1301、BIIB-12-1302、BIIB-12-1303、BIIB-12-1304、BIIB-12-1305、BIIB-12-1306、BIIB-12-1307、BIIB-12-1308、BIIB-12-1309、BIIB-12-1310、BIIB-12-1311、BIIB-12-1312、BIIB-12-1313、BIIB-12-1314、BIIB-12-1315、BIIB-12-1316、BIIB-12-1317、BIIB-12-1318、BIIB-12-1319、BIIB-12-1322、BIIB-12-1323、BIIB-12-1324、BIIB-12-1325、BIIB-12-1326、BIIB-12-1327、BIIB-12-1328、BIIB-12-1329、BIIB-12-1330、BIIB-12-1331、BIIB-12-1332,BIIB-12-1333 或 BIIB-12-1334。

【0567】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1393、SEQ ID NO: 1483 及 SEQ ID NO: 1573 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-12-915 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1663、SEQ ID NO: 1753 及 SEQ ID NO: 1843 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-915 抗體之 VL CDR)。

【0568】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1395、SEQ ID NO: 1485 及 SEQ ID NO: 1575 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-12-917 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1665、SEQ ID NO: 1755 及 SEQ ID NO: 1845 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-917 抗體之 VL CDR)。

【0569】 在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1409、SEQ ID NO: 1499 及 SEQ ID NO: 1589 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列(BIIB-12-932 抗體之 VH CDR)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1679、SEQ ID NO: 1769 及 SEQ ID NO: 1859 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列(BIIB-12-932 抗體之 VL CDR)。

【0570】　在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553 及 555。

【0571】　在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VL 包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 565、567、569、571、573、575、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741 及 743。

【0572】　在一些態樣中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中 (i) 該 VH 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、

至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列：SEQ ID NO: 377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553 及 555；且

(ii) 該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列：565、567、569、571、573、575、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741 及 743。

【0573】　在某些態樣中，抗 FIXa 抗體包含來自特定生殖系重鏈免疫球蛋白基因之重鏈可變區及/或來自特定生殖系輕鏈免疫球蛋白基因之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 FIXa 抗體之 VH 序列可來源於 V、D 或 J 生殖系序列中之任一種，及/或抗 FIXa 抗體之 VL 序列可來源於 κ 或 λ 生殖系序列中之任一種。

【0574】　如本文所展示，已製備出對 FIXa 具有特異性之人類抗體，其包含作

為人類生殖系基因之產物或來源於人類生殖系基因的重鏈可變區。因此，提供一種抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VH 係來源於生殖系序列 VH1-18、VH1-46、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH4-31、VH4-39、VH4-0B 或 VH5-51。在一些態樣中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VL 係來源於生殖系序列 VK1-05、VK1-12、VK1-39、VK2-28、VK3-11、VK3-15、VK3-20 或 VK4-01。在一些態樣中，該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 係來源於生殖系序列 VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4 或 VH5-51.1，且該 VL 係來源於生殖系序列 VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20。在一些態樣中，該 VH 及/或該 VL 係來源於其經過親和力優化之對應生殖系。

【0575】　本文所描述之抗體包括含作為以上所列人類生殖系 VH 基因之一之產物或來源於該基因之重鏈可變區，且亦包含作為以上所列人類生殖系 VK 基因之一之產物或來源於該基因之輕鏈可變區，如圖中所示。

【0576】　如本文所使用，若人類抗體之可變區係獲自使用人類生殖系免疫球蛋白基因之系統，則該抗體包含作為特定生殖系序列之「產物」或「來源於」特定生殖系序列的重鏈及輕鏈可變區。該等系統包括以所關注抗原使帶有人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠免疫，或以所關注抗原篩選在噬菌體上展示之人類免疫球蛋白基因庫。因此，作為人類生殖系免疫球蛋白序列之「產物」或「來源於」人類生殖系免疫球蛋白序列之人類抗體可藉由將該人類抗體之胺基

酸序列與人類生殖系免疫球蛋白之胺基酸序列進行比較，及選擇序列最接近(亦即，最大一致性百分比)該人類抗體之序列的人類生殖系免疫球蛋白序列來鑑別。作為特定人類生殖系免疫球蛋白序列之「產物」或「來源於」特定人類生殖系免疫球蛋白序列之人類抗體與該生殖系序列相比可含有胺基酸差異，此係歸因於例如天然存在之體細胞突變或有意引入之定點突變。然而，當與其他物種之生殖系免疫球蛋白胺基酸序列(例如鼠類生殖系序列)進行比較時，所選人類抗體典型地與由人類生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列具有至少 90%之胺基酸序列一致性，且含有將人類抗體鑑別為屬於人類的胺基酸殘基。在某些情況下，人類抗體之胺基酸序列可與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少 95%，或甚至是至少 96%、97%、98%或 99%一致。典型地，來源於特定人類生殖系序列之人類抗體將展示與人類生殖系免疫球蛋白基因所編碼之胺基酸序列不超過 10 個胺基酸之差異。在某些情況下，人類抗體可展示與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列不超過 5 個，或甚至不超過 4 個、3 個、2 個或 1 個胺基酸之差異。

【0577】　在一些態樣中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含至少一個 VH，其中該 VH 包含選自 SEQ ID NO: 423、427 或 455 之序列，由該序列組成或基本上由該序列組成。

【0578】　在一些態樣中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含至少一個 VL，其中該 VL 包含選自 SEQ ID NO: 611、615 或 643 之序列，由該序列組成或基本上由該序列組成。

【0579】　在一些態樣中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含至少一個 VH 及至少一個 VL，其中

(i) 至少一個 VH 包含選自 SEQ ID NO: 423、427 或 455 之序列，由該序列組成或基本上由該序列組成；且

(ii) 至少一個 VL 包含選自 SEQ ID NO: 611、615 或 643 之序列，由該序列組成或基本上由該序列組成。

【0580】 在一些態樣中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中

(b1) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611，由該序列組成或基本上由該序列組成；

(b2) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615，由該序列組成或基本上由該序列組成；或

(b3) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 455 及 643，由該序列組成或基本上由該序列組成。

【0581】 在一些態樣中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與 SEQ ID NO: 423 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列且 VL 包含與 SEQ ID NO: 611 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列。

【0582】 在一些態樣中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與 SEQ ID NO: 427 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列且 VL 包含與 SEQ ID NO: 615 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列。

【0583】 在一些態樣中，抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與 SEQ ID NO: 455 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列且 VL 包含與 SEQ ID NO: 643 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列。

【0584】　在某些態樣中，本發明之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分不明顯結合至 FXa。在其他態樣中，本發明之雙特異性分子包含特異性結合至 FXz 且不明顯結合至 FXa 之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，以及特異性結合至 FIXz 及 FIXa 兩者的抗 FIX 抗體。

(d) *抗* FXa *結合分子*

【0585】　本發明提供一種特異性結合至活化因子 X (FXa)之抗體(例如經分離之抗體)或其抗原結合部分，其中該抗 FX 抗體或其抗原結合部分在 FXz 及 FXa 存在下優先結合至 FXa。在一個實施例中，該 FXa 係共價連接至受質模擬物(亦即，EGR-CMK)之 FXa。

【0586】　在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FXa 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXz 之結合親和力。本發明亦提供一種經分離之抗 FX 抗體或其抗原結合部分，其結合至 FXa 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXz 之結合親和力。

【0587】　在一些態樣中，如藉由 BLI 檢定所測定，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分以約 100 nM 或更低、約 95 nM 或更低、約 90 nM 或更低、約 85 nM 或更低、約 80 nM 或更低、約 75 nM 或更低、約 70 nM 或更低、約 65 nM 或更低、約 60 nM 或更低、約 55 nM 或更低、約 50 nM 或更低、約 45 nM 或更低、約 40 nM 或更低、約 35 nM 或更低、約 30 nM 或更低、約 25 nM 或更低、約 20 nM 或更低、約 15 nM 或更低、約 10 nM 或更低、約 5 nM 或更低，或約 1 nM 或更低之 $K_D$ 結合至 FXa。

【0588】　在其他實施例中，抗 FXa 抗體或其抗原結合部分以約 10 nM 或更低、約 9 nM 或更低、約 8 nM 或更低、約 7 nM 或更低、約 6 nM 或更低、約 5 nM 或更低、約 4 nM 或更低、約 3 nM 或更低、約 2 nM 或更低、約 1 nM 或更低、約 0.5 nM 或更低、約 0.2 nM 或更低、約 0.1 nM 或更低，或約 0.05 nM 或更低之

$K_D$結合至 FXa。在又其他實施例中，抗 FXa 抗體或其抗原結合部分以 1 nM 至 100 nM、1 nM 至 90 nM、1 nM 至 80 nM、1 nM 至 70 nM、1 nM 至 60 nM、1 nM 至 50 nM、1 nM 至 40 nM、1 nM 至 30 nM、1 nM 至 20 nM、1 nM 至 10 nM、0.1 nM 至 100 nM、0.1 nM 至 90 nM、0.1 nM 至 80 nM、0.1 nM 至 70 nM、0.1 nM 至 60 nM、0.1 nM 至 50 nM、0.1 nM 至 40 nM、0.1 nM 至 30 nM、0.1 nM 至 20 nM、0.1 nM 至 10 nM，或 0.1 nM 至 1 nM 之 $K_D$結合至 FXa。

【0589】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 12C 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分與選自由圖 12C 中之抗體組成之群之參考抗體結合至相同抗原決定基。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分與參考抗體，即 BIIB-12-925 結合至相同抗原決定基。

【0590】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分結合至與本文所揭示之任何抗 FXa 抗體或其抗原結合部分之抗原結合位點基本上相同的抗原結合位點(例如抗原決定基)。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分結合至與本文所揭示之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分之抗原結合位點(例如抗原決定基)重疊的抗原結合位點(例如抗原決定基)。

【0591】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 序列包含

(i) 與選自由圖 12C 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12C 中之 VH CDR3 序列組成之群之 VH CDR3 序列一致的 VH CDR3 序列。

【0592】 在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代或回復突變。

【0593】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、

VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 序列包含如(SEQ ID NO: 1919；BIIB-12-925)所陳述之胺基酸序列。

【0594】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 12C 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12C 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列。

【0595】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 12C 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12C 中所揭示之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列。

【0596】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR1 序列包含

(i) 與選自由圖 12C 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12C 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列。

【0597】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR2 序列包含

(i) 與選自由圖 12C 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12C 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列。

【0598】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR3 序列包含

(i) 與選自由圖 12C 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12C 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列。

【0599】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR3 序列由或基本上由以下組成：

(i) 與選自由圖 12C 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列，或

(ii) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由圖 12C 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列。

【0600】 本發明亦提供一種特異性結合至 FXa 的經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及該 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 包含選自由以下組成之群之抗 FXa 抗體之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3：BIIB-12-894、BIIB-12-925、BIIB-12-1320 或 BIIB-12-1321。

【0601】 在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 1911、SEQ ID NO: 1915 及 SEQ ID NO: 1919 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1923、SEQ ID NO: 1927 及 SEQ ID NO: 1931 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列。

【0602】　在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 557、559、561 及 563。

【0603】　在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 745、747、749 及 751。

【0604】　在一些態樣中，抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中

(i) 該 VH 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列：SEQ ID NO: 557、559、561 及 563；且

(ii) 該 VL 包含與選自由以下組成之群之胺基酸序列至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列：SEQ ID NO: 745、747、749 及 751。

【0605】　在某些態樣中，抗 FIXa 抗體包含來自特定生殖系重鏈免疫球蛋白基因之重鏈可變區及/或來自特定生殖系輕鏈免疫球蛋白基因之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 FXa 抗體之 VH 序列可來源於 V、D 或 J 生殖系序列中之任一種，及/或抗 FXa 抗體之 VL 序列可來源於 κ 或 λ 生殖系序列中之任一種。

【0606】　如本文所展示，已製備出對 FXa 具有特異性之人類抗體，其包含作

為人類生殖系基因之產物或來源於人類生殖系基因的重鏈可變區。因此，提供一種抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VH 係來源於生殖系序列 VH1-18、VH1-46、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH4-31、VH4-39、VH4-0B 或 VH5-51。在一些態樣中，抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VL 係來源於生殖系序列 VK1-05、VK1-12、VK1-39、VK2-28、VK3-11、VK3-15、VK3-20 或 VK4-01。在一些態樣中，該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 係來源於生殖系序列 VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4 或 VH5-51.1，且該 VL 係來源於生殖系序列 VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20。在一些態樣中，該 VH 及/或該 VL 係來源於其經過親和力優化之對應生殖系。

【0607】　在一些態樣中，抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與 SEQ ID NO: 559 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列且 VL 包含與 SEQ ID NO: 747 至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列。

(e) *共同態樣*

【0608】　本發明之某些態樣係關於本文所揭示之抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)及抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)，其包含本文所揭示之 VH 及 VL CDR 序列，又含有來自本文所揭示之抗體的不同構架序列。

可自包括生殖系抗體基因序列之公開DNA資料庫或已出版文獻獲得此等構架序列。舉例而言，人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系 DNA 序列可見於「VBase」人類生殖系序列資料庫(可見於網際網路 www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase)以及 Kabat, E. A.等人, 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242；Tomlinson, I. M.等人, (1992)「The Repertoire of Human Germline VH Sequences Reveals about Fifty Groups of VH Segments with Different Hypervariable Loops」Mol. Biol. 227:776-798；及 Cox, J. P. L.等人, (1994)「A Directory of Human Germ-line VH Segments Reveals a Strong Bias in their Usage」Eur. J Immunol. 24:827-836 中；該等文獻各自之內容以引用之方式清楚地併入本文中。

【0609】 用於本文所描述之抗體中的例示性構架序列係結構與本文所描述之抗體所使用之構架序列類似的構架序列 VH CDR1、2 及 3 序列及 VL CDR1、2 及 3 序列可移植至與得到構架序列之生殖系免疫球蛋白基因中所見的序列具有一致序列之構架區上，或者 CDR 序列可移植至與生殖系序列相比含有一或多個突變之構架區上。舉例而言，已發現在某些情形中，使構架區內之殘基突變以保持或增強抗體之抗原結合能力係有益的(參見例如，頒予 Queen 等人之美國專利第 5,530,101 號、第 5,585,089 號、第 5,693,762 號及第 6,180,370 號)。

【0610】 本文所描述的經經工程改造之抗體包括已對 VH 及/或 VL 內之構架殘基進行修飾例如以改良抗體特性之抗體。典型地作該等構架修飾以降低該抗體之免疫原性。舉例而言，一種方法係使一或多個構架殘基「回復突變」成相應生殖系序列。更具體言之，已經歷體細胞突變之抗體可含有與由得到該抗體之生殖系序列不同的構架殘基。該等殘基可藉由將抗體構架序列與得到該抗體之生殖系序列相比較來鑑別。為了使構架區序列恢復成其生殖系構型，可藉由例如定點突變誘發或 PCR 介導之突變誘發使體細胞突變「回復突變」成生殖系

序列。亦意圖涵蓋該等「回復突變」之抗體。另一種類型之構架修飾包含使該構架區內，或甚至使一或多個 CDR 區內之一或多個殘基突變以去除 T 細胞抗原決定基，由此降低該抗體之潛在免疫原性。此方法亦稱為「去免疫」，且進一步詳細描述於 Carr 等人之美國專利公開案第 20030153043 號中。

【0611】　另一類可變區修飾係使 VH 及/或 VL CDR1、CDR2 及/或 CDR3 區內之胺基酸殘基突變以由此改良所關注抗體之一或多種結合特性(例如親和力)。可進行定點突變誘發或 PCR 介導之突變誘發以引入突變，且對抗體結合或其他所關注之功能特性之影響可以如本文中所描述及實例中所提供之活體外或活體內檢定來評估。在一些實施例中，引入保守修飾(如上文所論述)。該等突變可為胺基酸取代、增加或缺失。此外，典型地 CDR 區內不超過 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個殘基經改變。

【0612】　在一些態樣中，抗體 CDR 中之甲硫胺酸殘基可經氧化，引起潛在化學降解且由此降低抗體之效力。因此，亦提供重鏈及/或輕鏈 CDR 中之一或多個甲硫胺酸殘基經未經歷氧化降解之胺基酸殘基置換的抗 FIX/FX 抗體。在一個實施例中，本文所揭示之抗體之 CDR 中的甲硫胺酸殘基經未經歷氧化降解之胺基酸殘基置換。類似地，可自任何抗體，特別是 CDR 中移除脫醯胺位點。

【0613】　在某些態樣中，本文所揭示的抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)及抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)中之任一種可為 IgG。在一些態樣中，該 IgG 係 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其變異體。在一些態樣中，本文所揭示的抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)及抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)中之任一種係 IgG4 抗體。在一些態樣中，本文所揭示的抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)及抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)包含無效應物 IgG4 Fc。

【0614】　在一些態樣中，抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗

FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)之重鏈恆定區或其片段係 IgG 恆定區。在一些態樣中，IgG 恆定區或其片段係 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 恆定區。在一些態樣中，抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)包括含輕鏈恆定區(LC)之 VL，其中該 LC 恆定區係 κ 恆定區。在一些態樣中，抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)包括含輕鏈恆定區(LC)之 VL，其中該 LC 恆定區係 λ 恆定區。

【0615】　在一些態樣中，抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)包含重鏈恆定區(CH)。在一些態樣中，抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)包含 CH1 結構域、CH2 結構域或 CH3 結構域。

【0616】　在一些態樣中，其 FIX 或 FX 抗原結合部分包含 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv 或單鏈 Fv (scFv)。在其他態樣中，其 FIX 或 FX 抗原結合部分包含 Fd、scFv、二硫鍵穩定之 scFv、二硫鍵連接之 Fv、V-NAR 結構域、IgNar、內抗體、IgG CH2、微型抗體、$F(ab')_3$、四鏈抗體、三鏈抗體、雙鏈抗體、單結構域抗體、DVD-Ig、Fcab、$mAb^2$、$(scFv)_2$ 或 scFv-Fc。

【0617】　在一些態樣中，本文所揭示之抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)為單特異性的。在其他態樣中，該抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)為雙特異性、三特異性、四特異性的，等等。在其他態樣中，該抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)為多特異性的。在一些態樣中，該抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)為單價、二價、三價、四價的，等等。在又其他態樣中，該抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz

抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)為多價的。在特定態樣中，該抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)為二價的，例如包含若干特異性抗原結合位點之抗體。在特定態樣中，該抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)為雙特異性的，亦即，該分子可特異性結合至兩種不同抗原(例如在相同或不同分子上之兩個不同抗原決定基)。在一些特定態樣中，該抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)為二價且雙特異性的，例如包含能夠結合至兩種不同抗原(例如在相同或不同分子上之兩個不同抗原決定基)之四個雙結合位點的抗體。

【0618】 在一些態樣中，本文所揭示之抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)或抗 FX 抗體(例如抗 FXa 抗體或抗 FXz 抗體)係人類抗體、經工程改造之抗體、嵌合抗體、人類化抗體或優化抗體。在一些態樣中，該優化抗體係親和力優化之抗體。在一些態樣中，該抗體之所需物理化學或功能特性，例如延長之血漿半衰期、較少聚集、熱穩定性等已得到優化。

III. 雙特異性抗 FIXa/抗 FXz 結合分子

【0619】 本發明亦提供包含抗 FIX 特異性(例如本文所揭示之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，或本文所揭示之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分)與具有第二結合特異性之分子相連接的雙特異性分子。亦提供包含抗 FX 特異性(例如本文所揭示之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，或本文所揭示之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分)與具有第二結合特異性之分子相連接的雙特異性分子。亦提供一種雙特異性分子，其包含(i)抗 FIX 特異性(例如本文所揭示之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，或本文所揭示之抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分)與(ii)抗 FXz 特異性(例如本文所揭示之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，或本文所揭示之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分)相連接。本文所揭示之雙特異性分子不侷限於具有免疫球蛋白架

構或由抗體例如藉由重排結構域得到之結構的雙特異性分子。本文所揭示之雙特異性分子亦包含上面移植有本文所揭示之 CDR 或其組合的分子支架(例如纖連蛋白 III 或肌腱蛋白-C 支架)。

【0620】 在一些態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體交叉競爭，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3A 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗 FX 抗體組成之群的抗 FXz 抗體之 VH 及 VL。在其他態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體交叉競爭，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3B 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗 FXz 抗體組成之群的抗 FXz 抗體之 VH 及 VL。在一些態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體交叉競爭，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3C 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗 FXz 抗體組成之群的抗 FXz 抗體之 VH 及 VL。

【0621】 在某些態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體交叉競爭，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3D 中之抗 FIXz 抗體組成之群的抗 FIXz 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗 FXz 抗體組成之群的抗 FXz 抗體之 VH 及 VL。

【0622】 本發明之其他態樣亦提供與參考雙特異性抗體交叉競爭之雙特異性分子，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3A 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12C 中之抗 FXa 抗體組成之群的抗 FXa 抗體之 VH 及 VL。在一些實施例中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體交叉競爭，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3B 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12C 中之抗 FXa 抗體組成之群的抗 FXa 抗體之 VH 及 VL。在其他實施例中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體交叉

競爭，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3C 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12C 中之抗 FXa 抗體組成之群的抗 FXa 抗體之 VH 及 VL。在又其他實施例中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體交叉競爭，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3D 中之抗 FIXz 抗體組成之群的抗 FIXz 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12C 中之抗 FXa 抗體組成之群的抗 FXa 抗體之 VH 及 VL。

【0623】　在一些態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體結合至相同抗原決定基，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3A 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗 FXz 抗體組成之群的抗 FXz 抗體之 VH 及 VL。在其他態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體結合至相同抗原決定基，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3B 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗 FXz 抗體組成之群的抗 FXz 抗體之 VH 及 VL。在又其他態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體結合至相同抗原決定基，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3C 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗 FXz 抗體組成之群的抗 FXz 抗體之 VH 及 VL。

【0624】　在一些其他態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體結合至相同抗原決定基，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3D 中之抗 FIXz 抗體組成之群的抗 FIXz 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12A 及圖 12B 中之抗 FXz 抗體組成之群的抗 FXz 抗體之 VH 及 VL。在又其他態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體結合至相同抗原決定基，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3D 中之抗 FIXz 抗體組成之群的抗 FIXz 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12C 中之抗 FXa 抗體組成之群的抗 FXa 抗體之 VH 及 VL。

【0625】　在一些態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體結合至相同抗

原決定基，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3A 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12C 中之抗 FXa 抗體組成之群的抗 FXa 抗體之 VH 及 VL。在一些態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體結合至相同抗原決定基，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3B 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12C 中之抗 FXa 抗體組成之群的抗 FXa 抗體之 VH 及 VL。在其他態樣中，該雙特異性分子與參考雙特異性抗體結合至相同抗原決定基，其中該參考雙特異性抗體包含選自由圖 3C 中之抗 FIXa 抗體組成之群的抗 FIXa 抗體之 VH 及 VL，以及選自由圖 12C 中之抗 FXa 抗體組成之群的抗 FXa 抗體之 VH 及 VL。

【0626】　在一些態樣中，該雙特異性分子包含

(i) 抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及該 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 係選自由圖 3A、3B、3C 及 3D 中之抗 FIXa (BIIB-9)抗體的 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3(例如圖 15A、15B、15C 及 15D 之 CDR)組成之群；且

(ii) 抗 FX 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及該 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 係選自由圖 12A 及 12B 中之抗 FX (BIIB-12)抗體的 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3(例如圖 15A、15B、15C 及 15D 之 CDR)組成之群。

【0627】　在一些態樣中，該雙特異性分子包含

(a) 抗 FIX 抗體或其抗原結合部分，其包含：

(a1) 分別包含 SEQ ID NO: 815、860 或 905 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 950、995 或 1040 之 VL CDR1、CDR2 及 CDR3

序列；(BIIB-9-484)

(a2) 分別包含 SEQ ID NO: 822、867 或 912 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 957、1002 或 1047 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列；(BIIB-9-619)

(a3) 分別包含 SEQ ID NO: 1347、1351 或 1355 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1359、1363 或 1367 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列；(BIIB-9-578)

(a4) 分別包含 SEQ ID NO: 843、888 或 933 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 978、1023 或 1068 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列；(BIIB-9-1335)或

(a5) 分別包含 SEQ ID NO: 844、889 或 934 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 979、1024 或 1069 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列；(BIIB-9-1336)及

(b) 抗 FX 抗體或其抗原結合部分，其包含：

(b1) 分別包含 SEQ ID NO: 1393、1483 或 1573 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1663、1753 或 1843 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列；(BIIB-12-915)

(b2) 分別包含 SEQ ID NO: 1395、1485 或 1575 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1665、1755 或 1845 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列；(BIIB-12-917)

(b3) 分別包含 SEQ ID NO: 1911、1915 或 1919 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1923、1927 或 1931 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列；(BIIB-12-925)

(b4) 分別包含 SEQ ID NO: 1409、1499 或 1589 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH

CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1679、1769 或 1859 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列；(BIIB-12-932)或

(b5) 分別包含 SEQ ID NO: 1433、1523 或 1613 之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 序列，及/或分別包含 SEQ ID NO: 1703、1793 或 1883 之 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 序列。(BIIB-12-1306)

【0628】　在一些態樣中，該雙特異性分子包含

(a) 抗 FIX 抗體或其抗原結合部分，其包含：

(a1) 分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 之 VH 及 VL；(BIIB-9-484)

(a2) 分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 之 VH 及 VL；(BIIB-9-619)

(a3) 分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 之 VH 及 VL；(BIIB-9-578)

(a4) 分別包含 SEQ ID NO: 87 及 221 之 VH 及 VL；(BIIB-9-1335)或

(a5) 分別包含 SEQ ID NO: 89 及 221 之 VH 及 VL；(BIIB-9-1336)

(b) 抗 FX 抗體或其抗原結合部分，其包含：

(b1) 分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 之 VH 及 VL；(BIIB-12-915)

(b2) 分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 之 VH 及 VL；(BIIB-12-917)

(b3) 分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 之 VH 及 VL；(BIIB-12-925)

(b4) 分別包含 SEQ ID NO: 455 及 643 之 VH 及 VL；(BIIB-12-932)或

(b5) 分別包含 SEQ ID NO: 503 及 691 之 VH 及 VL。(BIIB-12-1306)

【0629】　在一些態樣中，雙特異性分子包含抗 FIX 抗體或其抗原結合部分(亦即，抗 FIXa 或抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分)及抗 FX 抗體或其抗原結合部分(亦即，抗 FXz 或抗 FXa 抗體或其抗原結合部分)，其中

(i) 該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 的 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 的 VH 及 VL (BIIB-12-915)；

(ii) 該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 的 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 的 VH 及 VL (BIIB-12-917)；

(iii) 該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 的 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 的 VH 及 VL (BIIB-12-925)；

(iv) 該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 的 VH 及 VL (BIIB-9-484)；且該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 455 及 643 的 VH 及 VL (BIIB-12-932)；或

(v) 該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 的 VH 及 VL (BIIB-9-578)；且該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 的 VH 及 VL (BIIB-12-915)；

(vi) 該抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 的 VH 及 VL (BIIB-9-578)；且該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 的 VH 及 VL (BIIB-12-917)；

(vii) 該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 的 VH 及 VL (BIIB-9-619)；且該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 的 VH 及 VL (BIIB-12-917)；或

(viii) 該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 的 VH 及 VL (BIIB-9-619)；且該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分包括分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 的 VH 及 VL (BIIB-12-925)。

【0630】 在一些態樣中，雙特異性分子包含抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含與表 6 中所揭示之 VH 序列至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%

一致之胺基酸序列且 VL 包含與表 6 中所揭示之 VL 序列至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列。

【0631】 在一些態樣中，雙特異性分子包含抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR1 序列包含

(iii) 與選自由表 7 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列，或

(iv) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由表 7 中所揭示之 VH CDR1 序列組成之群之序列一致的 VH CDR1 序列。

【0632】 在一些態樣中，雙特異性分子包含抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR2 序列包含

(iii) 與選自由表 7 中之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列，或

(iv) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由表 7 中之 VH CDR2 序列組成之群之序列一致的 VH CDR2 序列。

【0633】 在一些態樣中，雙特異性分子包含抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中該 VH CDR3 序列包含

(iii) 與選自由表 7 中所揭示之 VH CDR3 序列組成之群之序列一致的 VH CDR3 序列，或

(iv) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由表 7 中所揭示之 VH CDR3 序列組成之群之序列一致的 VH CDR3 序列。

【0634】 在一些態樣中，雙特異性分子包含抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR1 序列包含

(v) 與選自由表 7 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序

列，或

(vi) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由表 7 中所揭示之 VL CDR1 序列組成之群之序列一致的 VL CDR1 序列。

【0635】　在一些態樣中，雙特異性分子包含抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR2 序列包含

(v) 與選自由表 7 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列，或

(vi) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由表 7 中之 VL CDR2 序列組成之群之序列一致的 VL CDR2 序列。

【0636】　在一些態樣中，雙特異性分子包含抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3，其中該 VL CDR3 序列包含

(v) 與選自由表 7 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列，或

(vi) 除 1、2 或 3 個胺基酸取代外與選自由表 7 中所揭示之 VL CDR3 序列組成之群之序列一致的 VL CDR3 序列。

【0637】　在一些態樣中，該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分包含選自表 7 中所示之 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3 的 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3 以及 VL CDR1、VL CDR2 及 VL CDR3。

【0638】　本發明之一些態樣係關於特異性結合至 FIX 及 FX 且接著在至少一種活化因子 VIII (FVIIIa)活性檢定中在功能上模擬 FVIIIa 輔因子之雙特異性分子。在一些態樣中，該 FVIIIa 活性檢定係選自發色 FXa 產生檢定、一期凝血檢定或其組合。本發明之另一態樣包括一種雙特異性分子，其相對於游離 FIXa 或 FIX 酶原，優先結合至 FIXa (例如呈因子 X 活化酶複合物形式之 FIXa，例如 FIXa-SM) 且相對於 FXa (例如 FXa-SM)，優先結合至 FX 酶原且模擬活化因子 VIII 輔因子活性。

【0639】　在一些實施例中，該 FVIIIa 活性達到在相同檢定中 FVIII 另外所達到之活性的至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 100%、至少約 105%、至少約 110%、至少約 115%、至少約 120%、至少約 125%、至少約 130%、至少約 135%、至少約 140%、至少約 145%、至少約 150%、至少約 155%、至少約 160%、至少約 165%、至少約 170%、至少約 175%、至少約 180%、至少約 185%、至少約 190%、至少約 195%或至少約 200%。

【0640】　在其他實施例中，該雙特異性分子能夠在活體外或活體內由凝血酶原產生凝血酶、由纖維蛋白原產生纖維蛋白，及/或產生纖維蛋白凝塊。在一些實施例中，如藉由 BLI 所測定，該雙特異性分子同時結合至 FIXa 及 FX 兩者。

【0641】　在一些態樣中，雙特異性分子包含抗 FIX 抗體或其抗原結合部分(亦即，抗 FIXa 或抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分)及抗 FX 抗體或其抗原結合部分(亦即，抗 FXz 或抗 FXa 抗體或其抗原結合部分)，其中如在 FXa 產生檢定中所量測，該雙特異性分子在無磷脂存在下顯示活性之明顯損失。在一些態樣中，雙特異性分子包含抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分(亦即，抗 FIXa 或抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分)及抗 FX 抗體或其抗原結合部分(亦即，抗 FXz 或抗 FXa 抗體或其抗原結合部分)。在一些態樣中，在 FXa 產生檢定中若不存在磷脂則使活性相對於在磷脂存在下所量測之活性損失至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%或約 100%。在一些態樣中，相較於以全文引用之方式併入本文中的美國專利第 8,062,635 號中所揭示之參考雙特異性抗

體(例如艾美珠單抗，ACE910)的不依賴於磷脂之活性，該雙特異性分子顯示極小的不依賴於磷脂之活性。在一些態樣中，在 FXa 產生檢定中，在無磷脂存在下，本文所揭示之雙特異性分子顯示的活性係所觀察到的美國專利第 8,062,635 號中所揭示之參考雙特異性抗體(例如艾美珠單抗，ACE910)之活性的不到約 20%、不到約 15%、不到約 10%或不到約 5%。

【0642】 在一些態樣中，在以因子 XIa 觸發之凝血酶產生檢定中，本文所揭示之雙特異性分子在所測試之合成磷脂囊泡由磷脂醯絲胺酸(PS)/磷脂醯乙醇胺(PE)/磷脂醯膽鹼(PC)(20%/40%/40%)構成時顯示的活性高於在所測試之合成磷脂囊泡由 PS/PC (20%/80%)構成時的活性。在一些態樣中，在以因子 XIa 觸發之凝血酶產生檢定中，本文所揭示之雙特異性分子在含 PE 之磷脂囊泡(例如 PS/PE/PC 20%/40%/40%)存在下的活性比在相同實驗條件下在不含 PE 之囊泡(例如 PS/PC 20%/80%)存在下所觀察到的活性高至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 100%、至少約 110%、至少約 120%、至少約 130%、至少約 140%、至少約 150%、至少約 160%、至少約 170%、至少約 180%、至少約 190%、至少約 200%、至少約 210%、至少約 220%、至少約 230%、至少約 240%、至少約 250%、至少約 260%、至少約 270%、至少約 280%、至少約 290%或至少約 300%。

【0643】 在一些態樣中，支持本發明雙特異性分子之峰值活性的磷脂濃度高於支持 rFVIII 之峰值活性的磷脂濃度。

【0644】 在一些態樣中，該雙特異性分子屬於 IgG 同型。在一些態樣中，該 IgG 同型屬於 IgG1 亞類。在一些態樣中，該 IgG 同型屬於 IgG4 亞類。

【0645】 在一些態樣中，該雙特異性分子具有雙特異性 IgG 形式且選自由表 2 中之雙特異性抗體組成之群。在一些態樣中，該雙特異性分子具有雙特異性異二聚體形式。

【0646】　在一些態樣中，該雙特異性分子包含兩條不同重鏈及兩條不同輕鏈。在一些態樣中，該雙特異性分子包含兩條相同輕鏈及兩條不同重鏈。

【0647】　在一些態樣中，該雙特異性分子能夠控制或降低患有血友病之受試者出血發作之發生率。在一些態樣中，該雙特異性分子能夠維持患有血友病之受試者之動態平衡。

【0648】　在一些態樣中，該雙特異性分子能夠向患有血友病之受試者提供常規預防。在一些態樣中，該受試者已產生或預期會產生針對因子 VIII 之中和抗體。

【0649】　在一些態樣中，本文所揭示之雙特異性分子(例如抗體)係對至少兩個不同位點具有結合特異性且可呈任何形式的(單株)雙特異性抗體。近期已開發出多種重組抗體形式，例如二價、三價或四價雙特異性抗體。實例包括 IgG 抗體形式與單鏈結構域之融合物(有關不同形式，參見例如 Coloma, M.J.等人, Nature Biotech 15 (1997), 159-163；WO 2001/077342；Morrison, S.L., Nature Biotech 25 (2007), 1233-1234；Holliger. P.等人, Nature Biotech. 23 (2005), 1 126-1 136；Fischer, N.及 Leger, O., Pathobiology 74 (2007), 3-14；Shen, J.等人, J. Immunol. Methods 318 (2007), 65-74；Wu, C 等人, Nature Biotech. 25 (2007), 1290-1297)。

【0650】　本文之雙特異性抗體或片段亦包括根據以下中所揭示之方法製造的二價、三價或四價雙特異性抗體：WO2009/080251；WO2009/080252；WO 2009/080253；WO2009/080254；WO2010/112193；WO2010/115589；WO2010/136172；WO2010/145792；WO2010/145793；及 WO2011/117330，皆以全文引用之方式併入本文中。

【0651】　在一些態樣中，本文所揭示之雙特異性分子，例如抗體包含 Fd、scFv、二硫鍵穩定之 scFv、二硫鍵連接之 Fv、V-NAR 結構域、IgNar、內抗體、IgG-CH2、微型抗體、$F(ab')_3$、四鏈抗體、三鏈抗體、雙鏈抗體、單結構域抗體、DVD-Ig、

Fcab、$mAb^2$、$(scFv)_2$或 scFv-Fc。

【0652】　本文所揭示之雙特異性抗體可為雙特異性的，甚至是在存在超過兩個結合結構域(亦即，該抗體係三價或多價的)之情況下亦然。雙特異性抗體包括例如多價單鏈抗體、雙鏈抗體及三鏈抗體，以及具有經一或多個肽連接子連接至其他抗原結合結構域(例如單鏈 Fv、VH 結構域及/或 VL 結構域、Fab 或(Fab)2)的全長抗體之恆定結構域結構之抗體。該等抗體可為來自單一物種之全長抗體，或為嵌合抗體或人類化抗體。對於具有超過兩個抗原結合結構域之抗體而言，一些結合結構域可為相同的，只要蛋白質具有針對兩種不同抗原之結合結構域即可。

【0653】　如本申請案內所使用，術語「價態」表示抗體分子中指定數量結合結構域之存在。因此，術語「二價」、「四價」及「六價」表示在抗體分子中分別存在兩個結合結構域、四個結合結構域及六個結合結構域。本文所揭示之雙特異性抗體係至少「二價」的且可為「三價」或「多價」(例如「四價」或「六價」)的。在一些態樣中，根據本發明之雙特異性抗體係二價、三價或四價的。

【0654】　用於製備多特異性抗體之技術包括但不限於，具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對之重組共表現(參見 Milstein 及 Cuello, Nature 305: 537 (1983))，WO 93/08829 及 Traunecker 等人, EMBO J. 10: 3655 (1991))；及「孔中節」工程改造(參見例如，美國專利第 5,731,168 號；美國公開案第 2011/0287009 號)。多特異性抗體也可以通過以下方式製備：工程改造靜電牽引作用以製備抗體 Fc-異二聚體分子(WO 2009/089004A1)；使兩種或更多種抗體或片段交聯(參見例如，美國專利第 4,676,980 號，及 Brennan 等人, Science, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈或捲曲螺旋製造雙特異性抗體(參見例如，Kostelny 等人, J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)及 WO201 1/034605)；使用弗林蛋白酶(furin)裂解單一 VH/VL 單元中 CL 結構域與 VH 結構域之間的繫栓(參見例如，

WO2013/119966 及 WO2013/055958)；使用「雙鏈抗體」技術製備雙特異性抗體片段(參見例如，Hollinger 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993))；使用免疫球蛋白結構域交換製備雙特異性抗體(參見例如 WO2009/080251)；及使用單鏈 Fv (sFv)二聚體(參見例如，Gruber 等人, J. Immunol.,152:5368 (1994))；以及製備三特異性抗體，如例如 Tutt 等人,J. Immunol. 147: 60 (1991)中所述。

【0655】　在本發明之上下文中，雙特異性結合分子可涉及包含兩個抗體源性結合結構域之抗體分子，其中一個結合結構域可為 scFv。該等結合結構域之一由能夠特異性結合至第一靶分子(例如 FIXa)/與第一靶分子(例如 FIXa)相互作用之抗體、抗體片段或其衍生物之可變區(或其部分)組成。第二結合結構域由能夠特異性結合至第二靶分子(例如 FXz)/與第二靶分子(例如 FXz)相互作用之抗體、抗體片段或其衍生物之可變區(或其部分)組成。

【0656】　雙特異性抗體分子中之兩個結構域/區域較佳彼此共價連接。此連接可直接實現，例如結構域 1[對第一(人類)靶分子，例如 FIXa 具有特異性]-結構域 2[對第二(人類)靶分子，例如 FXz 具有特異性]或反之亦然。在其他態樣中，此連接可經由另外的多肽連接子序列實現，[結構域 l]-[連接子序列]-[結構域 2]。

【0657】　在使用連接子之情況下，此連接子在本發明之情形中具有足以確保第一及第二結構域各自可彼此獨立地保持其不同結合特異性之長度及序列。在本發明之情形中，該另外的多肽連接子序列亦可為抗體本身之片段，其可例如為 Fc 部分或者抗體之一或多個恆定結構域。

【0658】　在本發明之情形中，結合結構域 1 亦可為抗體臂 1 之一部分且結合結構域 2 亦可為抗體臂 2 之一部分，或反之亦然，其中該兩個抗體臂經由界面連接。抗體臂 1 由能夠特異性結合至(人類)靶分子 1/與(人類)靶分子 1 相互作用之抗體、抗體片段或其衍生物之可變區(或其部分)組成。抗體臂 2 由能夠特異性結合至(人類)靶分子 2/與(人類)靶分子 2 相互作用之抗體、抗體片段或其衍生物之

可變區(或其部分)組成。

【0659】 「界面」包含第一抗體臂中與第二抗體臂之界面中的一或多個「接觸」胺基酸殘基(或其他非胺基酸基團)相互作用的接觸胺基酸殘基(或其他非胺基酸基團，諸如碳水化合物基團)。較佳界面係免疫球蛋白之結構域，諸如抗體重鏈之恆定結構域(或其區域)，其中經由界面之結合/相互作用實現兩個抗體臂之異二聚化。參見例如，Ridgway 等人(1996) Protein Eng. 9:617-621；國際公開案第 WO 96/027011 號；Merchant 等人(1998) Nature Biotech. 16:677-681；Atwell 等人(1997) J. Mol. Biol. 270:26-35；歐洲專利申請案 EP1870459Al；及國際公開案第 WO2007/147901 號、第 WO2009/089004 號及第 WO 2010/129304 號，皆以全文引用之方式併入本文中。

【0660】 根據本發明使用之雙特異性抗體分子可使用此項技術中已知之習知技術，例如藉由使用單獨或組合的胺基酸缺失、插入、取代、添加及/或重組及/或此項技術中已知之任何其他修飾進一步修飾。用於在免疫球蛋白鏈之胺基酸序列之潛在 DNA 序列中引入此類修飾的方法係熟習此項技術者熟知的，參見例如 Sambrook (1989), 見以上引述。所述 Ig 源性結構域之片段或衍生物確定(多)肽，該等(多)肽係以上抗體分子之一部分及/或藉由化學/生物化學或分子生物學方法進行修飾。相應方法係此項技術中已知的且尤其描述於實驗室手冊中(參見 Sambrook 等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第 2 版(1989)及第 3 版(2001)；Gerhardt 等人, Methods for General and Molecular Bacteriology ASM Press ( 1994)；Lefkovits, Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques; Academic Press (1997)；Golemis, Protein-Protein Interactions: A Molecular Cloning Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press (2002))。

【0661】 本文所揭示之雙特異性分子可包含例如以下組分中之一或多種：

(i) 「單鏈 Fv」或「scFv」：具有抗體 VH 及 VL 結構域之抗體片段，其中該等結構域係以單一多肽鏈形式存在。一般而言，scFv 多肽另外包含在 VH 與 VL 結構域之間的多肽連接子，該連接子使 sFv 能夠形成抗原結合所希望的結構。所描述的有關產生單鏈抗體之技術描述於例如 Pluckhun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Rosenburg and Moore 編, Springer-Verlag, N.Y. 113 (1994), 269-315 中。

(ii) 「Fab 片段」：由一條輕鏈以及一條重鏈的 CH1 及可變區構成。Fab 分子之重鏈無法與另一重鏈分子形成二硫鍵。

(iii) 「Fab'片段」：含有一條輕鏈以及一條重鏈的一部分，該重鏈之一部分含有 VH 結構域和 CH1 結構域以及在 CH1 與 CH2 結構域之間的區域，由此可以在兩個 Fab'片段之兩條重鏈之間形成鏈間二硫鍵，從而形成 $F(ab')_2$ 分子。

(iv) 「$F(ab')_2$ 片段」：含有兩條輕鏈以及兩條重鏈，該兩條重鏈含有在 CH1 與 CH2 結構域之間之恆定區的一部分，由此在該兩條重鏈之間形成鏈間二硫鍵。因此，$F(ab')_2$ 片段是由經兩條重鏈之間的二硫鍵保持在一起的兩個 Fab'片段構成。「Fv 區」包含來自重鏈及輕鏈的可變區，但缺乏恆定區。

【0662】　應注意的是，本文所揭示之雙特異性分子除本文所定義之第一(Ig 源性)結構域及(Ig 源性)第二結構域外，亦可包含另外的結構域，例如用於分離及/或製備重組產生之構築體。

IV. 抗體恆定區

【0663】　本文所述的呈單特異性、雙特異性或多特異性分子之抗 FIX 可變區(例如抗 FIXa 可變區或抗 FIXz 可變區)及/或抗 FX 可變區(例如抗 FXa 可變區或抗 FXz 可變區)可連接(例如共價連接或融合)至 Fc，例如 IgGl、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc，其可屬於任何同種異型或異種型，例如對於 IgGl：Glm、Glml(a)、Glm2(x)、Glm3(f)、Glml7(z)；對於 IgG2：G2m、G2m23(n)；對於 IgG3：G3m、G3m21(gl)、

G3m28(g5)、G3m11(b0)、G3m5(bl)、G3ml3(b3)、G3ml4(b4)、G3ml0(b5)、G3ml5(s)、G3ml6(t)、G3m6(c3)、G3m24(c5)、G3m26(u)、G3m27(v)；及對於 K：Km、Kml、Km2、Km3 (參見例如，Jefferies 等人(2009) mAbs 1:1)。

【0664】 在某些實施例中，本文所描述之抗 FIX 或抗 FX 可變區連接至結合於一或多種活化 Fc 受體(Fcγl、Fcγlla 或 Fcγllla)之 Fc 且因此刺激 ADCC。在某些實施例中，本文所描述之抗 FIX 或抗 FX 可變區連接至無效應物或主要無效應物 Fc，例如 IgG2 或 IgG4。

【0665】 本文所描述之抗 FIX 或抗 FX 可變區可連接至非天然存在之 Fc 區，例如無效應物 Fc 或與一或多種活化 Fc 受體(Fcγl、Fcγlla 或 Fcγllla)之結合增強的 Fc。

【0666】 一般而言，本文所描述之可變區可連接至包含一或多個修飾之 Fc，典型地以改變抗體之一或多種功能特性，諸如血清半衰期、補體固定、Fc 受體結合及/或抗原依賴性細胞之細胞毒性。此外，本文所描述之抗體可經化學修飾(例如，可將一或多個化學部分連接至抗體)或經修飾以改變其糖基化、改變抗體之一或多種功能特性。以下進一步詳細描述此等實施例中之每一個。Fc 區中之殘基編號為 Kabat 之 EU 索引之編號。

【0667】 Fc 區涵蓋來源於免疫球蛋白，較佳人類免疫球蛋白之恆定區，包括恆定區之片段、類似物、變異體、突變體或衍生物。適合免疫球蛋白包括 IgGl、IgG2、IgG3、IgG4 及其他類別，諸如 IgA、IgD、IgE 及 IgM。免疫球蛋白之恆定區定義為與免疫球蛋白 C 末端區域同源的天然存在或合成產生之多肽，且可包括單獨或組合之 CH1 結構域、鉸鏈、CH2 結構域、CH3 結構域或 CH4 結構域。

【0668】 免疫球蛋白恆定區負責許多重要的抗體功能，包括 Fc 受體(FcR)結合及補體固定。重鏈恆定區有五個主要類別，歸類為 IgA、IgG、IgD、IgE、IgM，各自具有由同型指定之特徵性效應功能。距離而言，IgG 分成稱為 IgGl、IgG2、

IgG3 及 IgG4 之四個亞類。Ig 分子與多種類別之細胞受體相互作用。舉例而言，IgG 分子與對 IgG 類別抗體具有特異性之三類 Fcγ 受體(FcγR)，即 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII 相互作用。據報告，IgG 與 FcγR 受體結合之重要序列位於 CH2 及 CH3 結構域中。抗體之血清半衰期受該抗體結合至 Fc 受體(FcR)之能力影響。

【0669】 在某些實施例中，Fc 區係變異 Fc 區，例如相對於親本 Fc 序列(例如隨後經修飾以產生變異體的未修飾之 Fc 多肽)經修飾(例如藉由胺基酸取代、缺失及/或插入)以提供所需結構特徵及/或生物活性的 Fc 序列。

【0670】 舉例而言，可在 Fc 區中進行修飾以便產生 Fc 變異體，該 Fc 變異體(a)具有增加或降低之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；(b)增加或降低之補體介導之細胞毒性(CDC)；(c)具有增加或降低的對 Clq 之親和力；及/或(d)相對於親本 Fc，具有增加或降低的對 Fc 受體之親和力。此類 Fc 區變異體一般將在 Fc 區中包含至少一個胺基酸修飾。組合胺基酸修飾被認為特別合乎需要。舉例而言，變異 Fc 區可在其中，例如本文所標識之特定 Fc 區位置包括兩個、三個、四個、五個等取代。

【0671】 變異 Fc 區亦可包含序列改變，其中二硫鍵形成所涉及之胺基酸經移除或經其他胺基酸置換。此類移除可避免與用於產生本文所描述之抗體的宿主細胞中存在之其他含半胱胺酸蛋白質反應。甚至在移除半胱胺酸殘基時，單鏈 Fc 結構域仍能形成二聚體 Fc 結構域，該結構域係非共價保持在一起。在其他實施例中，Fc 區可經修飾以使其與所選宿主細胞更相容。舉例而言，可移除典型原生 Fc 區 N 末端附近的 PA 序列，該序列可由大腸桿菌中之消化酶，諸如脯胺酸亞胺基肽酶識別。在其他實施例中，可移除 Fc 結構域內之一或多個糖基化位點。典型地經糖基化(例如天冬醯胺)之殘基可賦予細胞毒性反應。此類殘基可缺失或經未糖基化殘基(例如丙胺酸)取代。在其他實施例中，可自 Fc 區移除與補體相互作用所涉及之位點，諸如 Clq 結合位點。舉例而言，可缺失或取代人類

IgGl 之 EKK 序列。在某些實施例中，可移除影響與 Fc 受體之結合的位點，較佳除補救受體結合位點外的位點。在其他實施例中，Fc 區可經修飾以移除 ADCC 位點。ADCC 位點係此項技術中已知的；有關 IgGl 中之 ADCC 位點，參見例如 Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992)。變異 Fc 結構域之具體實例揭示於例如 WO 97/34631 及 WO 96/32478 中。

【0672】 在一個實施例中，Fc 之鉸鏈區經修飾以使該鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數改變，例如增加或減少。此方法進一步描述於 Bodmer 等人之美國專利第 5,677,425 號中。Fc 鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數經改變以例如促進輕鏈及重鏈之組裝或者增加或降低抗體之穩定性。在一個實施例中，抗體之 Fc 鉸鏈區經突變以降低抗體之生物半衰期。更特定言之，將一或多個胺基酸突變引入 Fc-鉸鏈片段之 CH2-CH3 結構域界面區以使得該抗體所具有的葡萄球菌蛋白 A(SpA)結合相對於原生 Fc-鉸鏈結構域 SpA 結合削弱。此方法進一步詳細描述於 Ward 等人之美國專利第 6,165,745 號中。

【0673】 在又其他實施例中，Fc 區藉由以不同胺基酸殘基置換至少一個胺基酸殘基而改變以改變抗體之效應功能。舉例而言，選自胺基酸殘基 234、235、236、237、297、318、320 及 322 之一個或多個胺基酸可以用不同胺基酸殘基置換以使抗體對效應配體之親和力改變但保持親本抗體之抗原結合能力。相關親和力改變之效應配體可為例如 Fc 受體或補體之 CI 組分。此方法進一步詳細描述於 Winter 等人之美國專利第 5,624,821 號及第 5,648,260 號中。

【0674】 在另一實例中，可以用不同胺基酸殘基置換選自胺基酸殘基 329、331 及 322 之一或多個胺基酸以使抗體具有改變之 Clq 結合及/或減弱或消除之補體依賴細胞毒性(CDC)。此方法進一步詳細描述於 Idusogie 等人之美國專利第 6,194,551 號中。

【0675】 在另一實例中，改變胺基酸位置 231 及 239 內的一或多個胺基酸殘

基經，由此改變抗體固定補體之能力。此方法進一步描述於 Bodmer 等人之 PCT 公開案 WO 94/29351 中。

【0676】 在又另一實例中，可藉由修飾以下位置處之一個或多個胺基酸來修飾 Fc 區以增加抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)及/或增加對 Fcγ 受體之親和力：234、235、236、238、239、240、241 、243、244、245、247、248、249、252、254、255、256、258、262、263、264、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、299、301、303、305、307、309、312、313、315、320、322、324、325、326、327、329、330、331、332、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、433、434、435、436、437、438 或 439。例示性取代包括 236A、239D、239E、268D、267E、268E、268F、324T、332D 及 332E。例示性變異體包括 239D/332E、236A/332E、236A/239D/332E、268F/324T、267E/268F、267E/324T 及 267E/268F7324T。用於增強 FcγR 及補體相互作用之其他修飾包括但不限於，取代 298 A、333A、334A、326A、2471、339D、339Q、280H、290S、298D、298V、243L、292P、300L、396L、3051 及 396L。該等及其他修飾評述於 Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691 中。

【0677】 增加與 Fcγ 受體之結合的 Fc 修飾包括在 Fc 區中以下胺基酸位置中之任一個或多個處之胺基酸修飾：238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、279、280、283、285、298、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、312、315、324、327、329、330、335、337、3338、340、360、373、376、379、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438 或 439，其中 Fc 區中殘基之編號係如 Kabat (WO00/42072)中之 EU 索引的編號。

【0678】　可對 Fc 進行的其他 Fc 修飾係用於減少或消除與 FcγR 及/或補體蛋白之結合，由此減少或消除 Fc 介導之效應功能，諸如 ADCC、ADCP 及 CDC 的修飾。例示性修飾包括但不限於，在位置 234、235、236、237、267、269、325 及 328 處之取代、插入及缺失，其中編號係根據 EU 索引。例示性取代包括但不限於 234G、235G、236R、237K、267R、269R、325L 及 328R，其中編號係根據 EU 索引。Fc 變異體可包含 236R/328R。用於減少 FcyR 及補體相互作用之其他修飾包括取代 297A、234A、235A、237A、318A、228P、236E、268Q、309L、330S、331S、220S、226S、229S、238S、233P 及 234V，以及藉由突變或酶方式或藉由在不能使蛋白質糖基化之生物體，諸如細菌中產生來移除 297 位之糖基化。該等及其他修飾評述於 Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691 中。

【0679】　視情況，Fc 區可在熟習此項技術者已知之另外及/或替代性位置處包含非天然存在之胺基酸殘基(參見例如，美國專利第 5,624,821 號、第 6,277,375 號、第 6,737,056 號、第 6,194,551 號、第 7,317,091 號、第 8,101,720 號；PCX 專利公開案 WO 00/42072、WO 01/58957、WO 02/06919、WO 04/016750、WO 04/029207、WO 04/035752、WO 04/074455、WO 04/099249、WO 04/063351、WO 05/070963、WO 05/040217、WO 05/092925 及 WO 06/0201 14)。

【0680】　亦可使用增強對抑制性受體 FcγRllb 之親和力的 Fc 變異體。此類變異體可提供具有與 $FcγRIIb^+$細胞，包括例如 B 細胞及單核細胞相關之免疫調節活性的 Fc 融合蛋白。在一個實施例中，相對於一或多種活化受體，Fc 變異體提供對 FcγRllb 選擇性增強之親和力。根據 EU 索引，用於改變與 FcγRllb 之結合的修飾在選自由以下組成之群的位置處包括一或多個修飾：234、235、236、237、239、266、267、268、325、326、327、328 及 332。用於增強 FcγRllb 親和力之例示性取代包括但不限於 234D、234E、234F、234W、235D、235F、235R、235Y、

236D、236N、237D、237N、239D、239E、266M、267D、267E、268D、268E、327D、327E、328F、328W、328Y 及 332E。例示性取代包括 235Y、236D、239D、266M、267E、268D、268E、328F、328W 及 328Y。用於增強與 FcyRIIb 之結合的其他 Fc 變異體包括 235Y/267E、236D/267E、239D/268D、239D/267E、267E/268D、267E/268E 及 267E/328F。

【0681】 Fc 區對其配體之親和力及結合特性可藉由此項技術中已知的多種活體外檢定方法(基於生物化學或免疫學之方法)測定，包括但不限於，平衡法(例如酶聯免疫吸附劑檢定(ELISA)或放射免疫檢定(RIA))或動力學(例如 BIACORE 分析)及其他方法，諸如間接結合檢定、競爭性抑制檢定、螢光共振能量轉移(FRET)、凝膠電泳及層析法(例如凝膠過濾)。此等及其他方法可利用在所檢查之一或多種組分上的標記及/或採用多種偵測方法，包括但不限於發色、螢光、發光或同位素標記。有關結合親和力及動力學之詳細描述可見於 Paul, W. E.編, Fundamental immunology, 第 4 版, Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)，其集中在抗體-免疫原相互作用。

【0682】 在某些實施例中，抗體經修飾以增加其生物半衰期。多種方法可行。舉例而言，此可藉由增加 Fc 區對 FcRn 之結合親和力實現。舉例而言，如美國專利第 6,277,375 號中所描述，以下殘基中之一或多個可經突變：252、254、256、433、435、436。具體例示性取代包括以下一或多個：T252L、T254S 及/或 T256F。或者，為了增加生物半衰期，抗體之 CH1 或 CL 區內可經改變以含有自 IgG 之 Fc 區 CH2 結構域之兩個環獲得的補救受體結合抗原決定基，如 Presta 等人之美國專利第號 5,869,046 及第 6,121,022 號中所述。增加與 FcRn 之結合及/或改良藥物動力學特性的其他例示性變異體包括在位置 259、308、428 及 434 處之取代，包括例如 2591、308F、428L、428M、434S、4341 1. 434F、434Y 及 434X1。增加 Fc 與 FcRn 之結合的其他變異體包括：250E、250Q、428L、428F、250Q/428L

(Hinton 等人, 2004, J. Biol. Chem. 279(8): 6213-6216；Hinton 等人, 2006 Journal of Immunology 176:346- -356)、256A、272A、286A、305A、307A、307Q、311A、312A、376A、378Q、380A、382A、434A (Shields 等人, Journal of Biological Chemistry, 2001 , 276(9):6591-6604)、252F、252T、252Y、252W、254T、256S、256R、256Q、256E、256D、256T、309P、311S、433R、433S、4331、433P、433Q、434H、434F、434Y、252Y/254T/256E、433K/434F/436H、308T/309P/311S (Dall Acqua 等人, Journal of Immunology, 2002, 169:5171-5180；Dall'Acqua 等人, 2006, Journal of Biological Chemistry 281 :23514-23524)。用於調節 FcRn 結合之其他修飾描述於 Yeung 等人, 2010, J Immunol, 182:7663-7671 中。在某些實施例中，可使用具有特定生物特徵之混合 IgG 同型。舉例而言，IgG1/IgG3 混合變異體可藉由用 IgG3 中兩種同型不同之位置處的胺基酸取代 CH2 及/或 CH3 區中之 IgG1 位置來構建。因此，可構建出包含一或多個取代，例如 274Q、276K、300F、339T、356E、358M、384S、392N、397M、4221、435R 及 436F 的混合變異體 IgG 抗體。在本文所描述之其他實施例中，IgG1/IgG2 混合變異體可藉由用 IgG1 中兩種同型不同之位置處的胺基酸取代 CH2 及/或 CH3 區中之 IgG2 位置來構建。因此，可以構建出包含一或多個取代，例如以下胺基酸取代中之一或多個的混合變異體 IgG 抗體：233E、234L、235L、-236G (涉及在 236 位處插入甘胺酸)及 321 h。

【0683】 此外，已定位人類 IgG1 上 FcγRl、FcγRII、FcγRIII 及 FcRn 之結合位點並描述具有改良結合之變異體(參見 Shields, R.L.等人，(2001) J. Biol. Chen. 276:6591-6604)。經顯示，在位置 256、290、298、333、334 及 339 處之特定突變改良與 FcγRIII 之結合。另外，經顯示以下組合突變體改良 FcγRIII 結合：T256A/S298A、S298A/E333A、

【0684】 S298A/K224A 及 S298A/E333A/K334A，經顯示其展現增強之

FcγRIIIa 結合及 ADCC 活性(Shields 等人, 2001)。已鑑別出與 FcγRIIIa 之結合有較強增強的其他 IgGl，包括具有 S239D/I332E 及

【0685】 S239D/I332E/A330L 突變之變異體，其顯示對 FcγRIIIa 之親和力的最大增加、FcγRIIb 結合減小及在食蟹獼猴中較強的細胞毒性活性(Lazar 等人, 2006)。在抗體，諸如阿倫單抗(alemtuzumab)(CD52 特異性)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(HER2/neu 特異性)、利妥昔單抗(rituximab)(CD20 特異性)及西妥昔單抗(cetuximab)(EGFR 特異性)中引入該三個突變轉變成活體外大幅增強之 ADCC 活性，且 S239D/I332E 變異體在猴中顯示增強的耗竭 B 細胞之能力(Lazar 等人, 2006)。此外，已鑑別出含有 L235V、F243L、R292P、Y300L 及 P396L 突變之 IgGl 突變體，該等突變體在 B 細胞惡性疾病及乳癌模型中於表現人類 FcγRIIIa 之轉殖基因小鼠中展現增強的與 FcγRIIIa 之結合及同時增強之 ADCC 活性(Stavenhagen 等人, 2007；Nordstrom 等人, 2011)。可以使用的其他 Fc 突變體包括 S298A/E333A/L334A 、 S239D/I332E 、 S239D/I332E/A330L 、 L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L 及 M428L/N434S。

【0686】 在某些實施例中，所選 Fc 具有減少的與 FcγR 之結合。具有減少之 FcγR 結合的例示性 Fc，例如 IgGl Fc 包含以下三個胺基酸取代：L234A、L235E 及 G237A。

【0687】 在某些實施例中，所選 Fc 具有減少的補體固定。具有減少之補體固定的例示性 Fc，例如 IgGl Fc 包含以下兩個胺基酸取代：A330S 及 P331S。

【0688】 在某些實施例中，所選 Fc 基本上不具有效應功能，亦即，其具有減少之與 FcγR 之結合及減少之補體固定。例示性無效應物 Fc，例如 IgGl Fc，包含以下五個突變：L234A、L235E、G237A、A330S 及 P331S。

【0689】 當使用 IgG4 恆定結構域時，通常較佳包括取代 S228P，該取代模擬 IgGl 中之鉸鏈序列並由此使 IgG4 分子穩定。

【0690】　應注意，在某些態樣中，本文所揭示之結合分子可工程改造用於將 CH3 結構域與對應經修飾抗體或其片段的鉸鏈區直接融合。在其他構築體中，可將肽間隔子插入鉸鏈區與經修飾 CH2 及/或 CH3 結構域之間。舉例而言，可表現相容構築體，其中 CH2 結構域已缺失且剩餘 CH3 結構域(經修飾或未經修飾)經 5-20 個胺基酸之間隔子接合至鉸鏈區。添加此類間隔子可例如確保恆定結構域之調控元件保持游離且可接近狀態或使鉸鏈區保持可撓性。然而，應注意，在一些情況下，胺基酸間隔子可證實具有免疫原性且引起針對構築體之不想要的免疫反應。因此，在某些態樣中，添加至構築體中的任何間隔子將為相對非免疫原性的，或甚至完全遺漏的，由此維持經修飾抗體所需之生物化學特性。

【0691】　除缺失整個恆定區結構域外，應理解本文所揭示之結合分子可由數個或甚至單個胺基酸之部分缺失或取代來提供。舉例而言，在 CH2 結構域所選區域中之單一胺基酸突變可足以大體上減少 Fc 結合且由此增加腫瘤定位。此外，如以上間接提到的，所揭示之結合分子的恆定區可經由一或多個胺基酸之突變或取代進行修飾以增強所得構築體之特徵。就這一點而言，可破壞由保守結合位點所提供之活性(例如 Fc 結合)，同時大體上維持經修飾抗體或其抗原結合片段之構型及免疫原性特徵。某些態樣可包含在恆定區中添加一或多個胺基酸以增強所需特徵，諸如降低效應功能，或提供更多治療劑或診斷劑連接。在此等態樣中，可插入或複製來源於所選恆定區結構域之特定序列。

【0692】　在又一實施例中，抗體之糖基化經修飾。舉例而言，可製備去糖基化抗體(亦即，抗體缺乏糖基化)。糖基化可經改變以例如增加抗體對抗原之親和力。可藉由例如改變抗體序列內之一或多個糖化位點實現該等碳水化合物修飾。舉例而言，可進行一或多個胺基酸取代，其消除一或多個可變區構架糖基化位點以由此消除彼位點處之糖基化。該去糖化可增加抗體對抗原之親和力。此方法進一步詳細描述於 Co 等人之美國專利第 5,714,350 號及第 6,350,861 號中。

【0693】　可藉由使一或多個胺基酸殘基(例如糖基化胺基酸殘基或相鄰胺基酸殘基)突變成另一殘基，例如 N297A、S298G、T299A 或其任何組合，來防止恆定區 N297 的糖基化。

【0694】　另外或替代地，可製備糖基化類型改變之抗體，諸如岩藻糖基殘基量減少之低岩藻糖基化抗體或二分 GlcNac 結構增加之抗體。經證實，該等變化的糖基化模式可增加抗體之 ADCC 能力。該等碳水化合物修飾可藉由例如在糖基化機構改變之宿主細胞中表現抗體來實現。糖基化機構改變之細胞在此項技術中有描述且可用作宿主細胞，在其中表現本文所描述之重組抗體，由此產生糖基化改變之抗體。舉例而言，Hanai 等人之 EP 1,176,195 描述具有功能破壞之 FUT8 基因的細胞株，該基因編碼岩藻糖基轉移酶以使得在該細胞株中表現之抗體展現低岩藻糖基化。Presta 之 PCT 公開案 WO 03/035835 描述變異 CHO 細胞株，即 Led 3 細胞，該等細胞中岩藻糖附接至 Asn(297)連接之碳水化合物的能力減弱，亦使得在該宿主細胞中表現之抗體低岩藻糖基化(亦參見 Shields, R.L.等人(2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740)。Umana 等人之 PCT 公開案 WO 99/54342 描述經工程改造以表現醣蛋白改變之糖基轉移酶(例如 β(1,4)-N-乙醯基葡糖胺轉移酶 III(GnTIII))以使得在經工程改造之細胞株中表現之抗體展現二分 GlcNac 結構之增加，由此使該等抗體之 ADCC 活性增加的細胞株(亦參見 Umana 等人(1999) Nat. Biotech. 17: 176-180)。

【0695】　本文描述之抗體的另一修飾係聚乙二醇化。抗體可經聚乙二醇化以例如增加抗體的生物(例如血清)半衰期。為使抗體聚乙二醇化，典型地使該抗體或其片段與聚乙二醇(PEG)，諸如 PEG 之反應性酯或醛衍生物在使一或多個 PEG 基團附接至該抗體或抗體片段之條件下反應。較佳地，聚乙二醇化係經由與反應性 PEG 分子(或類似之反應性水溶性聚合物)之醯化反應或烷基化反應來進行。如本文中所使用，術語「聚乙二醇」意欲涵蓋用於使其他蛋白質衍生化之任何

形式之 PEG，諸如單(C1-C10)烷氧基聚乙二醇或單芳氧基聚乙二醇或聚乙二醇-馬來醯亞胺。在某些實施例中，待聚乙二醇化之抗體為去糖基化之抗體。用於使蛋白質聚乙二醇化之方法係此項技術中已知的且可應用於本文所描述之抗體。參見例如 Nishimura 等人之 EP 0 154 316 及 Ishikawa 等人之 EP 0 401 384。

V. 免疫偶聯物及融合蛋白

【0696】 本發明亦提供包含本文所揭示之結合分子(例如抗體)中之任一種(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)的免疫偶聯物。在一個態樣中，免疫偶聯物包含本文所揭示之抗體或其抗原結合部分連接至試劑。在一特定態樣中，免疫偶聯物包含本文所揭示之雙特異性分子連接至試劑(例如治療劑或診斷劑)。

【0697】 因此，本發明提供基於本文所揭示之抗 FIX、基於本文所揭示之抗 FX 或基於本文所揭示之雙特異性抗體，例如包含抗 FIX 特異性及抗 FX 特異性之雙特異性抗體的免疫偶聯物。

【0698】 在一些態樣中，免疫偶聯物包含本文所揭示之結合分子中的任一種(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)與至少一種治療劑或診斷劑的偶聯物。在一些態樣中，免疫偶聯物進一步包含至少一個可選間隔子，該間隔子可夾在本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)之多肽鏈中的側鏈或胺基酸與治療部分或診斷部分之間。在一些態樣中，該至少一個間隔子係肽間隔子。在其他態樣中，該至少一個間隔子係非肽間隔子。在一些態樣中，間隔子不穩定，諸如酸不穩定性間隔子(例如肼)。在其他態樣中，間隔子係酶可裂解肽，例如可裂解二肽。在一些態樣中，間隔子係不可裂解(的水解穩定的)，例如硫醚間隔子或受阻二硫化物間隔子。

【0699】 在一些態樣中，免疫偶聯物包含兩個、三個、四個、五個、六個、

七個、八個、九個或十個治療或診斷部分。在一些態樣中，所有治療或診斷部分均相同。在一些態樣中，至少一個治療部分或診斷部分不同於其餘治療或診斷部分。在一些態樣中，所有治療或診斷部分均不同。在一些態樣中，所有間隔子(例如肽及/或非肽間隔子)均相同。在一些態樣中，至少一個間隔子不同於其餘間隔子。在又其他態樣中，所有間隔子均不同。

【0700】　在一些態樣中，每一治療或診斷部分以化學方式偶聯至本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)之 Fc 區中特定位置的胺基酸側鏈。

【0701】　在一些態樣中，Fc 區中的特定位置係選自由以下組成之群：239、248、254、258、273、279、282、284、286、287、289、297、298、312、324、326、330、335、337、339、350、355、356、359、360、361、375、383、384、389、398、400、413、415、418、422、435、440、441、442、443、446、在 239 位與 240 位之間的插入，及其組合，其中胺基酸位置編號係根據如 Kabat 中所陳述之 EU 索引。

【0702】　在一些態樣中，偶聯治療或診斷部分的胺基酸側鏈係硫氫基側鏈，例如半胱胺酸胺基酸之硫氫基。在一些態樣中，至少一個治療或診斷部分以化學方式偶聯至位於本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)之 Fc 區外之位置處的胺基酸之側鏈。

【0703】　在一些態樣中，所有治療或診斷部分均以化學方式偶聯至位於本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)之 Fc 區外之位置處的胺基酸之側鏈。在一些態樣中，使用此項技術中所知之重組技術將至少一個治療或診斷部分以遺傳方式併入本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)的多肽鏈中。

【0704】　在一些實施例中，本文所揭示之免疫偶聯物可包含使本文所揭示之抗體或結合分子靶向損傷部位的部分。在一個特定實施例中，使該等抗體或結合分子靶向損傷部位的部分包含血小板靶向部分，例如血小板靶向部分。

【0705】　本文所揭示之免疫偶聯物包含至少一個經衍生化或連接(例如以化學方式或重組方式)至另一分子(例如肽、小藥物分子、可偵測分子等)的本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)。一般而言，本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)經衍生化以使其與特定抗原結合位點(例如 FIXa 上之抗原決定基及/或 FXz 上之抗原決定基)的結合不受例如化學或酶衍生化、基因融合或標記之不良影響。

【0706】　因此，預期本發明之結合分子包括本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)的完整及經修飾形式。舉例而言，本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或其抗原結合部分可功能性連接(藉由化學偶合、基因融合、非共價締合或其他方式)至一或多個其他分子實體，諸如醫藥劑、偵測劑及/或可介導本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)與另一分子(諸如抗生蛋白鏈菌素核心區或聚組胺酸標籤)之締合的蛋白質或肽。

【0707】　可藉由將兩個或兩個以上分子實體，例如本文所揭示之結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)與治療部分交聯來產生一種類型的衍生化分子。適合交聯劑包括異雙官能性，亦即具有由適當間隔基(例如間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯)分隔之兩個不同反應性基團；或同雙官能性(例如二琥珀醯亞胺基辛二酸酯)的交聯劑。此類交聯劑可得自例如 Pierce Chemical Company, Rockford, II。另外的雙官能偶

合劑包括 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、琥珀醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、醯亞胺酯之雙官能衍生物(諸如二亞胺代己二酸二甲酯鹽酸鹽(dimethyl adipimidate HCl))、活性酯(諸如二琥珀醯亞胺基辛二酸酯)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮鎓衍生物(諸如雙(對重氮鎓苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如 2,6-二異氰酸甲苯酯)及雙活性氟化合物(諸如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。

【0708】 另一類衍生化分子可藉由併入可偵測標記產生。有用偵測劑包括螢光化合物(例如螢光素、螢光素異硫氰酸酯、羅丹明、5-二甲基胺-1-萘磺醯氯、藻紅蛋白、鑭化物磷光體及類似物)、可用於偵測之酶(例如辣根過氧化酶、β-半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶、葡萄糖氧化酶及類似物)、由第二報告子識別之抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序列、二次抗體之結合位點、金屬結合結構域、抗原決定基標籤等)。在一些態樣中，可偵測標記可用至少一個間隔子臂附接。間隔子臂可具有各種長度以減小潛在空間位阻。

【0709】 本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)亦可用放射性標記進行標記，例如用於診斷目的。本文所揭示之結合分子亦可用化學基團，例如聚合物諸如聚乙二醇(PEG)、甲基、乙基或碳水化合物基團衍生化。該等基團可用於改良結合分子(例如本文所揭示之抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)之生物特徵，諸如增加血清半衰期或增加組織結合。

VI. 核酸、表現載體及細胞

【0710】 本發明亦提供編碼本文所揭示之結合分子，例如本文所揭示之抗體或結合分子中之任一種的核酸。在一些態樣中，該核酸編碼本文所揭示之抗體的重鏈及/或輕鏈可變區，或其抗原結合部分，或本文所揭示之雙特異性或多特

異性分子(例如抗體)。本發明之聚核苷酸可呈 RNA 形式或呈 DNA 形式。DNA 包括 cDNA、基因組 DNA 及合成 DNA；且可為雙股或單股的，且若為單股，則可為編碼股或非編碼(反義)股。在某些態樣中，DNA 係 cDNA，用於產生非天然存在之重組抗體。在一些態樣中，RNA 係 mRNA，其可在投予有需要之受試者之後表現此處所揭示之結合分子。在一些態樣中，可在活體內表現 mRNA。亦可在活體外或離體表現 mRNA。在一些態樣中，編碼本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)的 mRNA 可經化學修飾，例如以包括經修飾之核苷間鍵聯(例如硫代磷酸酯)或經修飾鹼基(例如假尿苷、硫代尿苷等)。

【0711】　在某些態樣中，分離出聚核苷酸。在某些態樣中，聚核苷酸係大體上純的。在某些態樣中，聚核苷酸包含與有助於例如宿主細胞表現及分泌多肽的聚核苷酸(天然或異源)(例如充當分泌序列以控制細胞中多肽轉運的前導序列)在同一閱讀框中融合的成熟多肽之編碼序列。具有前導序列之多肽係前體蛋白且可具有由宿主細胞裂解以形成多肽之成熟形式的前導序列。聚核苷酸亦可編碼結合分子原蛋白，該原蛋白係成熟蛋白加另外的胺基酸殘基，例如 5'胺基酸殘基。在某些態樣中，使聚核苷酸改變以針對某些宿主細胞優化密碼子使用。

【0712】　在某些態樣中，聚核苷酸包含與允許例如純化所編碼多肽之異源標記物序列在同一閱讀框中融合的成熟結合分子，例如本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或其抗原結合片段的編碼序列。

【0713】　舉例而言，在細菌宿主情況下，標記物序列可為例如由 pQE-9 載體提供的六組胺酸(His6)標籤，以允許純化出與該標記物融合之成熟多肽。在其他態樣中，當使用哺乳動物宿主(例如 COS-7 細胞)時，標記物序列可為例如來源於流感血球凝集素蛋白之血球凝集素(HA)標籤。

【0714】　本發明進一步係關於所描述的編碼例如本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)之片段、類似物及衍生物的聚核苷酸之變異體。該等聚核苷酸變異體可在編碼區、非編碼區或兩者中含有變化。在一些態樣中，聚核苷酸變異體含有產生沉默取代、添加或缺失但不改變所編碼多肽之特性或活性的變化。在一些態樣中，由於基因密碼之簡併性，核苷酸變異體係由沉默取代產生。聚核苷酸變異體之產生可出於多種原因，例如針對特定宿主優化密碼子表現(將人類 mRNA 中之密碼子變成細菌宿主，諸如大腸桿菌中較佳之密碼子)。

【0715】　在一些態樣中，編碼本文所揭示之結合分子或其抗原結合片段的 DNA 序列可藉由化學合成，例如使用寡核苷酸合成儀構築。此類寡核苷酸可基於所需多肽之胺基酸序列且選擇有利於在宿主細胞中產生所關注重組多肽之密碼子設計。可應用標準方法合成編碼經分離之所關注多肽的經分離之聚核苷酸序列。舉例而言，可使用完整胺基酸序列構築回譯基因。另外，亦可合成含有編碼特定分離多肽之核苷酸序列的 DNA 寡聚物。舉例而言，可合成編碼所需多肽各部分之若干小寡核苷酸，且接著連接。個別寡核苷酸典型地含有 5'或 3'突出用於互補組裝。

【0716】　亦提供一種表現載體或表現載體組合，其包含一或多個本文所揭示之核酸分子。一旦組裝(藉由合成、定點突變誘發或另一方法)，即將編碼特定所關注分離多肽之聚核苷酸序列插入表現載體中並可操作地連接至適於在所需宿主中表現蛋白質的表現控制序列。正確組裝可例如藉由核苷酸測序、限制性定位及在適合宿主中表現生物活性多肽來證實。如此項技術中所熟知的，為了在宿主中實現轉染基因之高水準表現，該基因必須可操作地連接至在所選表現宿主中起作用的轉錄及轉譯表現控制序列。

【0717】　在某些態樣中，使用重組表現載體擴增並表現編碼本文所揭示之結

合分子的 DNA。重組表現載體係可複製 DNA 構築體，其具有編碼例如本文所揭示之結合分子或其抗原結合片段之多肽鏈的合成或cDNA源性DNA片段可操作地連接至來源於哺乳動物、微生物、病毒或昆蟲基因之適合轉錄或轉譯調控元件。

【0718】　轉錄單元一般包含以下之組裝物：(1)在基因表現中具有調控作用的一或多個基因元件，例如轉錄啟動子或強化子；(2)轉錄成 mRNA 且轉譯成蛋白質的結構或編碼序列；及(3)適當轉錄及轉譯起始及終止序列，如下文所詳述。該等調控元件可包括用以控制轉錄之操作子序列。

【0719】　可另外併入通常由複製起點賦予的在宿主中複製之能力及有利於識別轉型株之選擇基因。DNA 區當彼此功能相關時係可操作地連接。舉例而言，若信號序列(分泌性前導序列)之 DNA 表現為參與多肽分泌之前體蛋白，則其可操作地連接至該多肽之 DNA；若啟動子控制編碼序列之轉錄，則其可操作地連接至該序列；或若核糖體結合位點定位成允許轉譯，則其可操作地連接至編碼序列。擬用於酵母表現系統中之結構元件包括使宿主細胞能夠細胞外分泌轉譯之蛋白質的前導序列。或者，在無前導序列或轉運序列下表現重組蛋白時，其可包括 N 末端甲硫胺酸殘基。該殘基可視情況隨後自表現之重組蛋白裂解，以提供最終產物。

【0720】　表現控制序列及表現載體之選擇將取決於宿主的選擇。可採用多種表現宿主/載體組合。可用於真核宿主之表現載體包括例如，包含來自 SV40、牛乳頭狀瘤病毒、腺病毒及巨細胞病毒之表現控制序列的載體。可用於細菌宿主之表現載體包括已知之細菌質體，諸如來自大腸桿菌之質體，包括 pCR 1、pBR322、pMB9 及其衍生物；較廣宿主範圍之質體，諸如 M13 及絲狀單股 DNA 噬菌體。

【0721】　本發明亦提供包含一或多個本文所揭示之核酸，或一或多個本文所

揭示之表現載體之細胞。在一些態樣中，用一或多種本文所揭示之表現載體轉型細胞。在一些態樣中，細胞係用於重組表現之宿主細胞。舉例而言，在一些態樣中，宿主細胞係原核細胞、真核細胞、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、真菌細胞、酵母細胞、Sf9 細胞、哺乳動物細胞、禽類細胞、昆蟲細胞、CHO 細胞、HEK 細胞或 COS 細胞。原核生物包括革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物體，例如大腸桿菌或芽孢桿菌。高級真核細胞包括確定的哺乳動物來源之細胞株。亦可採用無細胞轉譯系統。適用於細菌、真菌、酵母及哺乳動物細胞宿主之選殖及表現載體描述於 Pouwels 等人(Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, N.Y., 1985)中，其相關揭示內容特此以引用的方式併入。有關蛋白質製造，包括抗體製造之方法的額外資訊可見於例如美國公開案第 2008/0187954 號；美國專利第 6,413,746 號及第 6,660,501 號;以及國際專利公開案第 WO 04009823 號中，其各自特此以全文引用之方式併入。

【0722】　由於重組蛋白質一般係正確摺疊，經適當修飾且有完整功能，故可在哺乳動物細胞中表現此類蛋白質。適合哺乳動物宿主細胞株之實例包括 HEK-293 和 HEK-293T、Gluzman (Cell 23:175, 1981)所描述的猴腎細胞 COS-7 株，及其他細胞株，包括例如 L 細胞、C127、3T3、中國倉鼠卵巢(CHO)、NSO、HeLa 及 BHK 細胞株。哺乳動物表現載體可包含不轉錄元件，諸如複製起點、連接至待表現基因之適合啟動子及強化子，以及其他 5'或 3'側接不轉錄序列，及 5'或 3'不轉譯序列，諸如必要的核糖體結合位點、聚腺苷酸化位點、剪接供體及受體位點，以及轉錄終止序列。Luckow 及 Summers, BioTechnology 6:47 (1988)評述用於在昆蟲細胞中產生異源蛋白質的桿狀病毒系統。

【0723】　由轉型宿主產生的本文所揭示之結合分子或其抗原結合片段可根據任何適合的方法純化。此類標準方法包括例如，層析法(例如離子交換層析、親和層析及定尺寸管柱層析法)、離心、差示溶解度法或任何其他標準蛋白質純化

技術。親和標籤，諸如六組胺酸、麥芽糖結合結構域、流感病毒衣殼序列、麩胱甘肽-S-轉移酶等，可以附接至該蛋白質以便藉由穿過適當親和管柱容易地純化。經分離之蛋白質亦可使用例如蛋白水解、核磁共振或 x 射線結晶學以物理方式表徵。

【0724】 舉例而言，首先，可使用可商購之蛋白質濃縮過濾器，例如 AMICON® 或 Millipore PELLICON®超濾裝置濃縮來自系統之上清液，該等系統將重組蛋白分泌至培養基中。在濃縮步驟之後，可將濃縮物施加至適合純化基質上。或者，可採用陰離子交換樹脂，例如具有側接二乙胺基乙基(DEAE)之基質或受質。該等基質可為丙烯醯胺、瓊脂糖、葡聚糖、纖維素或常用於蛋白質純化中之其他類型。或者，可採用陽離子交換步驟。

【0725】 適合陽離子交換劑包括含磺基丙基或羧甲基之各種不溶基質。最後，可採用一或多個逆相高效液相層析(RP-HPLC)步驟進一步純化本文所揭示之結合分子或其抗原結合部分，該等步驟採用疏水性 RP-HPLC 介質，例如具有側接甲基或其他脂族基團之矽膠。在各種實施例中，前述純化步驟中有一些或全部亦可用於提供同源重組蛋白。

【0726】 可以例如通過最初自細胞塊提取，隨後一或多個濃縮、鹽析、水性離子交換或尺寸排阻層析步驟，分離出在細菌培養物中產生的本文所揭示之重組結合分子或其抗原結合部分。高效液相層析法(HPLC)可以用於最後的純化步驟。用於表現重組蛋白的微生物細胞可以藉由任何便利方法破壞，包括冷凍-解凍循環、音波處理、機械破壞或使用細胞溶解劑。

【0727】 此項技術中已知用於純化抗體及其他蛋白質的方法包括例如美國專利公開案第 US20080312425 號、第 US20080177048 號及第 US20090187005 號中所述之方法，各案特此以全文引用之方式併入。

VII. 製備及表徵方法

【0728】　本發明亦提供製備本文所揭示之結合分子，例如抗體的方法。在一些態樣中，製備本文所揭示之(i)抗 FIX 抗體或其抗原結合部分；(ii)抗 FX 抗體或其抗原結合部分；或(iii)雙特異性分子之方法包括在細胞(例如宿主細胞)中表現抗體、其抗原結合部分，或雙特異性分子，並自細胞分離該抗體、其抗原結合部分，或雙特異性分子。

【0729】　本發明提供一種製備雙特異性分子之方法，其包括在允許表現該雙特異性分子之條件下培養本文所揭示之宿主細胞。亦提供一種製備本文所揭示之雙特異性分子之方法，該方法進一步包括增進異二聚化之條件。

【0730】　可根據此項技術中已知之方法製備本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)。舉例而言，可使用雜交瘤方法，諸如 Kohler 及 Milstein (1975) Nature 256:495 所描述之方法，產生本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)。

【0731】　使用雜交瘤方法，如上文所述對小鼠、倉鼠或其他適當宿主動物免疫以引起淋巴細胞產生將特異性結合至免疫抗原之抗體。亦可在活體外使淋巴細胞免疫。在免疫後，分離淋巴細胞，並使用例如聚乙二醇使其與適合骨髓瘤細胞融合，以形成雜交瘤細胞，接著可自未融合之淋巴細胞及骨髓瘤細胞中選出雜交瘤細胞。接著，可使用標準方法(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, 1986)藉由活體外培養，或在活體內以動物體內之腹水腫瘤形式繁殖雜交瘤，如藉由免疫沈澱法、免疫墨點法，或藉由活體外結合檢定(例如放射免疫檢定(RIA)；酶聯免疫吸附劑檢定(ELISA))所測定，該等雜交瘤產生特異性針對所選抗原之單株抗體。接著，可如以上關於多株抗體所描述，自培養基或腹水純化出單株抗體。

【0732】　亦可如美國專利第 4,816,567 號所描述，使用重組 DNA 方法製備本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗

體)。編碼單株抗體之聚核苷酸係諸如使用特異性擴增編碼該抗體重鏈及輕鏈之寡核苷酸引子，藉由 PCR 自成熟 B 細胞或雜交瘤分離，且其序列係使用習知程序測定。接著，將所分離的編碼重鏈及輕鏈之聚核苷酸選殖至適合表現載體中，當將其轉染至宿主細胞，諸如大腸桿菌細胞、猿 COS 細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，或不會另外產生免疫球蛋白之骨髓瘤細胞中時，該等宿主細胞產生單株抗體。

【0733】　又，可如所描述(McCafferty 等人, Nature 348:552-554 (1990)；Clarkson 等人, Nature 352:624-628 (1991)；及 Marks 等人, J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991))，自表現所需物種之 CDR 的噬菌體展示文庫分離重組單株抗體或包含所需物種之抗原結合片段的分子。

【0734】　編碼本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)的聚核苷酸可藉由多種不同方式，使用重組 DNA 技術進一步修飾以產生替代性結合分子。在一些態樣中，例如小鼠單株抗體之輕鏈及重鏈恆定結構域可取代(1)例如人類抗體之該等區域以產生嵌合抗體，或(2)非免疫球蛋白多肽以產生融合抗體。在一些態樣中，將恆定區截短或移除以產生所需的單株抗體之抗體片段。可使用可變區之定點或高密度突變誘發以優化單株抗體之特異性、親和力等。

【0735】　在某些態樣中，本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)係人類抗體或其抗原結合片段。人類抗體可使用此項技術中已知之各種技術直接製備。可產生在活體外免疫或自經免疫個體分離永生化人類 B 淋巴細胞，該等淋巴細胞產生針對靶抗原之抗體(參見例如，Cole 等人, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, 第 77 頁(1985)；Boemer 等人, J. Immunol. 147:86-95 (1991)；及美國專利第 5,750,373 號)。接著，可製備一或多個編碼永生化 B 淋巴細胞中之抗體之 cDNA 並將其插入表現載體

及/或異源宿主細胞中以表現該抗體之非天然存在之重組形式。

【0736】　另外，本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)可選自噬菌體文庫，其中該噬菌體文庫表現呈與異源噬菌體蛋白之融合蛋白形式的人類抗體或其片段，如例如 Vaughan 等人, Nat. Biotech. 14:309-314 (1996)；Sheets 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 95:6157-6162 (1998)；Hoogenboom 及 Winter, J. Mol. Biol. 227:381 (1991)；以及 Marks 等人, J. Mol. Biol. 222:581 (1991))中所描述。用於產生及使用抗體噬菌體文庫之技術亦描述於美國專利第 5,969,108 號、第 6,172,197 號、第 5,885,793 號、第 6,521,404 號、第 6,544,731 號、第 6,555,313 號、第 6,582,915 號、第 6,593,081 號、第 6,300,064 號、第 6,653,068 號、第 6,706,484 號及第 7,264,963 號中，其各自以全文引用之方式併入。

【0737】　親和力成熟策略及鏈改組策略 (Marks 等人, BioTechnology 10:779-783 (1992)，以全文引用之方式併入)係此項技術中已知的且可用於產生高親和力人類抗體或其抗原結合片段。

【0738】　在一些態樣中，本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)可為人類化抗體。用於工程改造、人類化或表面重塑非人類或人類抗體之方法亦可使用且係此項技術中熟知的。人類化、表面重塑或類似經工程改造之抗體可具有一或多個來自非人類來源，例如但不限於，小鼠、大鼠、兔、非人類靈長類動物或其他哺乳動物之胺基酸殘基。該等非人類胺基酸殘基經通常稱為「輸入」殘基，該等殘基典型地自已知人類序列之「輸入」可變結構域、恆定結構域或其他結構域獲得。如此項技術所知，此類輸入序列可用於降低免疫原性或減小、增強或改良結合、親和力、締合速率、解離速率、親合力、特異性、半衰期或任何其他適合特徵。一般而言，CDR 殘基直接且最充分地參與影響與特定抗原結合位點(例如抗原決定基)之結合。因此，非人類或人類 CDR 序列之一部分或全部得以保持，同時可變區及恆定區之非人

類序列可經人類或其他胺基酸置換。在某些態樣中，將人類 CDR 插入非人類抗體支架中以使抗體在動物模型系統中具有降低之免疫原性，例如「鼠類化」抗體。

【0739】　在一些態樣中，本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)可經人類化、表面重塑或工程改造而保持對抗原結合位點(例如抗原決定基)之高親和力及其他有利的生物特性。為達到此目標，可視情況藉由使用親本序列、工程改造序列及人類化序列之三維模型分析親本序列與各種概念性人類化及工程改造產物的方法來製備人類化(例如人類)、工程改造或表面重塑之結合分子。三維免疫球蛋白模型係常用的且為熟習此項技術者所熟悉的。

【0740】　可用電腦程式說明並展示選定的候選免疫球蛋白序列之可能三維構象結構。檢查該等展示允許分析該等殘基在候選免疫球蛋白序列功能中的可能作用，亦即，分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力的殘基。以此方式，可以自共同序列及輸入序列中選出構架殘基並組合，以獲得所需抗體特徵，諸如增加對靶抗原之親和力。

【0741】　本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)之人類化、表面重塑或工程改造可使用任何已知方法，諸如但不限於以下所描述之方法進行：Jones 等人, Nature 321:522 (1986)；Riechmann 等人, Nature 332:323 (1988)；Verhoeyen 等人, Science 239:1534 (1988)), Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993); Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987)；Carter 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992)；Presta 等人, J. Immunol. 151:2623 (1993)；美國專利第 5,639,641 號、第 5,723,323 號、第 5,976,862 號、第 5,824,514 號、第 5,817,483 號、第 5,814,476 號、第 5,763,192 號、第 5,723,323 號、第 5,766,886 號、第 5,714,352 號、第 6,204,023 號、第 6,180,370 號、第 5,693,762

號、第 5,530,101 號、第 5,585,089 號、第 5,225,539 號、第 4,816,567 號、第 7,557,189 號、第 7,538,195 號及第 7,342,110 號；WO90/14443、WO90/14424、WO90/14430 及 EP229246，其各自以引用之方式完整併入本文中，包括其中引用之參考文獻。

【0742】 在某些態樣中，提供自本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)獲得的抗體片段。已知用於產生抗體片段的各種技術。傳統上，經由蛋白水解消化完整抗體得到該等片段(參見例如，Morimoto 等人, J. Biochem. Biophy. Methods 24:107-117 (1993)；及 Brennan 等人, Science, 229:81 (1985))。

【0743】 在某些態樣中，重組產生抗體片段。Fab、Fv 及 scFv 抗體片段均可在大腸桿菌或其他宿主細胞中表現且由其分泌，由此能夠產生大量該等片段。亦可自以上論述之抗體噬菌體文庫分離該等抗體片段。如美國專利第 5,641,870 號中所述，抗體片段亦可為線性抗體。用於產生抗體片段之其他技術將係熟練技術人員顯而易知的。

【0744】 可採用產生對與本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)相同之抗原決定基具有特異性之單鏈抗體的技術。此外，亦可採用構築 Fab 表現文庫之方法(參見例如，Huse 等人, Science 246:1275-1281 (1989))以允許快速且有效地鑑別對 FIX 及/或 FX，或其衍生物、片段、類似物或同源物具有所需特異性之單株 Fab 片段。可藉由此項技術中之技術製備抗體片段，包括但不限於：(a)藉由胃蛋白酶消化抗體分子產生之 $F(ab')_2$ 片段；(b)藉由還原 $F(ab')_2$ 片段之二硫橋產生的 Fab 片段；(c)藉由用木瓜蛋白酶及還原劑處理抗體分子產生的 Fab 片段；及(d) Fv 片段。

【0745】 可藉由此項技術中已知之任何方法檢定本文所揭示之結合分子及其抗原結合部分、其變異體或衍生物的免疫特異性結合。可使用之免疫檢定包括但不限於使用諸如西方墨點法之技術進行的競爭性及非競爭性檢定系統、放射

免疫檢定、酶聯免疫吸附劑檢定(ELISA)、夾心摂免疫檢定、免疫沈澱檢定、沈澱素反應、凝膠擴散沈澱素反應、免疫擴散檢定、凝集檢定、補體固定檢定、免疫放射檢定、螢光免疫檢定、蛋白質 A 免疫檢定等。此類檢定係常規的且係此項技術中熟知的(參見例如，Ausubel 等人編(1994) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, Inc., NY) 第 1 卷，以全文引用之方式併入本文中)。

【0746】 給定的一組本文所揭示之結合分子、其抗原結合部分、其變異體或衍生物之結合活性可根據熟知方法測定。熟習此項技術者藉由採用常規實驗將能夠確定用於每次測定之可操作且最佳的檢定條件。

【0747】 適於測定本文所揭示之結合分子或其抗原結合部分之結合特徵的方法及試劑係此項技術中已知的及/或可商購的。設計用於此類動力學分析之設備及軟體係可商購的(例如 BIACORE®，BIAevaluation 軟體，GE Healthcare；KinExa 軟體, Sapidyne Instruments)。

【0748】 除非另外指示，否則本發明之實施將採用細胞生物學、細胞培養、分子生物學、轉殖基因生物學、微生物學、重組 DNA 及免疫學之習知技術，其屬於此項技術之技能。該等技術於文獻中有完整解釋。參見例如，Sambrook 等人編(1989) Molecular Cloning A Laboratory Manual (第 2 版; Cold Spring Harbor Laboratory Press)；Sambrook 等人編(1992) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY)；D. N. Glover 編(1985) DNA Cloning, 第 I 及 II 卷；Gait 編(1984) Oligonucleotide Synthesis；Mullis 等人, 美國專利第 4,683,195 號；Hames 及 Higgins 編(1984) Nucleic Acid Hybridization；Hames 及 Higgins 編(1984) Transcription And Translation；Freshney (1987) Culture Of Animal Cells (Alan R. Liss, Inc.)；Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press) (1986)；Perbal (1984) A Practical Guide To Molecular Cloning; the treatise, Methods In Enzymology

(Academic Press, Inc., N.Y.)；Miller及Calos編(1987) Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells, (Cold Spring Harbor Laboratory)；Wu 等人編, Methods In Enzymology, 第154及155卷;Mayer及Walker編(1987) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, London);Weir及Blackwell編(1986) Handbook Of Experimental Immunology, 第 I-IV 卷；Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986)；及 Ausubel等人 (1989) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.)。

【0749】 抗體經工程改造之一般原理陳述於 Borrebaeck 編(1995) Antibody Engineering (第2版; Oxford Univ. Press)中。蛋白質經工程改造之一般原理陳述於 Rickwood等人編(1995) Protein Engineering, A Practical Approach (IRL Press at Oxford Univ. Press, Oxford, Eng.)中。抗體及抗體-半抗原結合之一般原理陳述於：Nisonoff (1984) Molecular Immunology (第 2 版; Sinauer Associates, Sunderland, Mass.)；及 Steward (1984) Antibodies, Their Structure and Function (Chapman and Hall, New York, N.Y.)。另外，此項技術中已知且未具體描述的免疫學標準方法一般遵循 Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, New York；Stites等人編(1994) Basic and Clinical Immunology (第8版; Appleton & Lange, Norwalk, Conn.)以及 Mishell及Shiigi (編) (1980) Selected Methods in Cellular Immunology (W.H. Freeman and Co., NY)中所述。

【0750】 陳述免疫學一般原理之標準參考著作包括 Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, New York; Klein (1982) J., Immunology: The Science of Self-Nonself Discrimination (John Wiley & Sons, NY)；Kennett等人編 (1980) Monoclonal Antibodies, Hybridoma: A New Dimension in Biological Analyses (Plenum Press, NY)；Campbell (1984) 「Monoclonal Antibody Technology」,

Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Burden 等人編(Elsevier, Amsterdam)；Goldsby 等人編(2000) Kuby Immunology (第 4 版；H. Freemand & Co.)；Roitt 等人(2001) Immunology (第 6 版；London: Mosby)；Abbas 等人(2005) Cellular and Molecular Immunology (第 5 版；Elsevier Health Sciences Division)；Kontermann 及 Dubel (2001) Antibody Engineering (Springer Verlag)；Sambrook 及 Russell (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Press)；Lewin (2003) Genes VIII (Prentice Hall 2003)；Harlow 及 Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Press)；Dieffenbach 及 Dveksler (2003) PCR Primer (Cold Spring Harbor Press)。

VIII. 醫藥組成物

【0751】 本發明亦提供醫藥組成物，其包含例如(i)本文所揭示之抗體或其抗原結合部分、本文所揭示之雙特異性分子(例如雙特異性抗體)，或本文所揭示之免疫偶聯物，及(ii)載劑。

【0752】 具體言之，本發明提供醫藥組成物(例如治療或診斷性組成物)，其包含

(1) 至少一種選自由以下組成之群的治療或診斷活性組分：

(i) 本文所揭示之結合分子，例如抗 FIX 抗體或其抗原結合部分、抗 FX 抗體或其抗原結合部分，包含抗 FIX 特異性及/或抗 FX 特異性之雙特異性分子；

(ii) 其衍生物，例如免疫偶聯物、融合蛋白或帶有賦予本文所揭示之結合分子所需特性(例如較長血漿半衰期)的異源部分之衍生物；

(iii) 編碼(i)之結合分子及/或(ii)之衍生物的聚核苷酸；

(iv) 包含(iii)之聚核苷酸之載體；

(v) 包含(iii)之聚核苷酸或(iv)之載體的細胞；或

(vi) 其組合；及

(2) 一或多種載劑、賦形劑及/或稀釋劑。

【0753】 本文所揭示之醫藥組成物適合於獸醫應用或人類醫藥應用。本文所揭示之醫藥組成物典型地包含一或多種本文所述之治療或診斷活性組分及一或多種載劑、賦形劑及/或稀釋劑。醫藥組成物之形式(例如乾粉、液體調配物等)及所用賦形劑、稀釋劑及/或載劑將取決於該等組成物之預定用途、治療或診斷用途及投藥模式。

【0754】 包含本文所述之治療或診斷活性組分的醫藥組成物係用於但不限於，診斷、偵測或監測病症；預防、治療、管理或緩解病症或者其一或多種症狀；及/或研究。

【0755】 對於治療用途，醫藥組成物可作為包括醫藥學上可接受之載劑之無菌醫藥組成物的一部分提供。此醫藥組成物可呈任何適合形式(取決於將其投予患者所需之方法)。投藥方法係一般熟習此項技術者已知的。該醫藥組成物可藉由多種途徑，諸如經口、經皮、皮下、鼻內、靜脈內、肌肉內、腫瘤內、鞘內、表面或局部投予患者。在任何給定情況下，最適合的投藥途徑將取決於特定治療或診斷活性組分、受試者，以及疾病之性質及嚴重程度，及受試者之身體狀況。典型地，醫藥組成物將皮下投予。

【0756】 醫藥組成物可便利地以每劑含有預定量本文所述之治療或診斷活性組分的單位劑型提供。單位劑量中所包括的治療或診斷活性組分的量將取決於所治療或診斷之疾病，以及此項技術中熟知之其他因素。該等單位劑量可呈含有適於單次投予之量之治療或診斷活性組分的凍乾之乾粉形式，或呈液體形式。乾粉單位劑型可包裝於帶有注射器、適量稀釋劑及/或可用於投予之其他組分的套組中。呈液體形式之單位劑量宜以預填充適於單次投予之量之治療或診斷活性組分的注射器形式提供。

【0757】 醫藥組成物亦可以含有適於多次投予之量之治療或診斷活性組分的

散裝形式提供。

【0758】　醫藥組成物亦可與投藥說明書一起包含在容器、包裝或施配器中。

【0759】　可藉由將具有所需純度的本文所述之治療或診斷活性組分與此項技術中常用的可選醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(全部在本文中稱為「載劑」)，亦即緩衝劑、穩定劑、防腐劑、等張劑、非離子清潔劑、抗氧化劑及其他各種添加劑混合來製備醫藥組成物以凍乾調配物或水溶液形式儲存。參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 版(Osol 編, 1980)及 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 22 版(Allen, Loyd V. Jr.編輯, 2012)。該等添加劑應當在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒。

【0760】　用於皮內或皮下應用之溶液或懸浮液典型地包括以下組分中之一或多種：無菌稀釋劑，諸如注射用水、生理食鹽水溶液、非揮發性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及用於調節張力之試劑，諸如氯化鈉或右旋糖。可用酸或鹼，諸如鹽酸或氫氧化鈉調劑 pH。此類製劑可以封裝於由玻璃或塑料製成之安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。

【0761】　適於注射之醫藥組成物包括無菌水性溶液或分散液，及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。對於靜脈內投予，適合載劑包括生理食鹽水、抑菌水、Cremophor EL (BASF, Parsippany, NJ)或磷酸鹽緩衝生理食鹽水。在所有情形中，該組成物均必須為無菌的且流動性應當達到易於注射的程度。其必須在製造及儲存條件下穩定，並且能防止諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。載劑可以為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇，及類似物)及其適合混合物的溶劑或分散介質。可以例如藉由利用包衣劑，諸如卵磷脂，在分散液的情況下藉由保持所需粒度及藉由利用界面活性劑

來維持流動性。

【0762】　可添加防腐劑以阻止微生物生長，且添加量可在約 0.2%-1% (w/v)範圍內。適用於本發明之防腐劑包括苯酚、苯甲醇、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、十八烷基二甲基苯甲基氯化銨、苯紮鹵銨(benzalconium halide)(例如苯紮氯銨、苯紮溴銨及苯紮碘銨)、氯化六羥季銨，及對羥基苯甲酸烷酯諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯，兒茶酚、間苯二酚、環己醇及 3-戊醇。可添加等張劑，有時稱為「穩定劑」，以確保本發明之液體組成物等張力，且包括多羥基糖醇，例如三羥基或更高級糖醇，諸如甘油、赤藻糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇及甘露糖醇。

【0763】　穩定劑係指功能範圍自增積劑至溶解治療劑或有助於防止變性或黏附至容器壁之添加劑的一大類賦形劑。典型穩定劑可為多羥基糖醇(如以上列舉)；胺基酸，諸如精胺酸、離胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、丙胺酸、鳥胺酸、L-白胺酸、2-苯基丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等；有機糖或糖醇，諸如乳糖、海藻糖、水蘇糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇、半乳糖醇、甘油及類似物，包括環醇，諸如肌醇；聚乙二醇；胺基酸聚合物；含硫還原劑，諸如尿素、麩胱甘肽、硫辛酸、巰基乙酸鈉、硫代甘油、α-單硫代甘油及硫代硫酸鈉；低分子量多肽(例如具有 10 個或更少殘基之肽)；蛋白質，諸如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；單醣，諸如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖；二醣，諸如乳糖、麥芽糖、蔗糖及海藻糖；及三醣，棉子糖；及多醣，諸如葡聚糖。

【0764】　緩衝劑有助於將 pH 保持在使蛋白質穩定的範圍內。其可以多種濃度存在，但典型地以在約 2 mM 至約 50 mM 範圍內之濃度存在。

【0765】　適用於本發明之緩衝劑包括有機及無機酸及其鹽，諸如檸檬酸鹽緩衝劑(例如檸檬酸單鈉-檸檬酸二鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸三鈉混合物、檸檬酸-

檸檬酸單鈉混合物等)、琥珀酸鹽緩衝劑(例如琥珀酸-琥珀酸單鈉混合物、琥珀酸-氫氧化鈉混合物、琥珀酸-琥珀酸二鈉混合物等)、酒石酸鹽緩衝劑(例如酒石酸-酒石酸鈉混合物、酒石酸-酒石酸鉀混合物、酒石酸-氫氧化鈉混合物等)、反丁烯二酸緩衝劑(例如反丁烯二酸-反丁烯二酸單鈉混合物、反丁烯二酸-反丁烯二酸二鈉混合物、反丁烯二酸單鈉-反丁烯二酸二鈉混合物等)、葡糖酸鹽緩衝劑(例如葡糖酸-葡糖酸鈉混合物、葡糖酸-氫氧化鈉混合物、葡糖酸-葡糖酸鉀混合物等)、草酸鹽緩衝劑(例如草酸-草酸鈉混合物、草酸-氫氧化鈉混合物、草酸-草酸鉀混合物等)、乳酸鹽緩衝劑(例如乳酸-乳酸鈉混合物、乳酸-氫氧化鈉混合物、乳酸-乳酸鉀混合物等)及乙酸鹽緩衝劑(例如乙酸-乙酸鈉混合物、乙酸-氫氧化鈉混合物等)。另外，亦可使用磷酸鹽緩衝劑、組胺酸緩衝劑，及三甲胺鹽，諸如 Tris。

【0766】　其他各種賦形劑包括增積劑(例如澱粉)、螯合劑(例如 EDTA)、抗氧化劑(例如抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素 E)及共溶劑。

IX. 治療及診斷方法

【0767】　本發明亦提供治療及診斷方法，其包括使用本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。

(a) *治療用途*

【0768】　在一個態樣中，可使用本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)預防、治療或逆轉凝血或出血病症。在另一態樣中，該方法包括向有需要之受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。受試者可為哺乳動物，諸如但不限於人類、小鼠、大鼠、豚鼠，家畜，諸如但不限於，牛、

馬、綿羊、豬、山羊、貓、狗、倉鼠、驢。在一個態樣中，受試者係人類。

【0769】　在各種態樣中，凝血或出血病症係由缺乏凝血因子引起。熟習此項技術者應理解凝血或出血病症之類型與缺乏凝血因子有關。在一些態樣中，凝血或出血病症可為血友病或範維勒布蘭德氏病(von Willebrand disease)。在另一態樣中，凝血或出血病症係血友病 A 或獲得性血友病。在一特定態樣中，凝血或出血病症係血友病 A。在另一態樣中，凝血或出血病症係獲得性血友病，其中受試者不再產生 FVIII。

【0770】　在各種態樣中，可向患有輕度血友病 A、中度血友病 A 或重度血友病 A 之受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。在另一態樣中，可向血漿因子含量為 6%至 30%、2%至 5%，或 1%或更低之受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。

【0771】　在一些態樣中，可向患有血友病 A 或懷疑患有血友病 A(當在受試者身上出現外部傷口時)之受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。在另一態樣中，可向患有血友病 A 或在受試者身上存在外部傷口的懷疑患有血友病 A 之受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。在另一態樣中，可向具有外部傷口之受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)，直至傷口癒合。在一些態樣中，傷口可包括但不限於擦傷、撕裂傷、刺傷或撕脫傷。

【0772】　在一些態樣中，可在手術、嚴重損傷或牙科操作之前、期間或之後，

向患有血友病 A 或懷疑患有血友病 A 之受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。

【0773】 在一些態樣中，可向患有血友病 A 或懷疑患有血友病 A 並經歷自發出血之受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。在另一態樣中，可向患有血友病 A 或懷疑患有血友病 A 並在一週內經歷一次、兩次或更多次出血之受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。

【0774】 在各種態樣中，可向患有或懷疑患有血友病 A 的各種年齡群之受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。在一些態樣中，可向患有或懷疑患有血友病 A 的 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 ,15、16 或 17 歲兒童投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。在另一態樣中，可向患有或懷疑患有血友病 A 的嬰兒投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。

【0775】 在又另一態樣中，可向患有或懷疑患有血友病 A 之 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個月大的嬰兒受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。

【0776】 在一些態樣中，在第一次出血發作之前的早期階段向受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗

體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)。

【0777】　在其他態樣中，在第一次出血發作之前投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之其他組成物(例如核酸、載體、細胞)防止將來再出血及關節損傷之發生。

【0778】　在一些實施例中，向受試者投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)或本發明之另一組成物(例如核酸、載體、細胞)可具有後續效應，但不限於，止血、減輕疼痛及改善活動性。

【0779】　亦提供促進有需要之受試者之 FX 活化的方法，該方法包括向受試者投予治療有效量的本文所揭示之抗體、雙特異性分子、免疫偶聯物、醫藥組成物、核酸(例如 DNA 或 mRNA)、載體或細胞(例如宿主細胞)或其組合。

【0780】　亦提供一種降低有需要之受試者之出血發作之頻率或程度的方法，該方法包括向受試者投予有效量的本文所揭示之抗體、雙特異性分子、免疫偶聯物、醫藥組成物、核酸(例如 DNA 或 mRNA)、載體或細胞(例如宿主細胞)或其組合。

【0781】　在一些態樣中，該受試者已經產生，有傾向產生且有風險產生針對因子 VIII(「FVIII」)之抑制劑。在一些態樣中，該針對 FVIII 之抑制劑係針對 FVIII 之中和抗體。在一些態樣中，受試者正經歷用 FVIII 之治療，或為用 FVIII 治療，例如 FVIII 替代療法之候選者。

【0782】　在一些態樣中，該出血發作係由關節積血、肌肉出血、口腔出血、大量出血、肌肉中大量出血、口腔大量出血、外傷、外傷性頭痛、胃腸出血、顱內大量出血、腹內大量出血、胸內大量出血、骨折、中樞神經系統出血、咽後間隙中出血、腹膜後隙中出血、髂腰肌鞘中出血或其任何組合引起。

【0783】　本發明亦提供一種治療有需要之受試者之凝血病症的方法，該方法包括向受試者投予有效量的本文所揭示之雙特異性分子、免疫偶聯物、醫藥組

成物、核酸(例如 DNA 或 mRNA)、載體或細胞(例如宿主細胞)或其組合。

【0784】 在一些態樣中，該凝血病症係血友病 A 或血友病 B。在一些態樣中，該受試者係人類受試者。

【0785】 在一些態樣中，該受試者正在經歷或曾經歷 FVIII 替代療法。在一些態樣中，雙特異性分子係與血友病療法組合投予。在一些態樣中，該血友病療法係 FVIII 替代療法。在一些態樣中，雙特異性分子係在投予血友病療法之前、期間或之後投予。在一些態樣中，該雙特異性分子係靜脈內或皮下投予。

【0786】 在一些態樣中，投予雙特異性分子使突破性出血發作、自發性出血發作或急性出血之頻率降低。在一些態樣中，投予該雙特異性分子使年平均出血率降低 5%、10%、20%、30%或 50%。

【0787】 可藉由適於待治療病狀之任何途徑投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)。典型地，本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)係非經腸投予，亦即，輸注、皮下、肌肉內、靜脈內或皮內投予。在一些態樣中，本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)係皮下投予。

【0788】 在某些態樣中，本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)係間歇性或不連續投予。在各種態樣中，經由注射，諸如皮下注射投予的本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)之劑量在每公斤體重約 0.0001 mg 至約 100 mg 範圍內。

【0789】 在一些態樣中，投予本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)直至存在疾病進展或不可接受之毒性。

(b) *診斷用途*

【0790】　本發明亦提供可用於診斷以凝血因子，諸如 FIX 及 FX 之表現異常或缺乏為特徵之疾病的診斷方法。在一些態樣中，診斷涉及量測來自個體之組織或體液中 FIX(例如 FIXa)及/或 FX(例如 FXz)之表現量，並將所量測之表現量與正常組織或體液中 FIX(例如 FIXa)及/或 FX(例如 FXz)之標準表現量相比較，其中該表現量相較於標準量增加或降低指示病症。

【0791】　可使用本發明之結合分子及其抗原結合片段、變異體及衍生物，使用熟習此項技術者已知之經典免疫組織學方法檢定 FIX(例如 FIXa)及/或 FX(例如 FXz)(參見例如，Jalkanen 等人, J. Cell. Biol. 101:976-985 (1985)；Jalkanen 等人, J. Cell Biol. 105:3087-3096 (1987))。

【0792】　可用於偵測 FIX(例如 FIXa)及/或 FX(例如 FXz)蛋白質表現的其他基於抗體之方法包括免疫檢定，諸如酶聯免疫吸附劑檢定(ELISA)、免疫沈澱或西方墨點法。適合檢定在本文別處有更詳細地描述。

【0793】　片語檢定 FIX(例如 FIXa)或 FX(例如 FXz)多肽之表現量係指直接(例如藉由測定或估計絕對蛋白質含量)或相對地(例如藉由與第二生物樣品中疾病相關多肽含量)定性或定量地量測或估計第一生物樣品中的 FIX(例如 FIXa)或 FX(例如 FXz)多肽量。

【0794】　可量測或估計第一生物樣品中之 FIX(例如 FIXa)或 FX(例如 FXz)多肽表現量並與標準 FIX(例如 FIXa)或 FX(例如 FXz)多肽量相比較，該標準係自未患該病症之個體獲得的第二生物樣品取得或藉由對未患該病症之個體群之含量求平均值測定。如此項技術中所瞭解，一旦已知「標準」FIX(例如 FIXa)或 FX(例如 FXz)多肽含量，即可反復使用其作為比較標準。

【0795】　本發明提供一種量測有需要之受試者體內活化 FIX 之含量的方法，其包括使本文所揭示之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與自該受試者獲得的樣品在適合條件下接觸，及量測該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分與該樣品中之 FIXa

的結合。

【0796】　在一個實施例中，可使用第 I 類抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，相較於游離 FIXa 或 FIX 酶原量測呈因子 X 活化酶複合物形式之活化 FIX 之含量。在另一實施例中，可使用第 IV 類抗 FIXz 抗體或其抗原結合部分，相較於游離 FIXa 或呈因子 X 活化酶複合物形式之 FIXa 量測 FIX 酶原之含量。在其他實施例中，可使用第 II 類抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，相較於呈因子 X 活化酶複合物形式之 FIXa 或 FIX 酶原量測游離 FIXa 之含量。在一些實施例中，可使用第 III 類抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，相較於 FIX 酶原量測活化 FIX(亦即，游離 FIXa 及之呈因子 X 活化酶複合物形式之 FIXa)之含量。

【0797】　亦提供一種量測有需要之受試者體內之酶原 FX (FXz)的方法，其包括使第 V 類抗 FXz 抗體或其抗原結合部分與自該受試者獲得的樣品在適合條件下接觸，及量測該抗 FX 抗體或其抗原結合部分與該樣品中 FXz 之結合。在其他實施例中，可使用第 VI 類抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，相較於 FX 酶原量測活化 FX 之含量。在一些態樣中，該樣品係血液或血清。

X. 組合治療

【0798】　本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體或雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體)可作為唯一活性劑投予或亦可與一或多種可用於治療各種疾病之其他藥劑或治療劑組合，例如以組合療法投予。舉例而言，該其他藥劑可為技術認可為可用於治療由本文提供之雙特異性抗體所治療之疾病或病狀的治療劑。該組合亦可包括超過一種其他藥劑，例如兩種或三種其他藥劑。

【0799】　在某些實施例中，該其他藥劑或治療劑係常用於治療凝血或出血病症之藥劑。熟習此項技術者將瞭解常規治療劑。在一些實施例中，該其他治療劑係血友病治療劑。例示性血友病治療劑包括但不限於因子濃縮物替代療法。在特定實施例中，輔因子替代療法係 FVIII 替代療法。熟習此項技術者應瞭解，

替代療法可為血漿來源及/或重組 FVIII 替代品。在一些實施例中，FVIII 替代療法係重組 FVIII。在另一實施例中，FVIII 替代療法係血漿源性 FVIII。在各種實施例中，該其他藥劑或治療劑可包括例如乙酸去胺加壓素(desmopressin acetate)、防凝塊藥物(例如抗纖維蛋白溶解劑)或纖維蛋白密封劑。

【0800】　在某些實施例中，該其他藥劑或治療劑可在投予本文所述之抗體之前、期間或之後投予受試者。在各種實施例中，該其他藥劑或治療劑及本文所提供之抗體可按相同給藥時程投予。在一些實施例中，該其他藥劑或治療劑係與本文所述之抗體同時投予。

【0801】　在各種實施例中，該其他藥劑或治療劑係預防性或按需投予。在另一實施例中，該其他藥劑或治療劑係作為主要治療投予。在其他實施例中，該其他藥劑或治療劑係作為次要治療投予。

【0802】　在一些實施例中，當本文所揭示之結合分子(例如抗 FIX 抗體、抗 FX 抗體、雙特異性抗 FIX/抗 FX 抗體，或免疫偶聯物)與標準護理一起或作為標準護理之輔助投予時，利用本文所揭示之結合分子之治療可在開始標準療法之前，例如在開始標準療法之前一天、數天、一週、數週、一個月或甚至數月起始。

XI. 套組

【0803】　本發明亦提供可用於執行本文所述之方法的套組，該等套組包含本文所揭示之結合分子或其抗原結合部分。在某些態樣中，套組包含(i)本文所揭示之抗體、雙特異性分子、免疫偶聯物、醫藥組成物、核酸(例如 DNA 或 mRNA)、載體或細胞(例如宿主細胞)，或其組合；及(ii)使用說明書。在一些態樣中，套組在一或多個容器中包含本文所揭示之抗體、雙特異性分子、免疫偶聯物、醫藥組成物、核酸(例如 DNA 或 mRNA)、載體或細胞(例如宿主細胞)，或其組合。

【0804】　在一些態樣中，套組含有執行偵測檢定所需及/或足夠的所有組分，包括所有對照物、有關執行檢定之指導，及用於分析及呈現結果之任何必要軟

體。

【0805】　熟習此項技術者將易於認識到，本文所揭示之抗體、雙特異性分子(例如雙特異性抗體)、免疫偶聯物、醫藥組成物、核酸(例如 DNA 或 mRNA)、載體或細胞(例如宿主細胞)，或其組合可容易地併入此項技術中熟知的確定套組形式之一中。

實例

實例 1

產生相較於 FIX 優先結合至 FIXa 之抗體

【0806】　*抗體選擇及抗體產生之設計：*自人類抗體 Adimab 酵母文庫(ADIMAB, 7 Lucent Drive, Lebanon, NH 03766)選擇針對人類活化 FIX 之一系列人類抗體。抗體選擇係使用三種不同的因子 IX 變異體進行：

(i)「不可活化 FIX」(亦縮寫為 FIXn)，其係在 180 位(成熟序列編號)帶有精胺酸變為丙胺酸之突變，由此防止其活化並使因子 IX 維持酶原形式(FIXz)的因子 IX。

(ii)「游離 FIXa」，呈活化 FIX 形式且咸信在未結合 FVIIIa 形成因子 X 活化酶複合物時呈活化 FIX 之構象；及

(iii)「FIXa-SM」，呈在活性位點共價結合至受質模擬物(例如 L-Glu-Gly-Arg 氯甲基酮，亦即 EGR-CMK)之活化 FIX 形式，意圖模擬活化 FIX 活性最強之構象。

【0807】　FIX 酶原(例如不可活化 FIX)、游離活化 FIX 及 FIXa-SM (例如因子 IXa + EGR-CMK)之示意圖顯示於圖 1A 中。

【0808】　在每一情形中，FIX 序列之後係在分子 C 末端之 GS 連接子及生物素化標籤。當在生物素存在下與生物素連接酶 BirA 共表現時，所得 FIX 分子將帶有單一生物素標記以允許用 Adimab 展示文庫選擇。

【0809】　在生物素存在下，與 BirA 一起重組表現不可活化 FIX，並根據此項

技術中已知之方法純化。由表現非活化前驅體(FIX 酶原)產生游離 FIXa，亦在生物素存在下與 BirA 共表現，並以與不可活化 FIX 相同之方式純化。接著，藉由在鈣存在下，以 1:500 莫耳比添加重組凝血因子 XIa 使非活化 FIX 前驅體活化，且隨後根據此項技術中已知之方法，藉由尺寸排阻層析法純化。

【0810】　向游離 FIXa 中添加三肽氯甲基酮(亦即，EGR-CMK)引起該肽，或受質模擬物，及 FIXa 活性位點之共價連接。儘管與肽之不可逆連接中和 FIXa 活性，但認為該複合物模擬受質結合或活性最強的 FIXa 構象。為產生在活性位點共價結合至受質模擬物的活化因子 IX(亦即，FIXa-SM)，將游離 FIXa 與 5 倍莫耳過量之肽一起在鈣及 30%乙二醇存在下培育六小時。藉由尺寸排阻層析法或透析移除過量的肽並藉由質譜法確定活性位點飽和。

【0811】　用於上述實例中的 FIX 蛋白質係根據此項技術中已知之方法重組產生的。凝血因子之序列係：不可活化 FIX (SEQ ID NO: 773)、游離 FIXa (SEQ ID NO: 764 之 47 至 191 及 SEQ ID NO: 764 之胺基酸 227 至 461)且 FIXa-SM 為(在活性位點共價結合至 EGR-CMK 的 SEQ ID NO: 764 之 47 至 191 及 SEQ ID NO: 764 之胺基酸 227 至 461)，如表 4 中所示。

【0812】　根據此項技術中已知之方法，將所有 FIX 蛋白質緩衝液更換為以 5 mM $CaCl_2$ 作為添加劑的 Tris 緩衝之生理食鹽水。

【0813】　如所述，產生一組針對 FIXa 之抗體，相對於 FIX，其能夠以與 FVIIIa 類似之方式優先與 FIXa 締合。為了產生該等類別之抗體，根據美國公開案第 2010/0056386 號及第 2009/0181855 號中所揭示之方法篩選 Adimab 表現文庫，各案以全文引用之方式併入本文中。參見例如，Van Deventer 及 Wittrup (2014) Methods Mol. Biol. 1319:3-36；Chao 等人(2006), Nature Protocols 1(2):755-768；Feldhaus 等人(2003) Nature Biotechnology 21(2):163-170；Boder 及 Wittrup (1997) Nature Biotechnology 15(6):553-557，均以全文引用之方式併入本文中。

【0814】 在針對靶抗原游離 FIXa 及/或 FIXa-SM 之陽性選擇壓力及針對不可活化 FIX 之陰性選擇壓力的數輪迭代選擇之後，使用此項技術中已知之技術對集落測序以鑑別獨特純系。在抗體選擇之後，表現該等選擇性抗體中之 658 種抗體並根據標準方法，在蛋白質 A 樹脂上自酵母純化。隨後，藉由生物膜層干涉法(BLI)再次關於其相對於不可活化 FIX 優先結合至游離 FIXa 及/或模擬物結合之 FIXa 來篩選該 658 種抗體。

【0815】 除非另外說明，否則本文所揭示之 BLI 實驗中的所有抗原皆購自 Haematologic Technologies, Inc. (HTI, 57 River Road, Essex Junction, VT, USA)：FIXz (目錄號 HCIX-0040)、游離 FIXa (目錄號 HCIXA-0050)及 FIXa-SM (目錄號 HCIXA-EGR)。在所有 BLI 實驗中使用 OctetRed94、Ocetet QK 384 或 Octet HTX 系統。所有方法，關於抗體及抗原濃度以及各個步驟之溫育時間，均基於製造商之推薦。基線步驟係 60 秒。抗體係以範圍自 100 至 200 nM 或 10 至 15 μg/mL 之濃度裝載至抗人類 IgG 定量探針上，保持 180 秒。抗原濃度在 10 至 250nM 範圍內且抗原與載有抗體之探針的締合在 90 至 180 秒範圍內。解離步驟係在單獨緩衝液中進行 90 至 180 秒。所有 BLI 實驗均用包括 100-200nM NaCl、25-50mM Tris pH 7.4-8.0 或 25-50mM Hepes pH 7.4-8.0 且在存在或不存在 0.1% BSA、存在或不存在 2.5-5mM CaCl2 之緩衝液進行。有關具體實驗之其他詳情見於以下實例中。各種抗體與特定抗原之相對結合一般以「反應」或自締合期開始至結束時奈米位移之變化報告。抗原結合反應取決於在裝載期間裝載至探針上的抗體量。因此，若裝載至探針上的抗體量相同且抗原濃度及締合期時長相同，則該等反應係相當的。在其他情況下，可以使用 ForteBio 資料分析軟體計算 $K_D$。在所有情況下，確定不存在該等抗原與抗人類 IgG AHQ 探針之非特異性結合。

【0816】 用於鑑別優先結合游離 FIXa 及 FIXa-SM 之抗體的實驗類選概述顯示於圖 2 中。類選方案之詳情提供於以下「結合至靶抗原之抗體的表徵」及「針

對生物物理特性篩選抗體」部分中。

【0817】 該另外的抗體類選產生可優先結合至游離 FIXa 及 FIXa-SM 的一組 93 種抗體。可變區之胺基酸及核酸序列提供於下。該 93 種抗體之 VH 及 VL 的生殖系序列及 CDR 序列顯示於圖 3A、3B、3C 及圖 3D 中(BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336 除外，其係藉由以下實例 5 中所示之方法獲得)。

【0818】 *結合至靶抗原* FIXa *之抗體的表徵：*為了鑑別在初步選擇中發現的經證實相較於不可活化 FIX 優先結合至游離 FIXa 之抗體，使用 BLI，使用抗人類 IgG 定量(AHQ) dip and read 生物感測器(Pall ForteBio: 目錄號 18-5005)，以單價檢定形式用 150 nM 抗體篩選自酵母 Adimab 文庫純化之 658 種抗體。BLI 係根據標準程序，在 OctetRed94 或 Octet HTX 系統上執行。簡言之，在補充有 5 mM $CaCl_2$及0.1%牛血清白蛋白(TBSFCa)之 Tris 緩衝生理食鹽水中平衡生物感測器。接著將板轉移至儀器上。在儀器上執行浸泡步驟，並在 TBSFCa 中溫育生物感測器 60 秒。接著，將生物感測器轉移至含有代表性 IgG (150 nM 於 TBSFCa 中)之孔中，保持 180 秒。之後，在 TBSFCa 中溫育生物感測器 60 秒以確定基線。接著，將生物感測器轉移至含有所需抗原(100 nM 於 TBSFCa 中)之孔中並溫育 90 秒。最後，將感測器轉移至單獨 TBSFCa 中，溫育 90 秒。

【0819】 在針對游離 FIXa 特異性之初始酵母文庫選擇中鑑別的 658 種抗體幾乎全部對游離 FIXa 展示高於不可活化 FIX 的近似結合親和力。在 BLI 檢定中，有四種抗體(亦即，BIIB-9-397、BIIB-9-578、BIIB-9-612 及 BIIB-9-631)對不可活化 FIX 之親和力高於游離 FIXa。

【0820】 繪製在選擇中鑑別的 93 種抗體各自在抗原締合期之後針對 100 nM 游離 FIXa 或不可活化 FIX 之最大反應值(nm)(圖 4A 及圖 4B)。

【0821】 如藉由 BLI 所量測，對游離 FIXa 之結合親和力高於不可活化 FIX 之抗體可能例如由於與人類 FIXa 上 FIXa 特有之抗原決定基，或 FIXa 上明顯不同

於 FIX 酶原上之相應抗原決定基之抗原決定基的選擇性結合而優先結合游離 FIXa。換言之，抗體與 FIXa 之優先結合可例如由與 FIX 酶原中不存在之抗原決定基之結合，或由對相同抗原決定基或其變異體(例如重疊抗原決定基或構象不同之抗原決定基)之較高結合親和力驅動。

【0822】 圖 5 顯示如藉由 ForteBio Data Analysis 9.0 軟體中所提供的 1:1 擬合算法測定的所列抗體各自與游離 FIXa 之表觀單價親和力值($K_D$)的表。

【0823】 一組選定的分析抗體之 BLI 結合曲線提供於圖 6A-6E 中。藉由 BLI 測定的一組選定的測試抗體對游離 FIXa 或不可活化 FIX 之近似單價親和力列於圖 6F 中。

【0824】 預計優先識別活性較強構象之 FIXa(亦即，FXa-SM)的雙特異性抗體的活性將高於優先結合至游離 FIXa 之抗體。

【0825】 如圖 7 中所示，根據製造商之程序，在 OctetRed94 或 Octet HTX 系統上，在利用 150 nM 抗體之 BLI 單價結合檢定中，進一步評估對游離 FIXa 展示之結合親和力高於對不可活化 FIX 之結合親和力的一小組 93 種抗體與 100 nM 游離 FIXa 及與 100 nM FIXa-SM 之結合。簡言之，在 TBSFCa 中平衡抗人類 IgG Quantitation (AHQ) dip and read 生物感測器(Pall Fortebio: 目錄號 18-5005)。接著將板轉移至儀器上。在儀器上執行浸泡步驟，並在 TBSFCa 中溫育生物感測器 60 秒。接著，將生物感測器轉移至含有代表性 IgG (150 nM 於 TBSFCa 中)之孔中，保持 180 秒。之後，在 TBSFCa 中溫育生物感測器 60 秒以確定基線。接著，將生物感測器轉移至含有所需抗原(100 nM 於 TBSFCa 中)之孔中並溫育 90 秒。最後，將感測器轉移至單獨 TBSFCa 中，溫育 90 秒。

【0826】 觀察到多種抗體與 FIXa-SM 之結合高於與游離 FIXa 之結合。有關與各靶抗原締合之 BLI 結合曲線的代表性實例提供於圖 8A-8E 中。圖 8F 中之表列出根據 ForteBio Data Analysis 9.0 軟體中所提供之擬合算法得到的測試抗體與

各靶抗原之表觀親和力。

【0827】 由 BLI 實驗鑑別出四類抗體，用於說明在選擇中發現之抗體之特異性：

*第 I 類*：相較於游離 FIXa 或不可活化 FIX，抗體優先結合至 FIXa-SM。此類別之實例有 BIIB-9-460 及 BIIB-9-484，如圖 9A 中所示；

*第 II 類*：相較於 FIXa-SM 或不可活化 FIX，抗體優先結合至游離 FIXa，以 BIIB-9-885 及 BIIB-9-416 為代表(圖 9B)；

*第 III 類*：抗體近似相等地結合至 FIXa-SM 或游離 FIXa，但不與不可活化 FIX 明顯締合。BIIB-9-1287 用作此類別之實例(圖 9C)；及

*第 IV 類*: 相較於游離 FIXa 或 FIXa-SM，抗體優先結合至不可活化 FIX(圖 9D)。BIIB-9-397 用作此類別之實例。

【0828】 列出本文所揭示之所有抗 FIX 抗體(例如抗 FIXa 抗體或抗 FIXz 抗體)之類別指定的表提供於圖 10 中。

【0829】 *針對生物物理特性篩選抗體*：藉由親和捕獲自相互作用奈米粒子光譜法(affinity capture self-interaction nanoparticle spectroscopy，AC-SINS)檢查 93 種抗 FIX 抗體，該方法係微量濃縮奈米粒子表面上之靶抗體以評估自締合之檢定。根據文獻中所描述之方法進行 AC-SINS 篩選以鑑別相較於其等效物具有較差生物物理特性，例如自聚集之抗體。參見例如，Liu 等人(2014) MAbs. 6(2):483-92；及 Wu 等人(2015) Protein Engineering, Design and Selection 28: 403-414，二者皆以全文引用之方式併入本文中。將 100 µl 體積初始濃度為 40 µg/ml 的各抗體捕獲於金奈米粒子之表面上並在室溫下溫育兩小時。在溫育後，測定在一系列波長範圍內之吸光度。在抗體自締合之情況下，粒子間距離減小，使得較高波長具有最大吸光度。相較於內標之生物物理特性，超過 540 nm 的最大波長指示抗體有自相互作用之傾向。列出由 AC-SINS 測定的 93 種抗 FIX 抗體

之最大波長計算值的表顯示於圖 11 中。

實例 2

產生相較於 FXa 優先結合至 FX 之抗體

【0830】 *抗體選擇及抗體產生之設計：*為了獲得相較於活化因子 X (FXa)，選擇性結合 FX 酶原(例如不可活化因子 X (FX))之抗體，使用三種不同因子 X 變異體自酵母 Adimab 人類抗體文庫選擇抗體：

(i)「不可活化因子 X」(「FXn」)，係在 194 位(成熟序列編號)帶有精胺酸變為丙胺酸之突變，由此防止其活化並使 FX 維持酶原形式的 FX。此為用於 BLI 實驗之 FXz (酶原 FX)。如下文所描述，產生 FXn 且在室內生物素化；

(ii)「游離 FX」(「FXa」)，係不含任何受質模擬物的一種形式之活化 FX 且咸信呈野生型活化 FX 構象(HTI，目錄號 HCXA-0060)；及

(iii)「FXa-SM」，呈在活性位點共價結合至受質模擬物(例如 EGR-CMK)的一種形式之活化因子 X(HTI，目錄號 HCXA-EGR)。在一些情況下，受質模擬物經生物素化(BEGR-CMK)且共價結合至活性位點(HTI，目錄號 HCXA-BEGR)。

【0831】 FX 酶原、游離 FXa 及 FXa-SM (因子 Xa + EGR-CMK)之示意圖顯示於圖 1B 中。

【0832】 不可活化 FX 序列之後係在分子 C 末端之 GS 連接子及生物素化標籤。當在生物素存在下與生物素連接酶 BirA 共表現時，所得 FX 分子將帶有單一生物素標記以允許用 Adimab 展示文庫選擇。

【0833】 不可活化 FX 與 BirA 一起在生物素存在下重組表現且根據此項技術中已知之方法純化。

【0834】 與 FIXa 中之情形相同，具有序列 EGR 之三肽氯甲基酮(亦即，EGR-CKM)可共價修飾 FXa 之活性位點，模擬受質結合之 FXa 構象。

【0835】 為進行陰性選擇，游離 FXa (HTI，目錄號 HCXA-0060)及人類

FXa-SM (HTI，目錄號 HCXA-EGR 及 HCXA-BEGR)係購自 Haematologic Technologies Incorporated (HTI)。

【0836】 根據此項技術中已知之方法，將所有 FX 蛋白質，無論是室內製造的抑或購買的，緩衝液更換為以 5 mM $CaCl_2$ 作為添加劑的 Tris 緩衝之生理食鹽水。在本發明中，描述一組針對不可活化 FX 產生的抗體，該等抗體展示的與不可活化 FX 之結合高於與 FXa(例如游離 FXa 或 FXa 模擬物)之結合(以與 FVIIIa 類似之方式)。

【0837】 與在以上所揭示之抗 FIX 抗體情況下相同，根據美國公開案第 20100056386 號及第 20090181855 號中所揭示之方法，篩選 Adimab 表現文庫。在針對靶抗原 FX，亦即不可活化 FX 之陽性選擇壓力以及針對游離 FXa 或 FXa-SM 之陰性選擇壓力的數輪迭代選擇之後，使用此項技術中已知之技術對集落測序以鑑別獨特純系。在抗體選擇之後，表現超過 800 種抗體並根據標準方法，在蛋白質 A 樹脂上自酵母純化。用於鑑別選擇性結合至不可活化 FX 之抗體的實驗類選概述於圖 2 中。

【0838】 有關類選方案第二步驟之詳情提供於題為「*結合至靶抗原因子* X(FX) *之抗體的表徵*」及「針對生物物理特性篩選抗體」部分中，參見下文。第二步驟之抗體類選產生一組 94 種針對 FXn 之抗體，相較於活性 FXa(例如野生型 FXa 或 FXa-SM)，該等抗體優先結合至 FXn。可變區之胺基酸及核酸序列提供於上。有關該 94 種抗體各自之生殖系及 CDR 序列的表描繪於圖 12A、12B 及 12C 中。

【0839】 *結合至靶抗原因子* X (FX)*之抗體的表徵：*為了進一步確定所發現之抗體中與 FX 酶原之結合高於與 FXa-SM 之結合的抗體，使用生物膜層干涉法(BLI)，以單價檢定形式，用 200 nM 抗體篩選自酵母純化的超過 800 種抗體。不可活化 FX 及 FXa-SM 係自 HIT 獲得。游離 FXa 及 FXa-SM 在結合實驗中之表現相同，且可互換使用，因此未顯示游離 FXa 之結果。由於所呈現的游離 FXa 之

資料與 FXa-SM 對應，故使用 FXa-SM 之觀察結果同樣適用於游離 FXa。

【0840】 BLI 係根據標準程序，在 OctetRed94 或 Octet HTX 系統上執行。簡言之，在 TBSFCa 中平衡抗人類 IgG Quantitation (AHQ) dip and read 生物感測器 (Pall Fortebio: 目錄號 18-5005)。接著將板轉移至儀器上。在儀器上執行浸泡步驟，並在 TBSFCa 中溫育生物感測器 60 秒。接著，將生物感測器轉移至含有代表性 IgG (200 nM 於 TBSFCa 中)之孔中，保持 180 秒。之後，在 TBSFCa 中溫育生物感測器 60 秒以確定基線。接著，將生物感測器轉移至含有所需抗原(200 nM 於 TBSFCa 中)之孔中並締合 90 秒。最後，將感測器轉移至單獨 TBSFCa 中，溫育 90 秒。繪製在締合期後在選擇中鑑別的 94 種抗體各自對於 200 nM FXn 或 FXa-SM 之最大反應值(nm)。在針對 FXn 特異性之選擇中鑑別的抗體幾乎全部展示之對 FX 之結合親和力高於對共價修飾之 FXa 之結合親和力(圖 13)。

【0841】 僅 BIIB-12-894、BIIB-12-925、BIIB-12-1320 及 BIIB-12-1321 對 FXa-SM 展示較強結合。預期相較於活化 FX(例如游離 FXa 或 FXa-SM)優先結合至 FXn 之抗體相較於 FXa，優先結合至 FX 酶原。因此，抗 FIXn 抗體亦可稱為抗 FXz 抗體。圖 14 包括的表列出了根據 ForteBio Data Analysis 9.0 軟體中所提供之擬合算法得到的測試抗體與 FXn 之表觀親和力。

【0842】 *針對生物物理特性篩選抗體：*如關於以上揭示之抗 FIXa 抗體所描述，藉由親和捕獲自相互作用奈米粒子光譜法(AC-SINS)檢查 94 種抗 FXz 抗體。根據文獻中所描述之方法進行 AC-SINS 篩選以鑑別相較於其等效物具有較差生物物理特性(例如自締合傾向)之抗體。參見例如 Liu 等人(2014) MAbs 6(2):483-92。將 100 µl 體積初始濃度為 40 µg/ml 的抗體捕獲於金奈米粒子之表面上並在室溫下溫育兩小時。在溫育後，測定在一系列波長範圍內之吸光度。在抗體自締合之情況下，粒子間距離減小，使得較高波長具有最大吸光度。相較於內標之生物物理特性，超過 540 nm 的最大波長指示抗體有自相互作用之傾向。圖 15 包

括的表列出了藉由 AC-SINS 測定的 94 種抗 FXz 抗體之最大波長計算值。

實例 3

雙特異性抗體之構築及在發色檢定中 FVIIIa 樣活性之評價

【0843】 由實例 1 和 2 中所述之個別抗體產生由兩個不同 Fab 臂組成之雙特異性抗體，該等 Fab 臂之一相較於 FIX 酶原優先結合至活化 FIX(「FXa」)(第 I、II 及 III 類抗體)且另一臂相較於 FXa 優先結合至 FX 酶原(第 V 類抗體)。產生另外的雙特異性抗體，該等抗體由相較於 FIXa 優先結合至 FIX 酶原之第一 Fab 臂(第 IV 類抗體)及相較於 FXa 優先結合至 FXz(第 V 類抗體)或相較於 FXz 優先結合至 FXa 之第二 Fab 臂(第 VI 類抗體)組成。亦產生其他雙特異性抗體，該等抗體由相較於 FIXz 優先結合至 FIXa 之第一 Fab 臂(第 I、II 及 III 類抗體)及相較於 FXz 優先結合至 FXa 之第二 Fab 臂(第 VI 類抗體)組成。

【0844】 所揭示之雙特異性抗體可使用此項技術中已知之方法產生，無需過多實驗。參見例如，Kontermann 及 Brinkmann (2015) Drug Discovery Today 20:838-847 及其中引用之參考文獻；Spies 等人(2015) Molecular Immunology 67:95-106 及其中引用之參考文獻；Byrne 等人(2013) Trends in Biotechnology 31:621-632 及其中引用之參考文獻；Strop 等人(2012) J. Mol. Biol. 420:204-219 及其中引用之參考文獻；其全部以全文引用之方式併入本文中。亦參見，以全文引用之方式併入本文中。

【0845】 雙特異性抗體由兩條不同重鏈及兩條不同輕鏈，或兩條不同重鏈及一條共同輕鏈以 IgG1 樣形式組成。在另一小組中，該等雙特異性抗體屬於 IgG4 亞類。先在發色檢定中且其次在基於血漿之凝血檢定中針對替代 FVIIIa 活性之能力(亦即，模擬 FVIIIa 之能力)篩選該等雙特異性抗體。

【0846】 檢定緩衝液、磷脂、$CaCl_2$ 及 FXa 發色受質 S-2765 係作為 Chomogenix Coatest SP 因子 VIII 套組(目錄號 K824086)之一部分購自 Diapharma。使用 1X 檢

定緩衝液製劑稀釋所有蛋白質。在室溫下，將各雙特異性抗體(25 μL)與 20 μL 稀釋至 750 nM 之 FX (HTI，目錄號 HCX-0050)、20 μL 稀釋至 75 nM 之 FIXa (HTI，目錄號 HCIXA-0050)及 10 μL 磷脂混合。5 分鐘後，添加 25 μL $CaCl_2$。

【0847】　又 10 分鐘後，添加 50 μL 受質 S-2765 且每 15 秒在 Biotek Synergy2 板讀取器中讀取在 405 nM 下之吸光度，持續一小時。藉由在每條吸光度曲線線性部分之時間內 OD 405 nM 之變化測定初始速率。如藉由 OD 405 nM (mOD/分鐘)隨時間之變化所量測，在無 FVIIIa 存在下，hFIXa 係低活性酶，僅產生少量 FXa，產生基線 FXa 受質裂解水準。在 FXa 產生檢定中，在添加雙特異性抗體之後，FXa 受質裂解速率增加指示其能夠促進 FIXa 對 FX 之活化作用(由此替代 FVIIIa 樣功能)。使用此方法，鑑別出 202 種抗體，該等抗體模擬 FVIIIa 活性，亦即，具有的 FXa 受質裂解速率比未添加雙特異性抗體情況下之平均基線速率高至少三個標準差(5.88 mOD/分鐘)。

【0848】　圖 16A-16D 中顯示在無雙特異性抗體存在下 OD 隨時間之變化(基線)，亦即在 3 種不同雙特異性抗體存在下 OD 隨時間之變化：BIIB-9-484/BIIB-12-915、BIIB-9-619/BIIB-12-925 及 BIIB-9-578/BIIB-12-917，該等抗體能夠替代 FVIIIa 樣功能。

【0849】　能夠替代 FVIIIa 樣功能之全部 202 種 IgG1 雙特異性抗體之速率顯示於圖 16A-16D 中。呈 IgG4-鉸鏈形式的一小組該等抗體之速率顯示於圖 17 中。

表 2. 例示性雙特異性抗體

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 1 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1288 | 467 | 655 |
| 2 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1288 | 467 | 655 |
| 3 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1289 | 469 | 657 |
| 4 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1290 | 471 | 659 |
| 5 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1290 | 471 | 659 |
| 6 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1291 | 473 | 661 |
| 7 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1292 | 475 | 663 |
| 8 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1293 | 477 | 665 |
| 9 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1294 | 479 | 667 |
| 10 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1294 | 479 | 667 |
| 11 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1295 | 481 | 669 |
| 12 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1295 | 481 | 669 |
| 13 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1296 | 483 | 671 |
| 14 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1296 | 483 | 671 |
| 15 | BIB-9-619 | 45 | 235 |
| | BIB-12-1296 | 483 | 671 |
| 16 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1297 | 485 | 673 |
| 17 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1297 | 485 | 673 |
| 18 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1298 | 487 | 675 |
| 19 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1298 | 487 | 675 |

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 20 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1299 | 489 | 677 |
| 21 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1299 | 489 | 677 |
| 22 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1300 | 491 | 679 |
| 23 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1301 | 493 | 681 |
| 24 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1302 | 495 | 683 |
| 25 | BIB-9-425 | 17 | 207 |
| | BIB-12-1303 | 497 | 685 |
| 26 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1303 | 497 | 685 |
| 27 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1303 | 497 | 685 |
| 28 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1304 | 499 | 687 |
| 29 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1304 | 499 | 687 |
| 30 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1305 | 501 | 689 |
| 31 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1305 | 501 | 689 |
| 32 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1306 | 503 | 691 |
| 33 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1306 | 503 | 691 |
| 34 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1307 | 505 | 693 |
| 35 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1307 | 505 | 693 |
| 36 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1308 | 507 | 695 |
| 37 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1308 | 507 | 695 |
| 38 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1309 | 509 | 697 |

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 39 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1309 | 509 | 697 |
| 40 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1310 | 511 | 699 |
| 41 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1310 | 511 | 699 |
| 42 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1311 | 513 | 701 |
| 43 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1311 | 513 | 701 |
| 44 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1312 | 515 | 703 |
| 45 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1312 | 515 | 703 |
| 46 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1313 | 517 | 705 |
| 47 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1314 | 519 | 707 |
| 48 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1314 | 519 | 707 |
| 49 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1315 | 521 | 709 |
| 50 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1315 | 521 | 709 |
| 51 | BIB-9-480 | 9 | 199 |
| | BIB-12-1316 | 523 | 711 |
| 52 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1316 | 523 | 711 |
| 53 | BIB-9-469 | 33 | 223 |
| | BIB-12-1316 | 523 | 711 |
| 54 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1316 | 523 | 711 |
| 55 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1318 | 527 | 715 |
| 56 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1319 | 529 | 717 |
| 57 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1319 | 529 | 717 |

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 58 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1320 | 561 | 749 |
| 59 | BIB-9-425 | 17 | 207 |
| | BIB-12-1321 | 563 | 751 |
| 60 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1321 | 563 | 751 |
| 61 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB12-1322 | 531 | 719 |
| 62 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1323 | 533 | 721 |
| 63 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1325 | 537 | 725 |
| 64 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1325 | 537 | 725 |
| 65 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1326 | 539 | 727 |
| 66 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1326 | 539 | 727 |
| 67 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1327 | 541 | 729 |
| 68 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1327 | 543 | 731 |
| 69 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1329 | 545 | 733 |
| 70 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1330 | 547 | 735 |
| 71 | BIB-9-631 | 187 | 373 |
| | BIB-12-1330 | 547 | 735 |
| 72 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1331 | 549 | 737 |
| 73 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1332 | 551 | 739 |
| 74 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1333 | 553 | 741 |
| 75 | BIB-9-416 | 93 | 279 |
| | BIB-12-1334 | 555 | 743 |
| 76 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-1334 | 555 | 743 |

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 77 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-1334 | 555 | 743 |
| 78 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-891 | 377 | 565 |
| 79 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-892 | 379 | 567 |
| 80 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-893 | 381 | 569 |
| 81 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-894 | 557 | 745 |
| 82 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-894 | 557 | 745 |
| 83 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-895 | 383 | 571 |
| 84 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-896 | 385 | 573 |
| 85 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-897 | 387 | 575 |
| 86 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-897 | 387 | 575 |
| 87 | BIB-9-619 | 45 | 235 |
| | BIB-12-897 | 387 | 575 |
| 88 | BIB-9-628 | 113 | 299 |
| | BIB-12-897 | 387 | 575 |
| 89 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-898 | 389 | 577 |
| 90 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-899 | 391 | 579 |
| 91 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-900 | 393 | 581 |
| 92 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-901 | 395 | 583 |
| 93 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-902 | 397 | 585 |
| 94 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-903 | 399 | 587 |
| 95 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-903 | 399 | 587 |

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 96 | BIB-9-619 | 45 | 235 |
| | BIB-12-903 | 399 | 587 |
| 97 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-904 | 401 | 589 |
| 98 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-905 | 403 | 591 |
| 99 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-905 | 403 | 591 |
| 100 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-906 | 405 | 593 |
| 101 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-906 | 405 | 593 |
| 102 | BIB-9-619 | 45 | 235 |
| | BIB-12-906 | 405 | 593 |
| 103 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-907 | 407 | 595 |
| 104 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-908 | 409 | 597 |
| 105 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-909 | 411 | 599 |
| 106 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 107 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-911 | 415 | 603 |
| 108 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-912 | 417 | 605 |
| 109 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-913 | 419 | 607 |
| 110 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-914 | 421 | 609 |
| 111 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-915 | 423 | 611 |
| 112 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-915 | 423 | 611 |
| 113 | BIB-9-619 | 45 | 235 |
| | BIB-12-915 | 423 | 611 |
| 114 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-916 | 425 | 613 |

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 115 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-916 | 425 | 613 |
| 116 | BIB-9-607 | 99 | 285 |
| | BIB-12-917 | 427 | 615 |
| 117 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-917 | 427 | 615 |
| 118 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-917 | 427 | 615 |
| 119 | BIB-9-619 | 45 | 235 |
| | BIB-12-917 | 427 | 615 |
| 120 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-918 | 429 | 617 |
| 121 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-918 | 429 | 617 |
| 122 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-920 | 433 | 621 |
| 123 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-921 | 435 | 623 |
| 124 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-922 | 437 | 625 |
| 125 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-923 | 439 | 627 |
| 126 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-923 | 439 | 627 |
| 127 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-924 | 441 | 629 |
| 128 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-924 | 441 | 629 |
| 129 | BIB-9-607 | 99 | 285 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 130 | BIB-9-439 | 105 | 291 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 131 | BIB-9-564 | 29 | 219 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 132 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 133 | BIB-9-578 | 185 | 371 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 134 | BIB-9-615 | 111 | 297 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 135 | BIB-9-619 | 45 | 235 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 136 | BIB-9-628 | 113 | 299 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 137 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-926 | 443 | 631 |
| 138 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-927 | 445 | 633 |
| 139 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-927 | 445 | 633 |
| 140 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-929 | 449 | 637 |
| 141 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-930 | 451 | 639 |
| 142 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-931 | 453 | 641 |
| 143 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-933 | 457 | 645 |
| 144 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-936 | 463 | 651 |
| 145 | BIB-9-484 | 31 | 221 |
| | BIB-12-937 | 465 | 653 |
| 146 | BIB-9-1284 | 175 | 361 |
| | BIB-12-892 | 379 | 567 |
| 147 | BIB-9-451 | 53 | 243 |
| | BIB-12-907 | 407 | 595 |
| 148 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-908 | 409 | 597 |
| 149 | BIB-9-1275 | 157 | 343 |
| | BIB-12-908 | 409 | 597 |
| 150 | BIB-9-419 | 51 | 241 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 151 | BIB-9-473 | 55 | 245 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 152 | BIB-9-573 | 59 | 249 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 153 | BIB-9-581 | 63 | 253 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 154 | BIB-9-582 | 65 | 255 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 155 | BIB-9-592 | 73 | 263 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 156 | BIB-9-608 | 77 | 267 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 157 | BIB-9-612 | 189 | 375 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 158 | BIB-9-616 | 79 | 269 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 159 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 160 | BIB-9-1268 | 143 | 329 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 161 | BIB-9-1269 | 145 | 331 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 162 | BIB-9-1272 | 151 | 337 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 163 | BIB-9-1273 | 153 | 339 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 164 | BIB-9-1274 | 155 | 341 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 165 | BIB-9-1275 | 157 | 343 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 166 | BIB-9-1276 | 159 | 345 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 167 | BIB-9-1279 | 165 | 351 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 168 | BIB-9-1282 | 171 | 357 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 169 | BIB-9-1284 | 175 | 361 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 170 | BIB-9-1285 | 177 | 363 |
| | BIB-12-910 | 413 | 601 |
| 171 | BIB-9-1278 | 163 | 349 |
| | BIB-12-913 | 419 | 607 |

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 172 | BIB-9-1285 | 177 | 363 |
| | BIB-12-913 | 419 | 607 |
| 173 | BIB-9-590 | 71 | 261 |
| | BIB-12-914 | 421 | 609 |
| 174 | BIB-9-612 | 189 | 375 |
| | BIB-12-921 | 435 | 623 |
| 175 | BIB-9-621 | 81 | 271 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 176 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 177 | BIB-9-1275 | 157 | 343 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 178 | BIB-9-1279 | 165 | 351 |
| | BIB-12-925 | 559 | 747 |
| 179 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-1288 | 467 | 655 |
| 180 | BIB-9-1275 | 157 | 343 |
| | BIB-12-1288 | 467 | 655 |
| 181 | BIB-9-451 | 53 | 243 |
| | BIB-12-1292 | 475 | 663 |
| 182 | BIB-9-573 | 59 | 249 |
| | BIB-12-1292 | 475 | 663 |
| 183 | BIB-9-581 | 63 | 253 |
| | BIB-12-1292 | 475 | 663 |
| 184 | BIB-9-582 | 65 | 255 |
| | BIB-12-1292 | 475 | 663 |
| 185 | BIB-9-585 | 67 | 257 |
| | BIB-12-1292 | 475 | 663 |
| 186 | BIB-9-608 | 77 | 267 |
| | BIB-12-1294 | 479 | 667 |
| 187 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-1294 | 479 | 667 |
| 188 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-1297 | 485 | 673 |
| 189 | BIB-9-608 | 77 | 267 |
| | BIB-12-1300 | 491 | 679 |
| 190 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-1300 | 491 | 679 |

| 雙特異性抗體編號 | 描述 | VH SEQ ID NO. | VL SEQ ID NO. |
|---|---|---|---|
| 191 | BIB-9-608 | 77 | 267 |
| | BIB-12-1301 | 493 | 681 |
| 192 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-1301 | 493 | 681 |
| 193 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-1312 | 515 | 703 |
| 194 | BIB-9-433 | 127 | 313 |
| | BIB-12-1314 | 519 | 707 |
| 195 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-1314 | 519 | 707 |
| 196 | BIB-9-1275 | 157 | 343 |
| | BIB-12-1314 | 519 | 707 |
| 197 | BIB-9-1276 | 159 | 345 |
| | BIB-12-1314 | 519 | 707 |
| 198 | BIB-9-1276 | 159 | 345 |
| | BIB-12-1315 | 521 | 709 |
| 199 | BIB-9-1268 | 143 | 329 |
| | BIB-12-1318 | 527 | 715 |
| 200 | BIB-9-1265 | 137 | 323 |
| | BIB-12-1319 | 529 | 717 |
| 201 | BIB-9-1284 | 175 | 361 |
| | BIB-12-1327 | 541 | 729 |
| 202 | BIB-9-1273 | 153 | 339 |
| | BIB-12-1334 | 555 | 743 |

實例 4

在基於血漿之凝血檢定中評估雙特異性抗體

【0850】 在一期血漿凝固檢定中，進一步測試在發色檢定中能夠替代及/或模擬 FVIIIa 活性之雙特異性抗體替代 FVIIIa 樣活性的能力。僅選擇在上述發色檢定中展示最強活性之雙特異性抗體用於本研究。

【0851】 將不同濃度之雙特異性抗體(5 μL)與 50 μL 不含 FVIII 之血漿(Siemens)混合 60 秒。為活化反應，將 50 μL Actin FSL 鞣花酸添加至反應混合物中，保持 240 秒，隨後添加 50 μL $CaCl_2$。使用 Sysmex CA-1500 系統(Siemens)，藉由光學偵測來量測凝固時間，保持 300 秒。在雙特異性抗體存在下凝固時間縮短，尤其是凝固時間縮短至基線以下達到約 126 秒及存在指示凝固時間縮短之劑量反應，認為指示該抗體能夠替代 FVIIIa 功能並促進凝塊形成。

【0852】 圖 19 顯示三種此類雙特異性抗體之實例：BIIB-9-484/BIIB-12-917、BIIB-9-484/BIIB-12-915 及 BIIB-9-484/BIIB-12-1306。為了顯示 FVIIIa 樣活性係由抗體之雙特異性形式引起，利用單獨抗 FIXa 及抗 FX 同二聚體，或同二聚體混合群進行相同實驗，與雙特異性抗體進行比較。BIIB-9-484 及 BIIB-12-917 對之結果顯示於圖 20 中。

【0853】 為了確保在 FXa 產生及基於血漿之凝血檢定中所觀察的雙特異性活性涉及各靶抗原之同時締合，在 ForteBio HTX 系統上，使用抗生蛋白鏈菌素 dip and read 生物感測器(Pall ForteBio；目錄號 18-5021)進行基於 BLI 之實驗。在補充有 0.1%牛血清白蛋白及 5 mM $CaCl_2$ 之 Tris 緩衝生理食鹽水(在圖 21 中稱為緩衝液)中溫育之後，接著將生物感測器與在室內製備之生物素化 FIXa-SM 一起溫育。隨後，將生物感測器轉移至含有 100 nM BIIB-9-484/BIIB-12-917 之孔中。最後，將該等生物感測器與 200 nM 未生物素化之 FX(非活化因子 X)一起溫育。如本文之揭示內容中所展示，圖 21 中作為實例呈現的雙特異性

BIIB-9-484/BIIB-12-917 能夠與各靶抗原締合。此結果支持且符合所觀察到的其功能活性。

實例 5

工程改造及優化雙特異性活性

【0854】 為了確定是否能經由工程改造抗體:抗原相互作用改善雙特異性活性，對 BIIB-9-484 VH 之 CDR1 及 CDR2 區進行修飾以將胺基酸多樣性引入生殖系序列中。接著將 $10^6$ 種 BIIB-9-484 序列衍生物構成之文庫引入 Adimab 平台中。

【0855】 為了鑑別相對於不可活化 FIX，對 FIXa(亦即，游離 FXa)及 FIXa-SM 之親和力提高之衍生物，根據以全文引用之方式併入本文中的美國公開案第 20100056386 號及第 20090181855 號中所揭示之方法，對表現文庫進行藉由對較高親和力純系施加選擇壓力而進行的數輪迭代選擇。亦參見 Van Deventer 及 Wittrup (2014) Methods Mol. Biol. 1319:3-36；Chao 等人(2006), Nature Protocols 1(2):755-768；Feldhaus 等人(2003) Nature Biotechnology 21(2):163-170；Boder 及 Wittrup (1997) Nature Biotechnology 15(6):553-557，全部以全文引用之方式併入本文中。

【0856】 隨後，根據此項技術中已知之方法，淬滅集落以鑑別獨特衍生物。此程序鑑別出至少 76 種獨特 VH 序列。表現 76 種抗體且根據此項技術中之標準程序，藉由蛋白質 A 純化自酵母純化。

【0857】 接著，使用 BLI，以單價檢定形式利用 200 nM 抗體針對與靶抗原游離 FIXa (HTI)或 FIXa-SM (HTI)之結合的改善再篩選由親本 BIIB-9-484 得到的 76 種獨特的衍生物抗體。BLI 係根據製造商之程序，在 Octet HTX 系統上進行。簡言之，在 TBSFCa 中平衡抗人類 IgG Quantitation (AHQ) dip and read 生物感測器 (Pall Fortebio: 目錄號 18-5005)。接著將板轉移至儀器上。在儀器上執行浸泡步驟，並在 TBSFCa 中溫育生物感測器 60 秒。接著，將生物感測器轉移至含有代

表性 IgG (100 nM 於 TBSFCa 中)之孔中，保持 180 秒。之後，在 TBSFCa 中溫育生物感測器 60 秒以確定基線。接著，將生物感測器轉移至含有所需抗原(10 nM 於 TBSFCa 中)之孔中並締合 90-180 秒。最後，將感測器轉移至單獨 TBSFCa 中，溫育 180 秒。

【0858】 至少兩種 BIIB-9-484 衍生物，分別命名為 BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336，在 10 nM 抗體濃度下展示與靶抗原之結合相對於親本抗體明顯改善。與 BIIB-9-484 重鏈 CDR1 及 CDR2 區之偏差標註於圖 22A 中。揭示該兩種衍生物之 BLI 結合曲線，展現所觀察到的與靶抗原(亦即，游離 FIXa)之較強結合(圖 22B-22D)。BIIB-9-484、BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336 之經修飾 VH 區的胺基酸及核酸序列提供於下。

【0859】 藉由在一期凝血檢定中比較各雙特異性抗體(含有親本抗 FIXa 臂或具有恆定抗 FX 臂的親和力成熟之抗 FIXa 臂)替代 FVIIIa 活性之能力來測試增加雙特異性抗體抗 FIXa 臂之親和力的影響。如實例 4 中所解釋，進行實驗。一個此類實例顯示於圖 23 中，其中雙特異性抗體(BIIB-12-917)之抗 FX 臂與 BIIB-9-484 抗 FIXa 臂，或與抗 FIXa 臂之親和力成熟產物(BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336)配對(圖 23)。含有親和力成熟之抗 FIXa 臂相對於含有親本抗 FIXa 臂之雙特異性抗體凝固時間的進一步降低指示，增加抗 FIXa 臂之親和力引起所得雙特異性抗體之活性增加。

實例 6

有關針對 FVIII 之 FVIIIa 模擬性雙特異性抗體用於血友病 A 治療的基準分析

【0860】 使用多種活性檢定，將參考雙特異性抗體(bsAb)及本發明之雙特異性抗體 BS-027125 與重組 FVIII (rFVIII)進行比較。bsAb BS-027125 包含 BIIB-9-1336 及 BIIB-12-917。參考雙特異性抗體具有與 ACE910/艾美珠單抗(「艾美珠單抗生物類似藥」)一致之序列；ACE910 係結合至活化因子 IX 及因子 X 且模擬因子

VIII (FVIII)之輔因子功能的重組人類化雙特異性抗體。ACE910 揭示於美國專利第 8,062,635 號中，以引用之方式併入本文中。艾美珠單抗生物類似藥及 BS-027125 分別描繪於圖 24A 及圖 24B 中。艾美珠單抗生物類似藥結合至因子 IX 酶原、因子 IXa、因子 X 酶原及因子 Xa 中之每一個，且 $K_d$ 為約 1 μM (圖 24A)。BS-027125 亦結合至因子 IX 酶原($K_D$ = 8nM)、因子 IXa ($K_D$ = 2 nM)及因子 X 酶原($K_D$ = 20 nM)，但不結合至因子 Xa (圖 24B)。因此，相較於艾美珠單抗生物類似藥，BS-027125 對活化因子 IX 及/或因子 X 酶原具有較高親和力及較高特異性。

【0861】 如上文所揭示，使用 Adimab 活體外酵母呈遞平台，利用基於 FACS 之選擇隨後親和力成熟來設計 BS-027125。藉由將使用 Adimab 鑑別的>200 種獨特 FIXa 特異性抗體及>250 種獨特 FX 特異性抗體設計成 bsAb 形式來產生初始 bsAb 庫。BS-027125 之親本抗體 BS-027025 在此初始 bsAb 庫中具有最高的 FVIIIa 樣活性，在一期凝血檢定中維持顯著活性。如圖 25 中所描繪，BS-027025 在該檢定中明顯縮短凝固時間，基本上接近重組因子 VIII 之活性。如表 3 中所示，BS-027025 結合至因子 XI 酶原($K_D$ = 370 nM)、因子 IXa ($K_D$ = 67 nM)、因子 IXa-LTR ($K_D$ = 10.5 nM)及因子 X 酶原($K_D$ = 20 nM)，但不結合至因子 IXa。

表 3.

| 因子 | BS-025 |
|---|---|
| 因子 IX 酶原 | 370 nM |
| 因子 IXa | 67 nM |
| 因子 IXa-LTR | 10.5 nM |
| | BS-027 |
| 因子 X 酶原 | 20 nM |
| 因子 Xa | 未偵測 |

【0862】 使 BS-027025 之抗 FIXa 臂親和力成熟產生 bsAb BS-027125。增加抗 FIXa 臂之親和力(BS-025 變為 BS-125)使所得雙特異性抗體之 FXa 產生速率增加，特別是當與 BS-027 或 BS-007 組分配對形成雙特異性抗體時。(資料未顯示)進一

步測試指示，如藉由一期凝血檢定所測定，BS-027125 實現約 90%的 FVIIIa 樣活性(圖 26)。

【0863】 藉由發色因子 Xa(FXa)產生檢定(圖 27)、由因子 XIa 觸發之凝血酶產生檢定(圖 28A 及 28B)及由 Actin FSL 觸發之活化部分凝血活酶時間(aPTT)(圖 26)量測 BS-027125、其對應二價同二聚體及 rFVIII 之活性。

【0864】 儘管參考 bsAb 在所有檢定中具有較高活性，但其達到峰值活性之濃度在各檢定間完全不同。BS-027125 在所有檢定中亦展示活性，且在 aPTT 中具有高活性。對於該兩種 bsAb，在凝血酶產生檢定中之滯後時間及峰高度與 rFVIII 活性程度不同相關。參考 bsAb 二價同二聚體在若干檢定中皆展現顯著活性，不過僅 BS-027125 FIXa 二價同二聚體在 FXa 產生檢定中保持適度活性。正如預期，在 FXa 產生檢定中，rFVIII 在無磷脂存在下失去所有活性。BS-027125 亦顯示極低的不依賴於磷脂之活性。相比之下，參考 bsAb 在無磷脂存在下具有極顯著之活性。

實例 7

磷脂組成對雙特異性 FVIIIa 模擬抗體活性之影響

【0865】 作為因子 X 活化酶複合物之一部分，活化因子 VIII (FVIIIa)結合至細胞表面上暴露之磷脂醯絲胺酸(PS)並與活化因子 IXa 及因子 X 組裝在一起。經顯示，FVIIIa 優先結合至含有磷脂醯絲胺酸(PS)及磷脂醯乙醇胺(PE)之磷脂。已顯示，磷脂醯膽鹼(PC)磷脂囊泡中磷脂醯乙醇胺(PE)之存在可減少獲得最佳凝血因子活性所需之 PS 的量，而僅由 PS 及 PC 構成之囊泡需要較高的 PS 含量來達成最佳活性。近期，已開發出 FVIIIa 模擬性雙特異性抗體(艾美珠單抗)在存在及不存在抑制劑情況下作為血友病 A 患者之潛在治療方法。相對於艾美珠單抗，FVIII 模擬性雙特異性抗體 BS-027125 具有改良的靶特異性。鑒於磷脂組成影響因子 X 活化酶活性且抗體不直接結合磷脂，故有關 FVIIIa 模擬抗體是否會顯示

類似磷脂偏好尚不瞭解。

【0866】 比較改變磷脂組成及濃度對實例 6 中所示參考 bsAb、本發明之雙特異性抗體 BS-027125 及重組 FVIII (rFVIII)之活性的影響。

【0867】 藉由用因子 XIa 觸發之凝血酶產生檢定評估參考 bsAb、BS-027125 及 rFVIII 之促凝血活性。如 Mui B 等人, Methods Enzymol, 2003 中所述，藉由擠出來製備單層磷脂囊泡。所測試的合成磷脂囊泡由 PS(磷脂醯絲胺酸)/PE(磷脂醯乙醇胺)/PC(磷脂醯膽鹼) (20%/40%/40%)或 PS/PC (20%/80%)構成。

【0868】 正如預期，rFVIII 活性在含 PE 之磷脂上要高約 2.5 倍且當限制劑量或極大過量時，活性在兩種磷脂上喪失。值得注意的是，儘管參考 bsAb 活性在兩種磷脂上類似，但 BS-027125 之活性在含 PE 之磷脂上要高約 3 倍。支持峰值活性之磷脂濃度對於參考 bsAb 及 BS-027125 要比 rFVIII 高。該等結果表明，參考 bsAb 及 BS-027125 經由不同機制起作用。

【0869】 對於 rFVIII 及 BS-027125，在含 PE 之磷脂上活性增加之趨勢保持在 FXa 產生檢定與凝血酶產生檢定之間。參見圖 29。不過 Emi-bsim 之活性在 FXa 產生中增加，但在凝血酶產生中不增加。參見圖 30。rFVIII 與 FVIIIa 模擬性雙特異性抗體在不同磷脂表面上不同的相對活性使得該等分子之間之直接比較變得複雜，並突顯出在有關 FVIIIa 模擬性雙特異性抗體相對於 rFVIII 之活性基準分析時檢定設計之影響。該等資料進一步表明 Emi-bsim 與 BS-027125 之間作用機制之差異。

## 實例 8

## 抗 FIXa 抗體之抗原決定基分箱

【0870】 為了確定各種抗 FIXa 抗體對是否結合至獨特位點，使用生物膜層干涉法，遵循製造商之說明書，在 Octet HTX 系統上進行分箱實驗。簡言之，在 TBSFCa 中平衡抗人類 IgG Quantitation (AHQ) dip and read 生物感測器(Pall

Fortebio: 目錄號 18-5005)達 60 秒。隨後，經 180 秒將第一抗體(200nM 於 TBSFCa 中)裝載至生物感測器尖端上，隨後在單獨緩衝液中執行基線步驟達 60 秒。

【0871】 用非特異性 IgG 阻斷保留在探針上的任何游離結合位點，保持 180 秒，隨後在單獨緩衝液中進行另一基線步驟達 60 秒。接下來，使 FIXa+SM (100nM 於 TBSFCa 中)結合至載有抗 FIXa 抗體之探針，保持 90 秒。最後，使第一抗體與 FIXa+SM 之複合物暴露於第二抗 FIXa 抗體(200nM 於 TBSFCa 中)。

【0872】 信號之進一步增加指示，抗體 1 及抗體 2 可同時結合至抗原，且其係非競爭性的，意味著其不在同一組中(圖 31A)。然而，若未觀察到信號進一步增加，則此指示抗體 1 及抗體 2 不能同時結合至抗原且因此認為其競爭，意味著其在同一組中(圖 31B)。

【0873】 若僅在一個方向上(亦即，抗體 1-抗原-抗體 2 對比抗體 2-抗原-抗體 1)觀察到抗體 1 與 2 之同時結合，則認為此係單向衝突。

【0874】 選擇一小組 48 種抗體進行此分析且結果概述於圖 31C 中。少數抗體由於資料收集誤差或由於給定抗體不結合至 FIXa+SM(例如，因為其對 FIXa 具有特異性)而結束分析。

【0875】 對分箱網路進行節點分析以提供各 FIXa 抗體在其分箱譜方面之接近程度的視覺呈現(圖 31D)。大多數抗體相互極接近地群集，而存在少數不同組。BIIB-9-484 看來在獨特組中。

實例 9

BIIB-9-484 及 BIIB-9-1336 之鈣依賴性結合

【0876】 歸於 BIIB-9-484 之獨特分箱特徵，研究此抗體以及親和力成熟產物 BIIB-9-1336 之其他特性。由於包括 FIXa 在內之許多凝血因子之活性及結合特性均依賴於鈣，故首先使用生物層干涉法(BLI)，測試該兩種抗體之結合是否受鈣存在或不存在影響。

【0877】 使用 Octet QK384 系統，在 HBS 中平衡抗人類 IgG Quantitation (AHQ) dip and read 生物感測器(Pall Fortebio: 目錄號 18-5005)，保持 60 秒，隨後為經 180 秒將 10μg/mL 抗體裝載至探針上的步驟。在 HBS 中之 60 秒基線步驟之後，使載有抗體之探針暴露於含 200nM FIXa 之 HBS 或含 5 mM CaCl2 之 HBS，保持 180 秒，隨後在單獨 HBS 或含 5 mM CaCl2 之 HBS 中進行解離步驟，保持 180 秒。

【0878】 圖 32A 及 32B 中所示之結合資料指示，BIIB-9-484 及 BIIB-9-1336 與 FIXa 之結合均為鈣依賴性的。BIIB-9-484 完全依賴於鈣的存在，而在無鈣存在下，BIIB-9-1336 與 FIXa 之結合明顯較低，但仍可量測。

實例 10

BIIB-9-1336 對 FIXa 之蛋白水解活性的影響

【0879】 為了確定 BIIB-9-1336 是否影響 FIXa 之酶功能，將不同量之抗體與含 250nM FIXa 之 TBSCa 一起溫育 5 分鐘。隨後，添加肽受質 ADG299 達到 0.8 mM 之最終濃度且藉由 OD 隨時間之變化量測 FIXa 之受質裂解速率(圖 33A)。

【0880】 對於比較，亦測試另一抗 FIXa 抗體 BIIB-9-579 以及作為陰性對照物之抗 FX 抗體 BIIB-12-917 影響 FIXa 之醯胺水解活性的能力。BIIB-9-1336 能夠使 FIXa 之受質裂解速率增加 3 倍，而 BIIB-9-579 及 BIIB-12-917 沒有影響。

【0881】 此活性與 BIIB-9-1336 呈單臂之同二聚體性質無關且僅含一個 BIIB-9-1336 臂之雙特異性抗體顯示相同的 3 倍速率增加。由於 BIIB-9-1336 係 BIIB-9-484 之產物且歸於同一獨特組中，故繼續測試該組中其他抗體增加 FIXa 之醯胺水解活性的能力。使用與上述相同之實驗設置，不過使用 500nM FIXa，測試來自 BIIB-9-484/1336 組之 15 種抗體以及由屬於不同組的 BIIB-9-619 及 BIIB-9-578 得到的另外 11 種產物抗體。

【0882】 在該等抗體存在下 FIXa 之醯胺水解活性增加倍數顯示於圖 33B 中，

且指示增加 FIXa 之醯胺水解活性的能力係來自 BIIB-9-484/BIIB-9-1336 組之抗體特有的，在測試條件下達到最高 5 倍增加。接下來，測定在存在及不存在 BIIB-9-1336 下 FIXa 針對 ADG299 之動力學參數 KM 及 Vmax。此處將 500nM FIXa 與 1000nM BIIB-9-1336 一起在含 33%乙二醇之 TBSCa 中溫育。受質 ADG299 之濃度在 10mM 至 0.078mM 間變化。添加 BIIB-9-1336 使 KM 自 4.4mM 降低至 3.4mM 且使 Vmax 自 500 mOD/分鐘增加至 588 mOD/分鐘 (圖 33C 及 33D)。

【0883】 BIIB-9-1336/BIIB-12-917 及單臂 BIIB-9-1336 使醯胺水解活性增加與同二聚體二價 BIIB-9-1336 類似之程度的能力指示，此活性係由一個 BIIB-9-1336 臂與 FIXa 之間之單價相互作用引起。

實例 11

BIIB-9-1336 對 ATIII 抑制 FIXa 之影響

【0884】 抗凝血酶 III 係一種絲胺酸蛋白酶抑制劑且導致在 ATIII 與 FIXa 活性位點絲胺酸之間形成不可逆鍵。因此，抑制機制依賴於 FIXa 活性位點之反應性。由於 BIIB-9-1336 能夠增加 FIXa 之醯胺水解活性，故顯然其應當亦增加 ATIII 對 FIXa 之抑制速率。為了測試此觀點，在存在或不存在 1500nM BIIB-9-1336 或在 BIIB-9-484 親和力成熟期間鑑別之另一抗 FIXa 抗體 BIIB-9-1335 下，在 TBSCa 中溫育 500nM FIXa 與 5000nM ATIII。在 1、30、60 及 120 分鐘時取出樣品並與非還原性 SDS 上樣緩衝液混合並在 4-20% BioRad 無染色劑凝膠上跑膠(圖 34A)。

【0885】 在接近 75kDa 分子量標記處出現的譜帶指示形成 ATIII-FIXa 複合物。對相對譜帶強度定量並隨時間變化繪圖(圖 34B)且顯示 BIIB-9-1335 及 BIIB-9-1336 能夠使 ATIII 對 FIXa 之抑制速率增加約 3 倍。

實例 12

FIXa 上 BIIB-9-1336 抗原決定基之表徵

【0886】 為了進一步瞭解 BIIB-9-484 及 BIIB-9-1336 與 FIXa 之相互作用，試圖確定該等抗體之確切抗原決定基。為此，首先使用標準方法選殖、表現及純化該等抗體各自之單獨 Fab 部分。隨後，在含鈣緩衝液中，將各 Fab 與 FIXa 以 1.5:1 莫耳比混合並使用尺寸排阻層析法自過量 Fab 中純化出所得複合物。

【0887】 使用蒸氣擴散方法，在可商購之結晶篩選器上篩選所得 1:1 複合物。儘管兩種複合物均產生晶體，但只有 BIIB-9-1336 複合物晶體產生高品質繞射資料。使用標準方法，藉由分子置換解析所得到的在 BIIB-9-1336 Fab 與 FIXa 之間之結構，且顯示於圖 35 中。

【0888】 FIXa 上構成 BIIB-9-1336 抗原決定基之殘基在圖 36 中以黑色顯示，且為了比較，亦顯示出 FIXa 上構成 FVIIIa 結合位點之殘基。該等相同殘基在圖 37 之表中列出。

【0889】 該等資料揭露，BIIB-9-1336 及 FVIIIa 在 FIXa 上共有重疊抗原決定基。共有殘基在圖 36 中以白色繪出且在圖 37 中加下劃線且以粗體顯示。

實例 13

FX 上 BIIB-12-917 抗原決定基之表徵

【0890】 由於 BIIB-12-917 在與 BIIB-9-484 或 BIIB-9-1336 配對時形成具有較高 FVIIIa 樣活性的高產雙特異性抗體，故嘗試表徵在 FX 上其抗原決定基。使用 BLI，測試 BIIB-12-917 與一組不同的重組 FX 變異體，包括野生型酶原 FX (FXz)、野生型活化 FX (FXa)、保持活化肽之活化 FX (FXa+AP)、不含活化肽之酶原 FX (FXa-AP)及含有來自 FX 之活化肽的酶原 FIX (FIX+FX AP)的結合。該等變異體之示意性表示提供於圖 38B 中。

【0891】 使用 Octet QK384，在 HBSCa 中平衡抗人類 IgG Quantitation (AHQ) dip and read，保持 60 秒，隨後為經 180 秒將 15μg/mL 抗體裝載至探針上的步驟。

在 HBSCa 中之 60 秒基線步驟之後，使載有抗體之探針暴露於含 250nM 各 FX 變異體之 HBSCa，保持 300 秒，隨後在 HBSCa 中進行解離步驟，保持 180 秒。圖 38A 中之結合資料顯示，BIIB-12-917 結合至含有 FX 活化肽之所有構築體，但不結合至不含活化肽之構築體。因此，BIIB-12-917 之抗原決定基在 FX 活化肽內。

實例 14

新抗 FIXa 抗體

【0892】 使用實例 1 及 5 中所述之方法，藉由將胺基酸多樣性引入 CDR H1 及 CDR H2；或 CDR H3；或 CDR L1、CDR L2 及 CDR L3；或其組合中，產生衍生自 BIIB-9-484、BIIB-9-1336、BIIB-9-578 或 BIIB-9-619 之一系列抗體。自該等文庫鑑別出具有增加之 FIXa 特異性及/或親和力之抗體。該等抗體之 VH 及 VL 結構域序列以及其 CDR 提供於下表 6 及 7 中。

實例 15

在人類化小鼠血友病 A 模型中雙特異性抗體之藥物動力學及藥效學

【0893】 在人類化小鼠血友病 A 模型中進行雙特異性抗體之臨床前藥物動力學評估。使用胚胎幹細胞基因靶向，經由同源重組將人類 FIX 及人類 FX 基因分別敲入各個對應的小鼠基因座中。隨後，利用 CRISPR/Cas9 技術編輯人類 FIX 基因敲入小鼠之 FVIII 基因以產生 FVIII 基因敲除種。在人類 FIX 基因敲入種與人類 FX 基因敲入種之間雜交育種將產生關於人類 FIX 及人類 FX 為純合型之小鼠(FIX-X-KI)。此小鼠模型可用於建立血栓形成模型，諸如下腔靜脈停滯模型或氯化鐵損傷頸動脈模型。在缺乏小鼠 FVIII 基因之人類 FIX 基因敲入種與人類 FX 基因敲入種之間雜交育種將產生關於人類 FIX、人類 FX 為純合型且缺乏 FVIII 之小鼠(FIX-X-KI/FVIII-def)。此小鼠模型可用於建立止血模型，諸如斷尾模型及尾靜脈斷流模型。

【0894】　在該等實驗中，向 FIX-X-KI/FVIII-def 小鼠給與一系列量的雙特異性抗體、對照抗體、rFVIII 及/或分流療法，諸如 rFVIIa 或活化凝血酶原複合物濃縮物(aPCC)。根據分子且根據時間點向各組小鼠給藥。在給藥後的每個時間點，對小鼠實施安樂死並收集血液。一部分血液用於旋轉血栓彈性檢測(rotational thromboelastometry，ROTEM)或其他基於活性之檢定，且其餘血液處理成血漿以藉由 ELISA 測定雙特異性抗體之循環含量。

實例 16

在人類化小鼠血友病 A 模型中雙特異性抗體之功效

【0895】　利用斷尾出血模型測定雙特異性抗體之急性功效，在該模型中，切除尾尖且如先前所描述(Dumont 等人, 2012, Blood, 119(13):3024-3030)，量測給與一系列量的雙特異性抗體、對照抗體、rFVIII 及/或分流療法，諸如 rFVIIa 或 aPCC 的 FIX-X-KI/FVIII-def 小鼠之總失血量。如先前所描述(Pan 等人, 2009, Blood, 114(13):2802-2811)，利用尾靜脈斷流模型測定雙特異性抗體之長期功效。簡言之，向 FIX-FX-KI/FVIII-def 小鼠給與一系列量的雙特異性抗體、對照抗體、rFVIII 及/或分流療法，諸如 rFVIIa 或 aPCC，並在給藥後 24 小時，將其麻醉並進行尾靜脈斷流。記錄下出血時間並將小鼠放回籠中，保持達 24 小時，此時評估其再出血情況、總體反應性、活動性及存活率百分比。

實例 17

在人類化小鼠模型中進行雙特異性抗體之安全性評估

【0896】　使用血栓形成模型評價雙特異性抗體之潛在促血栓形成特性。建立下腔靜脈停滯模型(Aleman 等人, 2014, J Clin Invest, 124(8):3590-3600)或氯化鐵損傷頸動脈模型(Machlus 等人, 2011, Blood, 117(18):4953-4963)。簡言之，對於下腔靜脈模型，將 FIX-FX-KI 小鼠麻醉，給與一系列量的雙特異性抗體、對照抗體、rFVIII 及/或分流療法，諸如 rFVIIa 或 aPCC，並進行無菌剖腹術以完全結

紮下腔靜脈。24 小時後，對小鼠實施安樂死並量測血栓重量。對於氯化鐵損傷頸動脈模型，將 FIX-FX-KI 小鼠麻醉並給與一系列量的雙特異性抗體、對照抗體、rFVIII 及/或分流療法，諸如 rFVIIa 或 aPCC。用 10%氯化鐵溶液損傷頸動脈。藉由 Doppler 超音波監測血流變化並記錄下頸動脈堵塞之時間。

實例 18

在食蟹獼猴中雙特異性抗體之藥物動力學及藥效學

【0897】 如所描述(Dumont 等人, 2015, Thromb Res, 136(6):1266-1272)，亦在食蟹獼猴中進行雙特異性抗體之藥物動力學及藥效學評估。簡言之，將開發獲得性血友病 A 模型，諸如 Muto 等人, 2014, Blood, 124(20):3165-3171 中所描述。向患血友病的猴給與一系列量的雙特異性抗體、對照抗體、rFVIII 及/或分流療法，諸如 rFVIIa 或 aPCC。在給藥後一系列時間點，收集血液樣品。一部分血液將用於 ROTEM 分析或其他基於活性之檢定，且其餘血液將處理成血漿以藉由 ELISA 測定雙特異性抗體之循環含量。

***

【0898】 應理解，實施方式部分而非發明內容及摘要部分意圖用於解釋申請專利範圍。發明內容及摘要部分可陳述一或多個但非全部本發明人所預期的本發明之例示性實施例，且因此不打算以任何方式限制本發明及所附申請專利範圍。

【0899】 以上已藉助於說明指定功能及其關係之實施方案的功能結構單元描述本發明。為便於說明，該等功能結構單元之邊界在本文中係任意指定的。可指定替代邊界，只要能適當執行指定功能及其關係即可。

【0900】 特定實施例之前文描述將充分地揭露本發明之一般特性，以使得其他人藉由應用此項技術中之知識，在無過多實驗且不背離本發明之一般概念的情況下，可輕易地針對各種應用對此等特定實施例進行修改及/或改變。因此，

基於本文所呈現之教示及指導，此類改變及修改意圖在所揭示實施例之含義及等效內容範圍內。應瞭解，本文之措辭或術語係出於描述而非限制之目的，由此本說明書之術語或措辭應由熟習此項技術者根據教示及指導進行解釋。

【0901】　本發明之寬度及範圍不應受上述任何例示性實施例限制，而應當僅根據以下申請專利範圍及其等效內容界定。

【0902】　在本申請案通篇引用的所有引用之參考文獻(包括文獻參考、專利、專利申請案及網頁)的內容以及其中引用之參考文獻均以全文引用之方式清楚地併入本文中用於任何目的。

**表 4. 序列**

| SEQ ID NO | 說明 | 序列 |
|---|---|---|
| 第 I 類抗體– VH 序列 | | |
| 1 | BIIB-9-605_VH 胺基酸序列 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKK RKYYGSHNPWGQGTLVTVSS |
| 2 | BIIB-9-605_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATG CCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT CAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG CTAAAAAGAGAAAGTACTACGGTTCACATAACCCATGGGGACAGGGT ACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 3 | BIIB-9-475_VH 胺基酸序列 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIY YSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVGGY DYGVGAFDIWGQGTMVTVSS |
| 4 | BIIB-9-475_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACT ACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATT GGGTCAATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAG AGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC AGAGATGTGGGCGGATACGACTACGGAGTGGGAGCCTTCGACATATGG GGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 5 | BIIB-9-477_VH 胺基酸序列 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG GVYSSSWMRFWGQGTLVTVSS |
| 6 | BIIB-9-477_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAATTATG CCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT CAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGGTGGCGTGTACAGCAGCTCGTGGATGAGATTCTGGGGACAGG GTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |

| | | |
|---|---|---|
| 7 | BIIB-9-479_VH胺基酸序列 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREHYGDYPLFDIWGQGTMVTVSS |
| 8 | BIIB-9-479_VH核酸序列 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTCAATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCACTACGGAGACTACCCACTATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 9 | BIIB-9-480_VH胺基酸序列 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSSYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDQQDYGAFDIWGQGTMVTVSS |
| 10 | BIIB-9-480_VH核酸序列 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTTCCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGACCAGCAAGACTACGGGGCCTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 11 | BIIB-9-558_VH胺基酸序列 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYGYGYHDFDLWGRGTLVTVSS |
| 12 | BIIB-9-558_VH核酸序列 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCTTACGGATACGGATACCACGACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 13 | BIIB-9-414_VH胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPYSYGMYYFDYWGQGTLVTVSS |
| 14 | BIIB-9-414_VH核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCCTTACTCCTACGGAATGTATTACTTTGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 15 | BIIB-9-415_VH胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLSSGYYWDNWGQGTLVTVSS |
| 16 | BIIB-9-415_VH核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGGTTGAGCAGCGGATACTACTGGGATAATTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 17 | BIIB-9-425_VH胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREPTWDVAYDYWGQGTLVTVS |

| | | |
|---|---|---|
| 18 | BIIB-9-425_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTACCTGGGACGTCGCCTACGATTATTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 19 | BIIB-9-440_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPRHKVRGPNWFDPWGQGTLVTVSS |
| 20 | BIIB-9-440_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTAGGCACAAAGTGCGTGGCCCCAATTGGTTTGATCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 21 | BIIB-9-452_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGRLSYTWDRWGQGTLVTVSS |
| 22 | BIIB-9-452_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGACTAAGCTACACCTGGGACAGATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 23 | BIIB-9-460_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDISTDGESSLYYYMDVWGKGTTVTVSS |
| 24 | BIIB-9-460_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGGGATATTTCTACCGACGGGGAATCATCACTTTACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 25 | BIIB-9-461_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPTDSSGYLDMDVWGKGTTVTVSS |
| 26 | BIIB-9-461_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTGACAGCAGCGGATACTTGGACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 27 | BIIB-9-465_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSPTDGYYFDLWGRGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 28 | BIIB-9-465_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTACGGACGGATACTATTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 29 | BIB-4-564_VH 胺基酸序列 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPGYSWEYFDYWGQGTLVTVSS |
| 30 | BIIB-9-564_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGCTTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGATACAGCTGGGAGTACTTTGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 31 | BIIB-9-484_VH 胺基酸序列 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 32 | BIIB-9-484_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 33 | BIIB-9-469_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDLGYGRSYDFDLWGRGTLVTVSS |
| 34 | BIIB-9-469_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTGGGATACGGCAGAAGTTATGACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 35 | BIIB-9-566_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQGTMVTVSS |
| 36 | BIIB-9-566_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 37 | BIIB-9-567_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRRYYAYDGMDVWGQGTTVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 38 | BIIB-9-567_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGATTGGGAAGAAGGTACTACGCCTATGATGGGATGGATGTTTGG<br>GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 39 | BIIB-9-569_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDGSGYSPYSFDPWGQGTLVTVSS |
| 40 | BIIB-9-569_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACGGATCTGGATACAGTCCATACAGCTTCGACCCATGGGGA<br>CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 41 | BIIB-9-588_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDGGGSYDYWSGYWYDVWGQGTTVTVSS |
| 42 | BIIB-9-588_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATGGTGGCGGATCCTACGACTACTGGAGCGGATACTGGTAC<br>GACGTATGGGGTCAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 43 | BIIB-9-611_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>REVISRVSYFDLWGRGTLVTVSS |
| 44 | BIIB-9-611_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGAGGTGATATCCAGGGTTAGCTACTTCGACCTATGGGGGAGA<br>GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 45 | BIIB-9-619_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDGPRVSDYYMDVWGKGTTVTVSS |
| 46 | BIIB-9-619_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACGGACCAAGAGTCAGTGACTACTACATGGACGTATGGGG<br>CAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 47 | BIIB-9-626_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGVINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDLQYSMTYFDYWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 48 | BIIB-9-626_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAGTCATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACTTGCAGTATAGCATGACATACTTCGACTACTGGGGACAG<br>GGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 49 | BIIB-9-883_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDGRLSYTWDRWGQGTLVTVSS |
| 50 | BIIB-9-883_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACGGCAGACTAAGCTACACCTGGGACAGATGGGGACAGGG<br>TACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 51 | BIIB-9-419_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>REPTFYASYFDLWGRGTLVTVS |
| 52 | BIIB-9-419_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGAGCCTACCTTCTACGCCAGCTACTTCGACCTATGGGGGAGA<br>GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 53 | BIIB-9-451_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSG<br>GYYYQGFDYWGQGTLVTVSS |
| 54 | BIIB-9-451_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGACTCAGGAGGATACTACTACCAGGGATTCGATTACTGGG<br>GACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 55 | BIIB-9-473_VH 胺基酸序列 | VQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI<br>SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDR<br>LRYSRWYDGMDVWGQGTTVTVSS |
| 56 | BIIB-9-473_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG<br>TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATG<br>CCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT<br>CAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA<br>AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CAAAAGACAGGTTGAGATACAGCAGATGGTACGATGGGATGGATGTTT<br>GGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 57 | BIIB-9-565_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGM<br>YSSYANWFDPWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 58 | BIIB-9-565_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGCTGGAATGTACTCCAGTTATGCTAACTGGTTTGACCCAT<br>GGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTC |
| 59 | BIIB-9-573_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESK<br>TKGYLDLWGRGTLVTVSS |
| 60 | BIIB-9-573_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGAATCTAAGACCAAAGGGTACTTAGACCTATGGGGGAGA<br>GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 61 | BIIB-9-579_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGPWYSYYYMDVWGKGTTVTVSS |
| 62 | BIIB-9-579_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGGCCTTGGTACAGTTATTACTACATGGACGTATGGGGCAAG<br>GGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 63 | BIIB-9-581_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDPLYYREGYVFDYWGQGTLVTVSS |
| 64 | BIIB-9-581_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATCCTTTGTACTACAGAGAAGGATACGTTTTCGATTACTGG<br>GGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 65 | BIIB-9-582_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RAPTYFYSYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 66 | BIIB-9-582_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGCCCCTACATACTTCTACAGCTACGGAATGGACGTATGGGGC<br>CAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 67 | BIIB-9-585_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG<br>TYYYGLDFWFDPWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 68 | BIIB-9-585_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTG<br>ACTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGAAGTCGGAACATACTACTACGGCTTAGACTTCTGGTTTG<br>ACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 69 | BIIB-9-587_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGPPGYEYYMDVWGKGTTVTVSS |
| 70 | BIIB-9-587_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGACCGCCTGGATACGAGTACTACATGGACGTATGGGGCAA<br>GGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 71 | BIIB-9-590_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDQEWAYYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 72 | BIIB-9-590_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACCAGGAGTGGGCCTACTACGGCATGGACGTATGGGGCCA<br>GGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 73 | BIIB-9-592_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSN<br>YDSSGYALYYYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 74 | BIIB-9-592_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAACA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGACTCTAACTACGACAGCAGCGGATACGCCTTATACTACT<br>ATGGGATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 75 | BIIB-9-606_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RTKWSSSPYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 76 | BIIB-9-606_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAACTAAATGGTCATCAAGCCCATACGGAATGGACGTATGGGGC<br>CAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 77 | BIIB-9-608_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRL<br>ETSEAGMDVWGQGTTVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 78 | BIIB-9-608_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGACAGGTTGGAAACAAGCGAGGCAGGAATGGACGTATGG<br>GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 79 | BIIB-9-616_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGGSKYFFDLWGRGTLVTVSS |
| 80 | BIIB-9-616_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGCGGTTCTAAATACTTCTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACC<br>TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 81 | BIIB-9-621_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGSI<br>SGSRFDYWGQGTLVTVSS |
| 82 | BIIB-9-621_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGACGGATCTATATCCGGATCTAGATTCGACTACTGGGGAC<br>AGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 83 | BIIB-9-622_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDGATTVSYLSFDIWGQGTMVTVSS |
| 84 | BIIB-9-622_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATGGCGCTACCACAGTAAGCTATTTGTCATTCGACATATGG<br>GGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 85 | BIIB-9-627_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RADYDYWSGYGGLGMDVWGQGTTVTVSS |
| 86 | BIIB-9-627_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGCTGACTACGACTACTGGAGCGGATACGGAGGTCTCGGAATG<br>GACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 87 | BIIB-9-1335_VH 胺基酸序列 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGKGLEWVS<br>SISSGSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDV<br>GGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 88 | BIIB-9-1335_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GATATGCATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC<br>TCATCCATTAGTAGTGGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGA<br>AGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGG<br>GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 89 | BIIB-9-1336_VH 胺基酸序列 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGLEWVS<br>SISSGESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDV<br>GGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 90 | BIIB-9-1336_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGGAGCTAT<br>GATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC<br>TCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCAGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG<br>GGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 第 II 類抗體– VH 序列 | | |
| 91 | BIIB-9-408_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDPGAYDDWSGYDDYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 92 | BIIB-9-408_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATCCAGGAGCCTACGACGACTGGAGCGGATATGATGATTAT<br>GGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 93 | BIIB-9-416_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>REGPMLDYPTYSNWFDPWGQGTLVTVS |
| 94 | BIIB-9-416_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGAAGGTCCTATGCTAGACTACCCAACCTACAGCAACTGGTTC<br>GACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 95 | BIIB-9-629_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGVINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDPSQDYATGTGWFDPWGQGTLVTVSS |
| 96 | BIIB-9-629_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAGTCATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATCCCTCTCAAGACTACGCAACCGGAACCGGTTGGTTCGAT<br>CCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 97 | BIIB-9-885_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>REGPMLDYPTYSNWFDPWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 98 | BIIB-9-885_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGAAGGTCCTATGCTAGACTACCCAACCTACAGCAACTGGTTC<br>GACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 第 III 類抗體– VH 序列 | | |
| 99 | BIIB-9-607_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRG<br>YSYEDFDLWGRGTLVTVS |
| 100 | BIIB-9-607_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGATCGTGGATACAGCTACGAGGACTTCGACCTATGGGGGA<br>GAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 101 | BIIB-9-471_VH 胺基酸序列 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWI<br>GYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSG<br>VSGSGSDNWFDPWGQGTTVTVSS |
| 102 | BIIB-9-471_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTG<br>GTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGT<br>GGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGATCAGGAGTGAGCGGATCGGGATCTGATAATTGGTTCGATC<br>CATGGGGACAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 103 | BIIB-9-472_VH 胺基酸序列 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS<br>SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGG<br>RYSGSWSWNIWGQGTMVTVSS |
| 104 | BIIB-9-472_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>AGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGT<br>CTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGAGGTAGATACAGCGGCTCGTGGAGCTGGAACATATGGGG<br>TCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 105 | BIIB-9-439_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>REATESYYYMDVWGKGTTVTVSS |
| 106 | BIIB-9-439_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGAGGCTACAGAAAGCTACTACTACATGGACGTATGGGGCAA<br>GGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 107 | BIIB-9-446_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG<br>GIIPIFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLE<br>VGYYGYFDYWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 108 | BIIB-9-446_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCC<br>TCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTAT<br>GCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG<br>GGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAGCTACGCACAGAAGTTC<br>CAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGGTTGGAAGTGGGATATTATGGATACTTTGATTACTGGGGA<br>CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 109 | BIIB-9-568_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDLG<br>YAATYFDLWGRGTLVTVSS |
| 110 | BIIB-9-568_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGACTTGGGATACGCAGCTACCTACTTCGACCTATGGGGGA<br>GAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 111 | BIIB-9-615_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDSPSSSSYWSLDLWGRGTLVTVSS |
| 112 | BIIB-9-615_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACTCTCCTAGCAGCAGCTCGTACTGGAGTTTAGACCTATGG<br>GGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 113 | BIIB-9-628_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>REPIAYGATLDLWGRGTLVTVSS |
| 114 | BIIB-9-628_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGAGCCTATAGCCTACGGTGCTACCTTAGACCTATGGGGGAGA<br>GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 115 | BIIB-9-882_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGPTDSSGYLDMDVWGKGTTVTVSS |
| 116 | BIIB-9-882_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGACCCACTGACAGCAGCGGATACTTGGACATGGACGTATGG<br>GGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 117 | BIIB-9-884_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPR<br>HKVRGPNWFDPWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 118 | BIIB-9-884_VH胺基酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTG<br>ACTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGATCACCTAGGCACAAAGTGCGTGGCCCCAATTGGTTTGATC<br>CATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 119 | BIIB-9-886_VH胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDPAHSYLDAFDIWGQGTMVTVSS |
| 120 | BIIB-9-886_VH核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATCCCGCTCACTCCTACCTAGACGCCTTTGATATTTGGGGTC<br>AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 121 | BIIB-9-887_VH胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDAEAHWIPGMDVWGQGTTVTVSS |
| 122 | BIIB-9-887_VH核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATGCTGAAGCACACTGGATCCCCGGAATGGACGTATGGGGC<br>CAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 123 | BIIB-9-888_VH胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGPTDSSGYLDMDVWGKGTTVTVSS |
| 124 | BIIB-9-888_VH核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGACCCACTGACAGCAGCGGATACTTGGACATGGACGTATGG<br>GGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 125 | BIIB-9-889_VH胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVG<br>WYTEYFDLWGRGTLVTVSS |
| 126 | BIIB-9-889_VH核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGATGTAGGATGGTACACCGAATACTTCGACCTATGGGGGA<br>GAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 127 | BIIB-9-433_VH胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSRYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDAG<br>YSAELFDYWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 128 | BIIB-9-433_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTC<br>GCTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGACGCAGGATACAGCGCAGAGTTGTTCGACTACTGGGGAC<br>AGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 129 | BIIB-9-445_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWM<br>GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARD<br>VGQDYWFDLWGRGTLVTVSS |
| 130 | BIIB-9-445_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATGTAGGACAAGACTACTGGTTCGACCTATGGGGGAGAGGT<br>ACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 131 | BIIB-9-470_VH 胺基酸序列 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVA<br>NIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR<br>DAGIAWALDYWGQGTLVTVS |
| 132 | BIIB-9-470_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGG<br>TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTATT<br>GGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATGCTGGCATAGCCTGGGCCTTAGATTACTGGGGACAGGGT<br>ACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 133 | BIIB-9-625_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRG<br>WYTEVLDIWGQGTMVTVSS |
| 134 | BIIB-9-625_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACGCATGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGATCGTGGATGGTACACCGAAGTGTTAGACATATGGGGTC<br>AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 135 | BIIB-9-1264_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDGDSSVYAFDYWGQGTLVTVSS |
| 136 | BIIB-9-1264_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACGGAGACAGCAGCGTGTACGCCTTCGATTATTGGGGACAG<br>GGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 137 | BIIB-9-1265_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGR<br>HYYELFDYWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 138 | BIIB-9-1265_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGACACTACTACGAGTTGTTCGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 139 | BIIB-9-1266_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDHGWAIYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 140 | BIIB-9-1266_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGAGACCACGGATGGGCCATCTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 141 | BIIB-9-1267_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDHGWAIYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 142 | BIIB-9-1267_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGAGACCACGGATGGGCCATCTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 143 | BIIB-9-1268_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPPSWYVFDIWGQGTMVTVSS |
| 144 | BIIB-9-1268_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCCACCTAGTTGGTACGTATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 145 | BIIB-9-1269_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRGQYYHFDLWGRGTLVTVSS |
| 146 | BIIB-9-1269_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTGGACAATACTACCACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 147 | BIIB-9-1270_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGGYAFDIWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 148 | BIIB-9-1270_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACACGGGAGGATACGCCTTTGATATTTGGGGACAGGGTACA<br>TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 149 | BIIB-9-1271_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDTGGYAFDIWGQGTLVTVSS |
| 150 | BIIB-9-1271_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACACGGGAGGATACGCCTTTGATATTTGGGGACAGGGTACA<br>TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 151 | BIIB-9-1272_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDTGGYAFDIWGQGTLVTVSS |
| 152 | BIIB-9-1272_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACACGGGAGGATACGCCTTTGATATTTGGGGACAGGGTACA<br>TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 153 | BIIB-9-1273_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDTGGYAFDIWGQGTLVTVSS |
| 154 | BIIB-9-1273_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACACGGGAGGATACGCCTTTGATATTTGGGGACAGGGTACA<br>TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 155 | BIIB-9-1274_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDTGGYAFDIWGQGTLVTVSS |
| 156 | BIIB-9-1274_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACACGGGAGGATACGCCTTTGATATTTGGGGACAGGGTACA<br>TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 157 | BIIB-9-1275_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVG<br>RTYELFDIWGQGTMVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 158 | BIIB-9-1275_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGATGTAGGAAGAACCTACGAGCTATTCGACATATGGGGTC<br>AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 159 | BIIB-9-1276_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVG<br>RTYELFDIWGQGTMVTVSS |
| 160 | BIIB-9-1276_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGATGTAGGAAGAACCTACGAGCTATTCGACATATGGGGTC<br>AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 161 | BIIB-9-1277_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGGTGYYYGSGSRDGYHYYYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 162 | BIIB-9-1277_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGTGGAACTGGGTACTACTACGGAAGCGGAAGCAGAGACGG<br>CTACCACTATTACTACGGCATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGT<br>CACCGTCTCCTCA |
| 163 | BIIB-9-1278_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGPGELGYYLAFDIWGQGTMVTVSS |
| 164 | BIIB-9-1278_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGACCTGGAGAATTGGGATATTATTTAGCCTTCGATATCTGG<br>GGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 165 | BIIB-9-1279_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGPTDSSGYLDMDVWGKGTTVTVSS |
| 166 | BIIB-9-1279_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGACCCACTGACAGCAGCGGATACTTGGACATGGACGTATGG<br>GGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 167 | BIIB-9-1280_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGPWYSYYYMDVWGKGTTVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 168 | BIIB-9-1280_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGGCCTTGGTACAGTTATTACTACATGGACGTATGGGGCAAG<br>GGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 169 | BIIB-9-1281_VH 胺基酸序列 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG<br>EIDHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTTR<br>SKYYGMDVWGQGTMVTVSS |
| 170 | BIIB-9-1281_VH 核酸序列 | CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGCTGGTTTATTAAAGCCTTCAGAA<br>ACTTTAAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGGATCATTTTCTGGTTATTA<br>CTGGAGTTGGATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATTGGAGTGGATCGG<br>TGAGATAGACCATTCAGGCTCCACTAACTACAATCCAAGTTTAAAATC<br>CAGGGTTACTATCTCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAA<br>GCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAG<br>AACTACAAGATCCAAATACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGTAC<br>AATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 171 | BIIB-9-1282_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RVPTYRYSYLAFDIWGQGTMVTVSS |
| 172 | BIIB-9-1282_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGG<br>GGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 173 | BIIB-9-1283_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RVPTYRYSYLAFDIWGQGTMVTVSS |
| 174 | BIIB-9-1283_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGG<br>GGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 175 | BIIB-9-1284_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RVPTYRYSYLAFDIWGQGTMVTVSS |
| 176 | BIIB-9-1284_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCAGGATACACCTTCACCAGCTAC<br>TATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG<br>GGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTC<br>CAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGG<br>GGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 177 | BIIB-9-1285_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RVPTYRYSYLAFDIWGQGTMVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 178 | BIIB-9-1285_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 179 | BIIB-9-1286_VH 胺基酸序列 | KPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQGTMVTVSS |
| 180 | BIIB-9-1286_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 181 | BIIB-9-1287_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPRHKVRGPNWFDPWGQGTLVTVSS |
| 182 | BIIB-9-1287_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTAGGCACAAAGTGCGTGGCCCCAATTGGTTTGATCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 第 IV 類抗體– VH 序列 | | |
| 183 | BIIB-9-397_VH 胺基酸序列 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVWYVGGFDPWGQGTLVTVSS |
| 184 | BIIB-9-397_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGCTTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTGTGGTACGTCGGCGGTTTCGATCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 185 | BIIB-9-578_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMVTVSS |
| 186 | BIIB-9-578_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTATTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 187 | BIIB-9-631_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAENRGDYEAWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 188 | BIIB-9-631_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGCCGAGAACAGAGGAGACTACGAGGCATGGGGACAGGGTAC<br>ATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 189 | BIIB-9-612_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDAGYHWYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 190 | BIIB-9-612_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACGCAGGATACCACTGGTACGGAATGGACGTATGGGGCCA<br>GGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 第 I 類抗體– VL 序列 | | |
| 191 | BIIB-9-605_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADVFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 192 | BIIB-9-605_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAGACGTCTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 193 | BIIB-9-475_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDA<br>SNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQSSNFPLTFGGGTKV<br>EIK |
| 194 | BIIB-9-475_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTCCTCCAATTTCCCTCTCACT<br>TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 195 | BIIB-9-477_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIFGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDVNWPITFGGGTK<br>VEIK |
| 196 | BIIB-9-477_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TTTGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACGTCAATTGGCCTATCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 197 | BIIB-9-479_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKA<br>SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYRILSPTFGGGTKV<br>EIK |

| | | |
|---|---|---|
| 198 | BIIB-9-479_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGT<br>TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTACCGCATCCTCTCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 199 | BIIB-9-480_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL<br>LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARQPPW<br>TFGGGTKVEIK |
| 200 | BIIB-9-480_VL 核酸序列 | GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAG<br>AGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAA<br>TGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC<br>ACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGAC<br>AGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGC<br>AGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGGCACGA<br>CAGCCCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 201 | BIIB-9-558_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKA<br>SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQAGSYSFTFGGGTK<br>VEIK |
| 202 | BIIB-9-558_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTGGTAGCTGGT<br>TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGCCGGAAGCTACTCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 203 | BIIB-9-414_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDVFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 204 | BIIB-9-414_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAGACGTCTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 205 | BIIB-9-415_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYA<br>ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDAFPFTFGGGT<br>KVEIK |
| 206 | BIIB-9-415_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAGACGCCTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 207 | BIIB-9-425_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYG<br>ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDSHPYTFGGGT<br>KVEIK |
| 208 | BIIB-9-425_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCGACT<br>ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA<br>TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTG<br>GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC<br>CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTACGACAGTCACCCTTA<br>CACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 209 | BIIB-9-440_VL胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYALDPPTFGGGTKVEIK |
| 210 | BIIB-9-440_VL核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACGCCCTCGACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 211 | BIIB-9-452_VL胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANNFPFTFGGGTKVEIK |
| 212 | BIIB-9-452_VL核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCAATAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 213 | BIIB-9-460_VL胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHDNFPFTFGGGTKVEIK |
| 214 | BIIB-9-460_VL核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGACAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 215 | BIIB-9-461_VL胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHHHWPPTFGGGTKVEIK |
| 216 | BIIB-9-461_VL核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACCACCACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 217 | BIIB-9-465_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINSWLAWYQQKPGKAPKLLISDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYEIFPFTFGGGTKVEIK |
| 218 | BIIB-9-465_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAATAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCCGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTACGAAATCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 219 | BIB-4-564_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVAVPPTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 220 | BIIB-9-564_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG<br>AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCGTCGCCGTCCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 221 | BIIB-9-484_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYD<br>ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGT<br>KVEIK |
| 222 | BIIB-9-484_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACT<br>TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 223 | BIIB-9-469_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIFGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNNFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 224 | BIIB-9-469_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TTTGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCAATAATTTCCCTTTCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 225 | BIIB-9-566_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHDNWPPTFGGGT<br>KVEIK |
| 226 | BIIB-9-566_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGACAATTGGCCTCCTA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 227 | BIIB-9-567_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDA<br>SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYRIYSPTFGGGTK<br>VEIK |
| 228 | BIIB-9-567_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGT<br>TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTACAGAATCTACTCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 229 | BIIB-9-569_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDA<br>SNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQADDFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 230 | BIIB-9-569_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ACGATGCATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGGCCGATGACTTCCCTTTCACT<br>TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 231 | BIIB-9-588_VL胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQAYNWPFTFGGGTKVEIK |
| 232 | BIIB-9-588_VL核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCTACAATTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 233 | BIIB-9-611_VL胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDNIHPYTFGGGTKVEIK |
| 234 | BIIB-9-611_VL核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAATATCCACCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 235 | BIIB-9-619_VL胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFTFGGGTKVEIK |
| 236 | BIIB-9-619_VL核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 237 | BIIB-9-626_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDGSYPPLTFGGGTKVEIK |
| 238 | BIIB-9-626_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGACGGAAGTTACCCTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 239 | BIIB-9-883_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQADHFPFTFGGGTKVEIK |
| 240 | BIIB-9-883_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGGCCGATCACTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 241 | BIIB-9-419_VL胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVSTHPYTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 242 | BIIB-9-419_VL 核酸序列 | GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATTCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCAGTACCCACCCTTACAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 243 | BIIB-9-451_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPP<br>KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFPP<br>WTFGGGTKVEIK |
| 244 | BIIB-9-451_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG<br>AGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCT<br>CCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGC<br>CTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCC<br>TGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT<br>CAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTA<br>CTACTTCCCCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA<br>A |
| 245 | BIIB-9-473_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSFLPYTFGGGTK<br>VEIK |
| 246 | BIIB-9-473_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGAAGTTTCCTCCCTTACAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 247 | BIIB-9-565_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNLPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 248 | BIIB-9-565_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAATCTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 249 | BIIB-9-573_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSHSPPYTFGGGTK<br>VEIK |
| 250 | BIIB-9-573_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCT<br>TCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA<br>TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTG<br>GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC<br>CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTCCCACAGTCCCCCTTA<br>CACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 251 | BIIB-9-579_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFSFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 252 | BIIB-9-579_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG<br>AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGCATTCAGTTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 253 | BIIB-9-581_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDLFPFTFGGGTKVEIK |
| 254 | BIIB-9-581_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCGACCTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 255 | BIIB-9-582_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQADILPPTFGGGTKVEIK |
| 256 | BIIB-9-582_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGGCCGATATCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 257 | BIIB-9-585_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSYPITFGGGTKVEIK |
| 258 | BIIB-9-585_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATAGTTACCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 259 | BIIB-9-587_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADSFPFTFGGGTKVEIK |
| 260 | BIIB-9-587_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAGACAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 261 | BIIB-9-590_VL胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVDNFPLTFGGGTKVEIK |
| 262 | BIIB-9-590_VL核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCGACAATTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 263 | BIIB-9-592_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYDTPITFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 264 | BIIB-9-592_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG<br>AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAACCATACGACACTCCTATCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 265 | BIIB-9-606_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDA<br>SNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQSDLFPFTFGGGTKV<br>EIK |
| 266 | BIIB-9-606_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTCCGATCTCTTCCCTTTCACT<br>TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 267 | BIIB-9-608_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPP<br>KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFLYTP<br>TFGGGTKVEIK |
| 268 | BIIB-9-608_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG<br>AGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCT<br>CCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGC<br>CTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCC<br>TGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT<br>CAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTT<br>CCTCTACACTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 269 | BIIB-9-616_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQADNFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 270 | BIIB-9-616_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCGACAATTTCCCTTTCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 271 | BIIB-9-621_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPP<br>KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFYLPP<br>WTFGGGTKVEIK |
| 272 | BIIB-9-621_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG<br>AGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCT<br>CCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGC<br>CTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCC<br>TGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT<br>CAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTT<br>CTACCTCCCCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA<br>A |
| 273 | BIIB-9-622_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHSTWPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 274 | BIIB-9-622_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACTCCACCTGGCCTCCTA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 275 | BIIB-9-627_VL胺基酸序列 | DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARERPWTFGGGTKVEIK |
| 276 | BIIB-9-627_VL核酸序列 | GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGGCACGAGAACGCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 第II類抗體– VL序列 | | |
| 277 | BIIB-9-408_VL胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQAFVWPPITFGGGTKVEIK |
| 278 | BIIB-9-408_VL核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCTTCGTCTGGCCTCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 279 | BIIB-9-416_VL胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRVVWPPTFGGGTKVEIK |
| 280 | BIIB-9-416_VL核酸序列 | GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGAGTCGTCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 281 | BIIB-9-629_VL胺基酸序列 | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQLDSLPPTFGGGTKVEIK |
| 282 | BIIB-9-629_VL核酸序列 | GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGCTCGATTCCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 283 | BIIB-9-885_VL胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRVIWPPTFGGGTKVEIK |
| 284 | BIIB-9-885_VL核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGAGTCATCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 第III類抗體– VL序列 | | |
| 285 | BIIB-9-607_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQAGRYPLTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 286 | BIIB-9-607_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGT<br>TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGCCGGACGCTACCCTCTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 287 | BIIB-9-471_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDYNYPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 288 | BIIB-9-471_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACTACAATTACCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 289 | BIIB-9-472_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSDWPTFGGGTK<br>VEIK |
| 290 | BIIB-9-472_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGATCCGACTGGCCTACTTT<br>TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 291 | BIIB-9-439_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDS<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFTFGGGT<br>KVEIK |
| 292 | BIIB-9-439_VL 核酸序列 | GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATTCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGAGACAACTGGCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 293 | BIIB-9-446_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG<br>ASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGNSPLTFGGGT<br>KVEIK |
| 294 | BIIB-9-446_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCT<br>ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA<br>TCTATGGTGCATCCAGAAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTG<br>GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC<br>CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTACGGAAACAGTCCTCT<br>CACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 295 | BIIB-9-568_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDA<br>SNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDDYLTFGGGTKV<br>EIK |
| 296 | BIIB-9-568_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTACGATGACTACCTCACTTTT<br>GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 297 | BIIB-9-615_VL胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSCHWPWTFGGGTKVEIK |
| 298 | BIIB-9-615_VL核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTGTCACTGGCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 299 | BIIB-9-628_VL胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVVFPFTFGGGTKVEIK |
| 300 | BIIB-9-628_VL核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCGACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTACGTCGTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 301 | BIIB-9-882_VL胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHDNFPPTFGGGTKVEIK |
| 302 | BIIB-9-882_VL核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGACAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 303 | BIIB-9-884_VL胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHLLPPTFGGGTKVEIK |
| 304 | BIIB-9-884_VL核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTACCACCTCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 305 | BIIB-9-886_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEIK |
| 306 | BIIB-9-886_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 307 | BIIB-9-887_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 308 | BIIB-9-887_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 309 | BIIB-9-888_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQAFNWPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 310 | BIIB-9-888_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGGGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCTTCAACTGGCCTCCTA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 311 | BIIB-9-889_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQAFNWPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 312 | BIIB-9-889_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATTAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCTTCAACTGGCCTCCTA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 313 | BIIB-9-433_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSAYPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 314 | BIIB-9-433_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCAGTGCCTACCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 315 | BIIB-9-445_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDNFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 316 | BIIB-9-445_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATAGCGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACGACAATTTCCCTTTCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 317 | BIIB-9-470_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKA<br>SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHPHSWTFGGGTKVE<br>IK |
| 318 | BIIB-9-470_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGT<br>TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCATCCCCACTCTTGGACTTTTGG<br>CGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 319 | BIIB-9-625_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDTDPPTFGGGTK VEIK |
| 320 | BIIB-9-625_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATT TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCGACACCGACCCTCCTA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 321 | BIIB-9-1264_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDA SNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQVDDYPFTFGGGTK VEIK |
| 322 | BIIB-9-1264_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATT TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAA GTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA AGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGGTCGATGACTACCCTTTCACT TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 323 | BIIB-9-1265_VL胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPITFGGGTK VEIK |
| 324 | BIIB-9-1265_VL核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAAATAGTTTCCCTATCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 325 | BIIB-9-1266_VL胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDS SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRLNFPFTFGGGTK VEIK |
| 326 | BIIB-9-1266_VL核酸序列 | GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCCCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATGATTCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGACTCAATTTCCCTTTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 327 | BIIB-9-1267_VL胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPP KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYVFP FTFGGGTKVEIK |
| 328 | BIIB-9-1267_VL核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG AGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCT CCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGC CTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCC TGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCA CTACGTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 329 | BIIB-9-1268_VL胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQATVWPFTFGGGT KVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 330 | BIIB-9-1268_VL 核酸序列 | GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCACCGTCTGGCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 331 | BIIB-9-1269_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVAITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYA<br>ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGT<br>KVEIK |
| 332 | BIIB-9-1269_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCGCCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 333 | BIIB-9-1270_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSADFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 334 | BIIB-9-1270_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCGCCGATTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 335 | BIIB-9-1271_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGFSFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 336 | BIIB-9-1271_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT<br>GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGATTCAGTTTCCCTTTCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 337 | BIIB-9-1272_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 338 | BIIB-9-1272_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 339 | BIIB-9-1273_VL 胺基酸序列 | EIVLTQYPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSANFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 340 | BIIB-9-1273_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTATCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCGCCAATTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 341 | BIIB-9-1274_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGGGTKVEIK |
| 342 | BIIB-9-1274_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATTCCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 343 | BIIB-9-1275_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSLPITFGGGTKVEIK |
| 344 | BIIB-9-1275_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCGGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATTCCCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 345 | BIIB-9-1276_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPITFGGGTKVEIK |
| 346 | BIIB-9-1276_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAAATAGTTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 347 | BIIB-9-1277_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDLAVYYCQQSANWPPTFGGGTKVEIK |
| 348 | BIIB-9-1277_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATCTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCGCCAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 349 | BIIB-9-1278_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHANFPPTFGGGTKVEIK |
| 350 | BIIB-9-1278_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAATTTTCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 351 | BIIB-9-1279_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 352 | BIIB-9-1279_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 353 | BIIB-9-1280_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSLPITFGGGTK<br>VEIK |
| 354 | BIIB-9-1280_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG<br>AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGCATACAGTCTCCCTATCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 355 | BIIB-9-1281_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKA<br>SSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAISLPITFGGGTKV<br>EIK |
| 356 | BIIB-9-1281_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGT<br>TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAATCAGTCTCCCTATCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 357 | BIIB-9-1282_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHNHLPITFGGGTK<br>VEIK |
| 358 | BIIB-9-1282_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACAATCACCTCCCTATCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 359 | BIIB-9-1283_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 360 | BIIB-9-1283_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 361 | BIIB-9-1284_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHNHLPITFGGGTK<br>VEIK |
| 362 | BIIB-9-1284_VL 核酸序列 | GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACAATCACCTCCCTATCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 363 | BIIB-9-1285_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQASNFPPTFGGGTKVEIK |
| 364 | BIIB-9-1285_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCTCCAATTTCCCTCCTACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 365 | BIIB-9-1286_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFVTYYCQQASSFPPTFGGGTKVEIK |
| 366 | BIIB-9-1286_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGTAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 367 | BIIB-9-1287_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHLHPTFGGGTKVEIK |
| 368 | BIIB-9-1287_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTACCACCTCCACCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 第 IV 類抗體– VL 序列 | | |
| 369 | BIIB-9-397_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQSDDHPPTFGGGTKVEIK |
| 370 | BIIB-9-397_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTCCGATGACCACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 371 | BIIB-9-578_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFLPFTFGGGTKVEIK |
| 372 | BIIB-9-578_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 373 | BIIB-9-631_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRTSFPLTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 374 | BIIB-9-631_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGGTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGAGAACCAGTTTCCCTCTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 375 | BIIB-9-612_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSLFPLTFGGGTK<br>VEIK |
| 376 | BIIB-9-612_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCAGTCTCTTCCCTCTCACT<br>TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 第 V 類抗體– VH 序列 | | |
| 377 | BIIB-12-891_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWM<br>GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARA<br>SIYRGLGAFDIWGQGTMVTVSS |
| 378 | BIIB-12-891_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCTAGGGCATCTATATACCGAGGTCTCGGAGCCTTCGACATATGGGGT<br>CAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 379 | BIIB-12-892_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGLGRRTPTAFDIWGQGTMVTVSS |
| 380 | BIIB-12-892_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGACTAGGAAGAAGAACTCCAACCGCCTTTGATATTTGGGGT<br>CAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 381 | BIIB-12-893_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDPGRRQYSFYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 382 | BIIB-12-893_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATCCAGGAAGAAGGCAATACTCTTTCTACGGTATGGATGTC<br>TGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 383 | BIIB-12-895_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGGGYKSRGIDYWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 384 | BIIB-12-895_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGTGGAGGATACAAATCTAGAGGCATTGACTACTGGGGACA<br>GGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 385 | BIIB-12-896_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGLGQQRRGFDIWGQGTLVTVSS |
| 386 | BIIB-12-896_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGACTAGGACAGCAGCGGCGTGGCTTCGACATATGGGGTCA<br>GGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 387 | BIIB-12-897_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGR<br>TYYGGWFDPWGQGTLVTVSS |
| 388 | BIIB-12-897_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGAAGGGAGAACATACTACGGCGGTTGGTTCGATCCCTGGG<br>GACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 389 | BIIB-12-898_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGDRMLRAFDPWGQGTLVTVSS |
| 390 | BIIB-12-898_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGGGACAGGATGTTAAGAGCATTCGACCCATGGGGACAGGG<br>TACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 391 | BIIB-12-899_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGPRTSSPLYFDLWGRGTLVTVSS |
| 392 | BIIB-12-899_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGGCCTAGAACATCATCACCTCTATACTTCGACCTATGGGGG<br>AGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 393 | BIIB-12-900_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RSGGMYDRELGMDVWGQGTTVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 394 | BIIB-12-900_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTGGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGATCAGGCGGAATGTACGACCGAGAGCTCGGAATGGACGTATG<br>GGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 395 | BIIB-12-901_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQGLEWM<br>GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARS<br>RPRRPSPYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 396 | BIIB-12-901_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGTCATGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCTAGATCAAGACCAAGACGACCAAGCCCATACGGAATGGACGTATG<br>GGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 397 | BIIB-12-902_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGGPRRAYSWYFDYWGQGTLVTVSS |
| 398 | BIIB-12-902_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTGGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGTGGGCCTAGAAGGGCCTACAGCTGGTACTTTGACTACTGG<br>GGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 399 | BIIB-12-903_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDLGYTAGAFGYWGQGTLVTVSS |
| 400 | BIIB-12-903_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACCTGGGATACACCGCAGGGGCTTTTGGCTACTGGGGACAG<br>GGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 401 | BIIB-12-904_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RGSGRSGYHYWGQGTLVTVSS |
| 402 | BIIB-12-904_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGCTCTGGAAGATCCGGGTACCATTACTGGGGACAGGGTACA<br>TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 403 | BIIB-12-905_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KGGTYLDTWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 404 | BIIB-12-905_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAAGGGCGGAACATACTTAGACACTTGGGGACAGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA |
| 405 | BIIB-12-906_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KSSRHFDYWGRGTLVTVSS |
| 406 | BIIB-12-906_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAAGTCTAGTAGACATTTCGATTACTGGGGACGGGGTACATTGGTC ACCGTCTCCTCA |
| 407 | BIIB-12-907_VH 胺基酸序列 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGS IYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESGM SGAAYWGQGTLVTVSS |
| 408 | BIIB-12-907_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG ACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTT ACTACTGGGCTTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA TTGGGAGTATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCA AGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGAGTCTGGAATGAGCGGAGCGGCTTACTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 409 | BIIB-12-908_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KGPRGMDVWGQGTTVTVSS |
| 410 | BIIB-12-908_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAAGGGCCCCAGAGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGT CACCGTCTCCTCA |
| 411 | BIIB-12-909_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KGKHRRRSFDIWGQGTMVTVSS |
| 412 | BIIB-12-909_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCAAAGGGCAAGCACAGAAGGAGGTCATTCGACATATGGGGTCAGGG TACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 413 | BIIB-12-910_VH 胺基酸序列 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGP LQRQVRYFDLWGRGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 414 | BIIB-12-910_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTG<br>GTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGT<br>GGATTGGGTCAATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGGTCCCTTGCAAAGACAAGTGAGATACTTCGACCTATGGG<br>GGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 415 | BIIB-12-911_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RGRGMDVWGQGTTVTVSS |
| 416 | BIIB-12-911_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGCAGGGGAATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCAC<br>CGTCTCCTCA |
| 417 | BIIB-12-912_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KSGGRYGYDIWGQGTMVTVSS |
| 418 | BIIB-12-912_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAAGTCCGGTGGAAGATACGGGTACGACATATGGGGTCAGGGTAC<br>AATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 419 | BIIB-12-913_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM<br>GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA<br>RGGVSRFWGQGTLVTVSS |
| 420 | BIIB-12-913_VH 核酸序列 | CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATG<br>GTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTAC<br>ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGTGGCGTGAGTAGATTCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACC<br>GTCTCCTCA |
| 421 | BIB-12-914_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RAPRYRGTMDVWGQGTTVTVSS |
| 422 | BIIB-12-914_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGCCCCTAGATACCGAGGTACCATGGATGTGTGGGGCCAGGGA<br>ACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 423 | BIIB-12-915_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSRYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGG<br>GYANPWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 424 | BIIB-12-915_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTCGCTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTTGGAGGAGGATACGCCAACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 425 | BIIB-12-916_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRQKATRRVDVWGQGTVVTVSS |
| 426 | BIIB-12-916_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTAGACAAAAGGCAACAAGGAGGGTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAGTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 427 | BIIB-12-917_VH 胺基酸序列 | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGRFRPRGRFDYWGQGTLVTVSS |
| 428 | BIIB-12-917_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCACCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACGGCGATGTACTACTGCGCCAGAGGCAGATTCAGACCTAGAGGCAGATTCGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 429 | BIIB-12-918_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGGRSFDIWGQGTMVTVSS |
| 430 | BIIB-12-918_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAAGAGCTTGGGAGGTAGATCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 431 | BIIB-12-919_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGVINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGANIAVGRRYADYWGQGTLVTVSS |
| 432 | BIIB-12-919_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGTCATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCTAACATAGCAGTCGGCAGACGCTACGCAGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 433 | BIIB-12-920_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISPYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGHTTMFWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 434 | BIIB-12-920_VH 核酸序列 | CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCCCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGTCTGGACACACAACCATGTTCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 435 | BIIB-12-921_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGDRGTRAFDPWGQGTLVTVSS |
| 436 | BIIB-12-921_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGTAGGAGACAGAGGTACCCGTGCATTCGACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 437 | BIIB-12-922_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGRIAGMWGQGTTVTVSS |
| 438 | BIIB-12-922_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAAGAGGACGCATAGCAGGCATGTGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 439 | BIIB-12-923_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYLQRAFDIWGQGTMVTVSS |
| 440 | BIIB-12-923_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCCGGATATCTACAGAGAGCCTTCGATATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 441 | BIIB-12-924_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGKSSERGLNPWGQGTLVTVSS |
| 442 | BIIB-12-924_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAAGGGCAAGAGCTCGGAACGAGGTCTCAACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 443 | BIIB-12-926_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGRMARGASPDYWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 444 | BIIB-12-926_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACGGCAGAATGGCAAGAGGTGCTAGCCCAGATTACTGGGG<br>ACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 445 | BIIB-12-927_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQGLEWM<br>GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARD<br>SGRKRYYYMDVWGKGTTVTVSS |
| 446 | BIIB-12-927_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGTCATGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGACTCAGGAAGGAAAAGATACTACTACATGGACGTATGGGG<br>CAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 447 | BIIB-12-928_VH 胺基酸序列 | QVQLVEFGVGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KGGTYLDTWGQGTLVTVSS |
| 448 | BIIB-12-928_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTTTGGGGTAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG<br>TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATG<br>GCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGG<br>CAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGA<br>AGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CCAAGGGCGGAACATACTTAGACACTTGGGGACAGGGTACATTGGTCA<br>CCGTCTCCTCA ( |
| 449 | BIIB-12-929_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RDQGYSRSFDIWGQGTMVTVSS |
| 450 | BIIB-12-929_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGGGACCAGGGATACTCAAGGTCATTCGACATATGGGGTCAGGGT<br>ACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 451 | BIIB-12-930_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RVRQKATLLFQHWGQGTLVTVSS |
| 452 | BIIB-12-930_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGGGTCAGACAAAAGGCAACATTGTTGTTCCAACACTGGGGACAG<br>GGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 453 | BIIB-12-931_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQGLEWM<br>GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARD<br>PVQEYGPYYYYMDVWGKGTTVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 454 | BIIB-12-931_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGTCATGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATCCGGTGCAGGAGTACGGCCCCTACTACTACTACATGGAC<br>GTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 455 | BIIB-12-932_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RLGYRGASAFDIWGQGTMVTVSS |
| 456 | BIIB-12-932_VH 胺基酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGATTGGGATACAGAGGGGCCTCAGCTTTCGACATATGGGGTCAG<br>GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 457 | BIIB-12-933_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RLPRFTGTAYWGQGTLVTVSS |
| 458 | BIIB-12-933_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGACTTCCTAGATTCACTGGTACCGCTTACTGGGGACAGGGTACA<br>TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 459 | BIIB-12-934_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RESGGHSYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 460 | BIIB-12-934_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGAGTCTGGAGGTCACAGCTACGGAATGGACGTATGGGGCCA<br>GGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 461 | BIIB-12-935_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RELEYGHYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 462 | BIIB-12-935_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGAGTTGGAATATGGGCATTACGGAATGGACGTATGGGGCCA<br>GGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 463 | BIIB-12-936_VH 胺基酸序列 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS<br>AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKD<br>GGWYEAYGMDVWGQGTTVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 464 | BIIB-12-936_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG<br>TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATG<br>CCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT<br>CAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA<br>AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CCAAGGACGGTGGATGGTACGAGGCATACGGAATGGACGTATGGGGC<br>CAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 465 | BIIB-12-937_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RPTRMLRSYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 466 | BIIB-12-937_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGACCTACTAGGATGTTAAGGAGCTACGGAATGGACGTATGGGGC<br>CAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 467 | BIIB-12-1288_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGGANDYGSSSRWWYFDLWGRGTLVTVSS |
| 468 | BIIB-12-1288_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGAGGTGCTAACGACTACGGCAGCAGCAGCCGATGGTGGTA<br>CTTCGACTTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 469 | BIIB-12-1289_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGPPRTYATGSHNWFDPWGQGTLVTVSS |
| 470 | BIIB-12-1289_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTGGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGACCGCCTAGAACCTACGCAACCGGAAGCCACAATTGGTTC<br>GACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 471 | BIIB-12-1290_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>REGGRYVRGMDVWGQGTTVTVSS |
| 472 | BIIB-12-1290_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTGGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGAGGGAGGAAGATACGTGAGAGGAATGGACGTATGGGGCCA<br>GGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 473 | BIIB-12-1291_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RSRRMWVGYFDLWGRGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 474 | BIIB-12-1291_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCTAGATCAAGAAGGATGTGGGTAGGCTACTTCGACCTATGGGGGAGA<br>GGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 475 | BIIB-12-1292_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWM<br>GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARD<br>PGRRQSSGFDYWGQGTLVTVSS |
| 476 | BIIB-12-1292_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGATCCAGGAAGAAGGCAAAGTTCTGGATTCGATTACTGGGGA<br>CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 477 | BIIB-12-1293_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGSGGKHRGLDVWGQGTMVTVSS |
| 478 | BIIB-12-1293_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGCTCTGGAGGCAAACACAGAGGTCTAGACGTATGGGGTCA<br>GGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 479 | BIIB-12-1294_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGTRSSRDMDVWGQGTTVTVSS |
| 480 | BIIB-12-1294_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGCACTAGATCCAGCAGAGACATGGATGTGTGGGGCCAGGG<br>AACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 481 | BIIB-12-1295_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RVGGATTGKIGYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 482 | BIIB-12-1295_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGTTGGAGGAGCCACCACAGGGAAAATCGGATACGGAATGGA<br>CGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 483 | BIIB-12-1296_VH 胺基酸序列 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVS<br>AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKG<br>PPHYYYLWYFDLWGRGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 484 | BIIB-12-1296_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG<br>TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCACCTATG<br>CCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT<br>CAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA<br>AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CCAAGGGCCCTCCTCACTACTACTATCTCTGGTACTTCGACCTATGGGG<br>GAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 485 | BIIB-12-1297_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RSGGQTHRRSMDVWGQGTTVTVSS |
| 486 | BIIB-12-1297_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGATCAGGCGGACAAACACACAGGAGGTCAATGGACGTATGGGG<br>CCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 487 | BIIB-12-1298_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KGGSDRRVGSWGQGTLVTVSS |
| 488 | BIIB-12-1298_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAAGGGAGGTTCTGACCGCAGAGTGGGCAGTTGGGGACAGGGTAC<br>ATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 489 | BIIB-12-1299_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RGGSRRAYVYWGQGTLVTVSS |
| 490 | BIIB-12-1299_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGCGGTTCTAGAAGGGCCTACGTTTATTGGGGACAGGGTACA<br>TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 491 | BIIB-12-1300_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RGSKYLHAWGQGTLVTVSS |
| 492 | BIIB-12-1300_VH 核酸序列 | AGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT<br>CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGG<br>CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC<br>AGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAA<br>GGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT<br>GCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CCAGAGGTTCTAAATACCTCCACGCATGGGGACAGGGTACATTGGTCA<br>CCGTCTCCTCA |
| 493 | BIIB-12-1301_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RTGNYGRGMPYWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 494 | BIIB-12-1301_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAGAACTGGAAACTACGGAAGGGGAATGCCATACTGGGGACAGGG TACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 495 | BIIB-12-1302_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWM GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA RARSDWRAFDIWGQGTMVTVSS |
| 496 | BIIB-12-1302_VH 核酸序列 | CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAACTATG GTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCC AGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACTGC GCAAGGGCTAGAAGTGACTGGAGAGCCTTCGATATATGGGGTCAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 497 | BIIB-12-1303_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGPTSRLFQHWGQGTLVTVS |
| 498 | BIIB-12-1303_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAGAGGACCCACTAGTAGGTTATTCCAACACTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 499 | BIIB-12-1304_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KGPGSRRFDIWGQGTMVTVSS |
| 500 | BIIB-12-1304_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAAGGGGCCTGGAAGTAGGAGGTTCGACATATGGGGTCAGGGTAC AATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 501 | BIIB-12-1305_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KLGGRWSSDFQHWGQGTLVTVSS |
| 502 | BIIB-12-1305_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAAGCTAGGCGGAAGATGGAGTTCTGACTTCCAACACTGGGGACAG GGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 503 | BIIB-12-1306_VH 胺基酸序列 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGA GGSAPWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 504 | BIIB-12-1306_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAG ACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTG GTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGT GGATTGGGTCAATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC TCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCT CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT GCGCCAGAGGTGCCGGAGGATCTGCCCCATGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA |
| 505 | BIIB-12-1307_VH 胺基酸序列 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGS IYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGPLP RSRGLAFDIWGQGTMVTVSS |
| 506 | BIIB-12-1307_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG ACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTT ACTACTGGGCTTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA TTGGGAGTATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCA AGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGGTCCCTTGCCAAGATCTAGAGGCTTAGCCTTCGATATCTGGG GTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 507 | BIIB-12-1308_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSRAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGPRALGTAFDIWGQGTMVTVSS |
| 508 | BIIB-12-1308_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTATCCAGAGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAGAGGACCAAGAGCATTGGGAACCGCATTCGACATATGGGGTCA GGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 509 | BIIB-12-1309_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGRYTSRYFQHWGQGTLVTVSS |
| 510 | BIIB-12-1309_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAGAGGCAGATACACAAGCAGATACTTCCAACACTGGGGACAGGG TACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 511 | BIIB-12-1310_VH 胺基酸序列 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLG GYGSSQRYFDLWGRGTLVTVSS |
| 512 | BIIB-12-1310_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT AGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGT CTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAGATTGGGCGGATACGGAAGCTCGCAGCGATACTTCGACCTATGG GGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 513 | BIIB-12-1311_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KGRHYWAVWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 514 | BIIB-12-1311_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAAGGGCAGACACTACTGGGCCGTCTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCA |
| 515 | BIIB-12-1312_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KGMGHWIDYWGQGTLVTVSS |
| 516 | BIIB-12-1312_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAAGGGAATGGGACACTGGATTGACTACTGGGGACAGGGTACATTG<br>GTCACCGTCTCCTCA |
| 517 | BIIB-12-1313_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KGTGWWRYWGQGTLVTVSS |
| 518 | BIIB-12-1313_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAAGGGAACCGGCTGGTGGCGATACTGGGGACAGGGTACATTGGTC<br>ACCGTCTCCTCA |
| 519 | BIIB-12-1314_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KGTRWAGNWGQGTLVTVSS |
| 520 | BIIB-12-1314_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAAGGGAACTAGATGGGCAGGGAATTGGGGACAGGGTACATTGGT<br>CACCGTCTCCTCA |
| 521 | BIIB-12-1315_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGRPSSKRVTYFDYWGQGTLVTVSS |
| 522 | BIIB-12-1315_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGAAGGCCTAGCAGCAAAAGGGTTACATACTTCGACTACTGG<br>GGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 523 | BIIB-12-1316_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KSGQYRAFDIWGQGTMVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 524 | BIIB-12-1316_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAAGTCTGGACAGTATAGAGCCTTTGATATTTGGGGTCAGGGTACA ATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 525 | BIIB-12-1317_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGVGGHDTRWGQGTLVTVSS |
| 526 | BIIB-12-1317_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAGAGGCGTAGGAGGACACGACACGAGATGGGGACAGGGTACATT GGTCACCGTCTCCTCA |
| 527 | BIIB-12-1318_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RKGDYRSGSYSGRAFGIWGQGTMVTVSS |
| 528 | BIIB-12-1318_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAGAAAGGGAGACTACAGGAGCGGAAGCTACTCCGGAAGAGCCTT CGGTATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 529 | BIIB-12-1319_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RTGYHRSVYYWGQGTLVTVSS |
| 530 | BIIB-12-1319_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAGAACTGGATACCACAGAAGTGTATACTATTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 531 | BIIB-12-1322_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARS RQRHRGDWYFDLWGRGTLVTVSS |
| 532 | BIIB-12-1322_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT ATATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCTAGATCAAGACAAAGACACAGAGGTGATTGGTACTTCGATTTATGG GGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 533 | BIIB-12-1323_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG RRFPRGLDYWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 534 | BIIB-12-1323_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGCAGAAGATTCCCTAGAGGCTTAGATTACTGGGGACAGGGT<br>ACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 535 | BIIB-12-1324_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RLPRYSKRGLDVWGQGTMVTVSS |
| 536 | BIIB-12-1324_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGACTTCCTAGATACAGCAAAAGAGGTCTAGACGTATGGGGTCAG<br>GGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 537 | BIIB-12-1325_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RGGRYMLDPWGQGTLVTVSS |
| 538 | BIIB-12-1325_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGAGGTAGATATATGTTAGACCCATGGGGACAGGGTACATTG<br>GTCACCGTCTCCTCA |
| 539 | BIIB-12-1326_VH 胺基酸序列 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS<br>TISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKG<br>PLYRRYGYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 540 | BIIB-12-1326_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG<br>TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATG<br>CCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT<br>CAACCATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA<br>AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CCAAGGGGCCGTTGTACCGCAGATACGGCTACGGTATGGACGTTTGGG<br>GCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 541 | BIIB-12-1327_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KLGLARGGGYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 542 | BIIB-12-1327_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAAGTTAGGATTGGCAAGAGGAGGTGGATACGGAATGGACGTATG<br>GGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 543 | BIIB-12-1328_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG<br>SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPA<br>YYSGHDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 544 | BIIB-12-1328_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGATCCCGCTTACTACTCAGGTCACGACTATTACTATTATGG<br>AATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 545 | BIIB-12-1329_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>RGGAGSRYFQHWGQGTLVTVSS |
| 546 | BIIB-12-1329_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGAGGAGGTGCTGGATCAAGGTACTTCCAACACTGGGGACAGGGT<br>ACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 547 | BIIB-12-1330_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KGGSARWINIWGQGTTVTVSS |
| 548 | BIIB-12-1330_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAAGGGAGGTTCTGCAAGATGGATCAACATATGGGGTCAGGGAAC<br>AACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 549 | BIIB-12-1331_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV<br>AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KVPHHRGHDYWGQGTLVTVSS |
| 550 | BIIB-12-1331_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG<br>GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT<br>GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG<br>GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG<br>AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT<br>CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAAGGTACCTCACCACAGAGGTCACGATTACTGGGGACAGGGTACA<br>TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 551 | BIIB-12-1332 VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQGLEWM<br>GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARL<br>GRKSRVFDIWGQGTMVTVSS |
| 552 | BIIB-12-1332_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC<br>TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT<br>ATATGTCATGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC<br>ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC<br>GCCAGATTGGGAAGGAAATCAAGGGTATTCGACATATGGGGTCAGGGT<br>ACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 553 | BIIB-12-1333_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEW<br>MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA<br>RVSRRDYPLAFDIWGQGTMVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 554 | BIIB-12-1333_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT ATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCC AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCTAGAGTATCTAGAAGGGACTACCCATTAGCCTTCGATATCTGGGGT CAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 555 | BIIB-12-1334_VH 胺基酸序列 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RVPRKQTGHVDYWGQGTLVTVSS |
| 556 | BIIB-12-1334_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAGAGTCCCTAGAAAGCAAACTGGTCACGTGGACTACTGGGGACAG GGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 第 VI 類抗體– VH 序列 | | |
| 557 | BIIB-12-894_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGA HSSMAGLDVWGQGTMVTVSS |
| 558 | BIIB-12-894_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT GCGCCAGAGAAGGAGCTCACAGCAGCATGGCAGGGCTAGACGTATGG GGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 559 | BIIB-12-925_VH 胺基酸序列 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKG PRYYWYSWYFDLWGRGTLVTVSS |
| 560 | BIIB-12-925_VH 核酸序列 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATG CCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT CAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAAGGGCCCCAGATACTACTGGTACAGCTGGTACTTCGACCTATGGG GGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 561 | BIIB-12-1320_VH 胺基酸序列 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIG SIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSG LLVREHYYYYMDVWGKGTTVTVS |
| 562 | BIIB-12-1320_VH 核酸序列 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT GCGCCAGAGGCTCTGGATTGCTAGTCCGAGAGCACTACTACTACTACA TGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA |
| 563 | BIIB-12-1321_VH 胺基酸序列 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPD TSSATDWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 564 | BIIB-12-1321_VH 核酸序列 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCC TCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTAT GCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTC CAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC GCCAGAACTCCTGACACAAGCTCTGCTACCGATTGGGGACAGGGTACA TTGGTCACCGTCTCCTCA |
| 第 V 類抗體– VL 序列 | | |
| 565 | BIIB-12-891_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPP KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFNPP FTFGGGTKVEIK |
| 566 | BIIB-12-891_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG AGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCT CCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGC CTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCC TGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTA CTTCAACCCCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA A |
| 567 | BIIB-12-892_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRLNLPLTFGGGTK VEIK |
| 568 | BIIB-12-892_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATTT ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA GTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGACTCAACCTCCCTCTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 569 | BIIB-12-893_VL 胺基酸序列 | DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAAAFPFTFGGGTK VEIK |
| 570 | BIIB-12-893_VL 核酸序列 | GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAGCCGCCTTCCCTTTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 571 | BIIB-12-895_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTK VEI |
| 572 | BIIB-12-895_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 573 | BIIB-12-896_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGGGTK VEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 574 | BIIB-12-896_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATTCCTTCCCTTTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 575 | BIIB-12-897_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDGNYPYTFGGG TKVEIK |
| 576 | BIIB-12-897_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCT ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGACGGAAACTACCCTT ACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 577 | BIIB-12-898_VL 胺基酸序列 | DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQAISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDA SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQVNRFPFTFGGGTK VEIK |
| 578 | BIIB-12-898_VL 核酸序列 | GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGCTATTAGTAGCTGGT TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGTCAATCGCTTCCCTTTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 579 | BIIB-12-899_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPP KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYTLP PTFGGGTKVEIK |
| 580 | BIIB-12-899_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG AGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCT CCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGC CTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCC TGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTC CTACACCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA A |
| 581 | BIIB-12-900_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKA SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYRSYPTFGGGTKV EIK |
| 582 | BIIB-12-900_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGT TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTACCGAAGCTACCCTACTTT TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 583 | BIIB-12-901_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSANFPFTFGGGTK VEIK |
| 584 | BIIB-12-901_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCGCCAATTTCCCTTTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 585 | BIIB-12-902_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSFSTPFTFGGGTKVEIK |
| 586 | BIIB-12-902_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTTCTCCACTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 587 | BIIB-12-903_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRANWPPTFGGGTKVEIK |
| 588 | BIIB-12-903_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGAGCCAACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 589 | BIIB-12-904_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQAFNWPPTFGGGTKVEIK |
| 590 | BIIB-12-904_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCTTCAACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 591 | BIIB-12-905_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGRFPPTFGGGTKVEIK |
| 592 | BIIB-12-905_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGGAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTACGGACGCTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 593 | BIIB-12-906_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSDWPPTFGGGTKVEIK |
| 594 | BIIB-12-906_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTCCGACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 595 | BIIB-12-907_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRLGLPPTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 596 | BIIB-12-907_VL 核酸序列 | GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAG<br>AGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAA<br>TGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC<br>ACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGAC<br>AGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGC<br>AGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGAGACTC<br>GGCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 597 | BIIB-12-908_VL 胺基酸序列 | DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGSSLPITFGGGTKV<br>EIK |
| 598 | BIIB-12-908_VL 核酸序列 | GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGATCCAGTCTCCCTATCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 599 | BIIB-12-909_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLSDWPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 600 | BIIB-12-909_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCAGTGACTGGCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 601 | BIIB-12-910_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLSHTPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 602 | BIIB-12-910_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG<br>AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAACTATCCCACACTCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 603 | BIIB-12-911_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNFPITFGGGTK<br>VEIK |
| 604 | BIIB-12-911_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGAAGTAACTTCCCTATCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 605 | BIIB-12-912_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFHNFPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 606 | BIIB-12-912_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTTCCACAATTTCCCTCCTA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA |

| | | |
|---|---|---|
| 607 | BIIB-12-913_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYAPYPPLTFGGGTKVEIK |
| 608 | BIIB-12-913_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACGCCCCCTACCCTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 609 | BIB-12-914_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYNTPLTFGGGTKVEIK |
| 610 | BIIB-12-914_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGATACAACACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 611 | BIIB-12-915_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLASNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARQRPWTFGGGTKVEIK |
| 612 | BIIB-12-915_VL 核酸序列 | GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGCTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGGCAAGACAGCGCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 613 | BIIB-12-916_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAITPFTFGGGTKVEIK |
| 614 | BIIB-12-916_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAACTAGCCATCACTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 615 | BIIB-12-917_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQLFNHPPTFGGGTKVEIK |
| 616 | BIIB-12-917_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCTTCAATCACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 617 | BIIB-12-918_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIFSLPITFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 618 | BIIB-12-918_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGATATT TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAATATTCAGTCTCCCTATCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 619 | BIIB-12-919_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKA SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQVSSYPTFGGGTKV EIK |
| 620 | BIIB-12-919_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGT TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGTCAGCAGTTACCCTACTTT TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 621 | BIIB-12-920_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSA STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANAYPPTFGGGTK VEI |
| 622 | BIIB-12-920_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATAGCGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCAATGCCTACCCTCCTA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 623 | BIIB-12-921_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNVFPLTFGGGT KVEIK |
| 624 | BIIB-12-921_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGGTGGT TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAGGGAAATGTCTTCCCTCTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 625 | BIIB-12-922_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPIT FGGGTKVEIK |
| 626 | BIIB-12-922_VL 核酸序列 | GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAG AGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAA TGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC ACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGAC AGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGC AGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGGCACTA CAGACTCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 627 | BIIB-12-923_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKA SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQFKSLSFTFGGGTK VEIK |
| 628 | BIIB-12-923_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGT TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTTCAAAAGTCTCTCTTTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 629 | BIIB-12-924_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPLTFGGGTKVEIK |
| 630 | BIIB-12-924_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAAATTCCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 631 | BIIB-12-926_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHSFWPPTFGGGTKVEIK |
| 632 | BIIB-12-926_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACTCCTTCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 633 | BIIB-12-927_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFNLWPFTFGGGTKVEIK |
| 634 | BIIB-12-927_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTTCAATCTCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 635 | BIIB-12-928_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVRFPLTFGGGTKVEIK |
| 636 | BIIB-12-928_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGGAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTACGTACGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 637 | BIIB-12-929_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFSLPFTFGGGTKVEIK |
| 638 | BIIB-12-929_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTTCAGTCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 639 | BIIB-12-930_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFLSPFTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 640 | BIIB-12-930_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG AGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATTCAGCT CCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGC CTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCC TGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTA CTTCCTCTCCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 641 | BIIB-12-931_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQAAYWPWTFGGGT KVEIK |
| 642 | BIIB-12-931_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCGCCTACTGGCCTTGGA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 643 | BIIB-12-932_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSAPTFGGGTKV EIK |
| 644 | BIIB-12-932_VL 胺基酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATT TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCCACAGTGCCCCTACTTT TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 645 | BIIB-12-933_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSRSPITFGGGTK VEIK |
| 646 | BIIB-12-933_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCT ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTACTCCCGCTCCCCTAT CACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 647 | BIIB-12-934_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFNDHPITFGGGTK VEI |
| 648 | BIIB-12-934_VL 核酸序列 | GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTTCAATGACCACCCTATCA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 649 | BIIB-12-935_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSPITFGGGTKV EIK |
| 650 | BIIB-12-935_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCT TCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTACTCCAGTTCCCCTAT CACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 651 | BIIB-12-936_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSHNLPPTFGGGTKVEIK |
| 652 | BIIB-12-936_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCCACAATCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 653 | BIIB-12-937_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQERQTPLTFGGGTKVEIK |
| 654 | BIIB-12-937_VL 核酸序列 | GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGGAAAGACAAACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 655 | BIIB-12-1288_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSFNTPFTFGGGTKVEIK |
| 656 | BIIB-12-1288_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTTCAACACTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 657 | BIIB-12-1289_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYASPFTFGGGTKVEIK |
| 658 | BIIB-12-1289_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTACGCCTCCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 659 | BIIB-12-1290_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGFSFPFTFGGGTKVEIK |
| 660 | BIIB-12-1290_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGATTCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 661 | BIIB-12-1291_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRLNLPLTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 662 | BIIB-12-1291_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGACTCAATCTCCCTCTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA |
| 663 | BIIB-12-1292_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDS<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRLNFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 664 | BIIB-12-1292_VL 核酸序列 | GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATTCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGACTCAATTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 665 | BIIB-12-1293_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANIFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 666 | BIIB-12-1293_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATATCTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 667 | BIIB-12-1294_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKA<br>SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQVNTFPFTFGGGTK<br>VEIK |
| 668 | BIIB-12-1294_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGT<br>TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGTCAATACCTTCCCTTTCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 669 | BIIB-12-1295_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAISLPITFGGGTKV<br>EIK |
| 670 | BIIB-12-1295_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAATCAGTCTCCCTATCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 671 | BIIB-12-1296_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG<br>ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPLTFGGGT<br>KVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 672 | BIIB-12-1296_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCT<br>ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA<br>TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTG<br>GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC<br>CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTACGCCGACAGTCCTCT<br>CACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 673 | BIIB-12-1297_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGNNWPPTFGGGT<br>KVEIK |
| 674 | BIIB-12-1297_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGGCAACAATTGGCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 675 | BIIB-12-1298_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNSLPITFGGGTKV<br>EIK |
| 676 | BIIB-12-1298_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGACAAATAGTCTCCCTATCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 677 | BIIB-12-1299_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQLNNFPITFGGGTK<br>VEIK |
| 678 | BIIB-12-1299_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCAATAATTTCCCTATCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 679 | BIIB-12-1300_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 680 | BIIB-12-1300_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 681 | BIIB-12-1301_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSSWPPTFGGGTK<br>VEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 682 | BIIB-12-1301_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCAGTTCCTGGCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 683 | BIIB-12-1302_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVNNLPLTFGGGTK<br>VEIK |
| 684 | BIIB-12-1302_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCAATAATCTCCCTCTCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 685 | BIIB-12-1303_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSLPITFGGGTK<br>VEIK |
| 686 | BIIB-12-1303_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG<br>AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGCATACAGTCTCCCTATCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 687 | BIIB-12-1304_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANVLPLTFGGGTK<br>VEIK |
| 688 | BIIB-12-1304_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCAATGTCCTTCCTCTCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 689 | BIIB-12-1305_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSANWPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 690 | BIIB-12-1305_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCGCCAATTGGCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 691 | BIIB-12-1306_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPP<br>KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSVNTP<br>LTFGGGTKVEIK |
| 692 | BIIB-12-1306_VL 核酸序列 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG<br>AGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCT<br>CCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGC<br>CTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCC<br>TGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT<br>CAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTC<br>CGTCAACACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA<br>A |

| | | |
|---|---|---|
| 693 | BIIB-12-1307_VL 胺基酸序列 | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSFLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPLTFGGGTKV EIK |
| 694 | BIIB-12-1307_VL 核酸序列 | GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTTTT TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAACATACAGTACTCCTCTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 695 | BIIB-12-1308_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAGSFPPTFGGGT KVEIK |
| 696 | BIIB-12-1308_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCGACT ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGCCGGAAGTTTCCCTCC TACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 697 | BIIB-12-1309_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSLPITFGGGTK VEIK |
| 698 | BIIB-12-1309_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATTCCCTCCCTATCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 699 | BIIB-12-1310_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCEQASNWPPTFGGGTK VEIK |
| 700 | BIIB-12-1310_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACT TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGAACAGGCCAGTAATTGGCCTCCTAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 701 | BIIB-12-1311_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQASNLPPTFGGGTK VEIK |
| 702 | BIIB-12-1311_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCTCCAATCTCCCTCCTAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA |
| 703 | BIIB-12-1312_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTK VEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 704 | BIIB-12-1312_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 705 | BIIB-12-1313_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHNHLPITFGGGTK<br>VEIK |
| 706 | BIIB-12-1313_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACAATCACCTCCCTATCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 707 | BIIB-12-1314_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFFPITFGGGTK<br>VEIK |
| 708 | BIIB-12-1314_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATTTCTTCCCTATCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 709 | BIIB-12-1315_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVFNWPPWTFGGG<br>TKVEIK |
| 710 | BIIB-12-1315_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCTTCAATTGGCCTCCTT<br>GGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 711 | BIIB-12-1316_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQINNFPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 712 | BIIB-12-1316_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGATAAATAACTTCCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 713 | BIIB-12-1317_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRHSLPPTFGGGTK<br>VEIK |
| 714 | BIIB-12-1317_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGT<br>TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGAGACACAGTCTCCCTCCTAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 715 | BIIB-12-1318_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLNNWPPTFGGGTKVEIK |
| 716 | BIIB-12-1318_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCAACAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 717 | BIIB-12-1319_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQASNFPPTFGGGTKVEI |
| 718 | BIIB-12-1319_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCTCCAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 719 | BIIB-12-1322_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYFTPFTFGGGTKVEIK |
| 720 | BIIB-12-1322_VL 核酸序列 | ACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTACTTCACTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 721 | BIIB-12-1323_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANIFPFTFGGGTKVEIK |
| 722 | BIIB-12-1323_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATATCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 723 | BIIB-12-1324_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLVSWPTFGGGTKVEIK |
| 724 | BIIB-12-1324_VL 核酸序列 | GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCGTCTCCTGGCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 725 | BIIB-12-1325_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSNRYPRTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 726 | BIIB-12-1325_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGT<br>TGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG<br>ATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTCCAATCGCTACCCTAGGAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 727 | BIIB-12-1326_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG<br>ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAYSSPLTFGGGT<br>KVEIK |
| 728 | BIIB-12-1326_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGGAGCAGCT<br>ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA<br>TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTG<br>GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC<br>CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGCCTACAGTTCCCCTTT<br>GACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 729 | BIIB-12-1327_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATQYVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYG<br>ASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHNFPPTFGGGT<br>KVEIK |
| 730 | BIIB-12-1327_VL 核酸序列 737 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCAGTATGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACAATTTCCCTCCTA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 731 | BIIB-12-1328_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQPNSYPLTFGGGTK<br>VEIK |
| 732 | BIIB-12-1328_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCCCAATTCCTACCCTCTCA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 733 | BIIB-12-1329_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATKSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSA<br>STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVFNWPPTFGGGTK<br>VKIK |
| 734 | BIIB-12-1329_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCAAGTCTGTGTCTCCAGGG<br>GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAAC<br>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC<br>TATAGCGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCT<br>GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCTTCAATTGGCCTCCTA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTAAGATCAAA |
| 735 | BIIB-12-1330_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSVPITFGGGTK<br>VEI |
| 736 | BIIB-12-1330_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG<br>AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGCATACAGTGTCCCTATCAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 737 | BIIB-12-1331_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPAKKSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRVNLPITFGGGTKVVFK |
| 738 | BIIB-12-1331_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAAAAAGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGAGTCAATCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGTGTTCAAA |
| 739 | BIIB-12-1332_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGGTKVEFK |
| 740 | BIIB-12-1332_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTATCAGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGTAAACAGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGTTCAAA |
| 741 | BIIB-12-1333_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVNTWPTFGGGTKVEIK |
| 742 | BIIB-12-1333_VL 核酸序列 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCAATACCTGGCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 743 | BIIB-12-1334_VL 胺基酸序列 | DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLASNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRIGTPWTFGGGTKVEIK |
| 744 | BIIB-12-1334_VL 核酸序列 | GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGCTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGAGAATAGGCACTCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 第 VI 類抗體– VL 序列 | | |
| 745 | BIIB-12-894_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQDDALPFTFGGGTKVEI |
| 746 | BIIB-12-894_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGGACGATGCCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA |
| 747 | BIIB-12-925_VL 胺基酸序列 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSGGSPLTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 748 | BIIB-12-925_VL 核酸序列 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCT<br>ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA<br>TCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTG<br>GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC<br>CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTCCGGAGGCTCCCCTCT<br>CACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 749 | BIIB-12-1320_VL 胺基酸序列 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADDTPWTFGGGT<br>KVEIK |
| 750 | BIIB-12-1320_VL 核酸序列 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAG<br>ACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATT<br>TAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT<br>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG<br>AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGCAGACGACACTCCTTGGA<br>CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 751 | BIIB-12-1321_VL 胺基酸序列 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDS<br>SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFTNLPYTFGGGTK<br>VEIK |
| 752 | BIIB-12-1321_VL 核酸序列 | GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG<br>AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACT<br>TAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT<br>ATGATTCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCA<br>GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTTCACCAATCTCCCTTACAC<br>TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA |
| 756 | BIIB-FIX-147a-LC 胺基酸序列<br>(活化因子 IX 之輕鏈) | YNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGD<br>QCESNPCLNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFC<br>KNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTR |
| 757 | BIIB-FIX-147a-LC 核酸序列 | TATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAATCTAGAGAGA<br>GAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTT<br>GAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGA<br>GATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGAT<br>GACATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGA<br>ACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGC<br>AGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGA<br>GGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCC<br>ATTTCCATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGT |
| 758 | BIIB-FIX-147a-HC 胺基酸序列<br>(活化 FIX 之重鏈)<br><br>C 末端$(G_3S)_2$連接子(加下劃線)及 BioTag (加雙下劃線) | VVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKI<br>TVVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHHNYNAAINKYNHDIALLELDEPLVL<br>NSYVTPICIADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLV<br>DRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQGDSGGPHVTEVEGTSFLTGI<br>ISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKEKTKLTGGGSGGGSLNDIFEAQK<br>IEWH |
| 759 | BIIB-FIX-147a-HC 核酸序列<br>(活化 FIX 之 | GTTGTTGGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTT<br>GTTTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATG<br>AAAAATGGATTGTAACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAA<br>TTACAGTTGTCGCAGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAG |

| | | |
|---|---|---|
| | 重鏈)<br><br>C 末端$(G_3S)_2$連接子(加下劃線)及 BioTag(加雙下劃線) | AGCAAAAGCGAAATGTGATTCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATG<br>CAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACG<br>AACCCTTAGTGCTAAACAGCTACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAA<br>GGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGG<br>CTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTA<br>CCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCGATCTACAAAG<br>TTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTA<br>GAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGG<br>AAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCTGGGGTGAAGAGTGTG<br>CAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGTGTCCCGGTATGTCA<br>ACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTGGAGGAGGATCCGGAGGA<br>GGATCCTTGAACGACATTTTTGAAGCGCAAAAAATTGAATGGCAT |
| 760 | BIIB-FIX-148 胺基酸序列<br><br>不可活化因子 IX 構築體包含用以防止 FIX 活化的 Arg 變為 Ala 之突變(加框)及 C 末端$(G_3S)_2$連接子(加下劃線)及 BioTag(加雙下劃線) | MQRVNMIMAESPGLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGK<br>LEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNP<br>CLNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADN<br>KVVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVDY<br>VNSTEAETILDNITQSTQSFNDFTAVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAF<br>CGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHH<br>NYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIADKEYTNIFLKFGSGYVSG<br>WGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGR<br>DSCQGDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWI<br>KEKTKLTGGGSGGGSLNDIFEAQKIEWH |
| 761 | BIIB-FIX-148 核酸序列<br><br>不可活化因子 X 構築體包含用以防止 FX 活化的 Arg 變為 Ala 之突變(加框)及 C 末端$(G_3S)_2$連接子(加下劃線)及 BioTag(加雙下劃線) | TATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAATCTAGAGAGA<br>GAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTT<br>GAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGA<br>GATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGAT<br>GACATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGA<br>ACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGC<br>AGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGA<br>GGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCC<br>ATTTCCATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGT<br>GCTGAGACTGTTTTTCCTGATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTG<br>AAACCATTTTGGATAACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTT<br>CACTGCAGTTGTTGGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTG<br>GCAGGTTGTTTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATC<br>GTTAATGAAAAATGGATTGTAACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGT<br>GTTAAAATTACAGTTGTCGCAGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAA<br>CATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATTCGAATTATTCCTCACCACAAC<br>TACAATGCAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAA<br>CTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACAGCTACGTTACACCTATTTGCATTG<br>CTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTTGGATCTGGCTATGT<br>AAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTTAGTTCT<br>TCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCGATCT<br>ACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAG<br>GAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACTG<br>AAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCTGGGGTGAAG<br>AGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGTGTCCCGGT<br>ATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTGGAGGAGGATCC<br>GGAGGAGGATCCTTGAACGACATTTTTGAAGCGCAAAAAATTGAATGG<br>CAT |

| | | |
|---|---|---|
| 762 | BIIB-FX-015 胺基酸序列 | ANSFLEEMKKGHLERECMEETCSYEEAREVFEDSDKTNEFWNKYKDGDQ<br>CETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELFTRKLCSLDNGDCDQF<br>CHEEQNSVVCSCARGYTLADNGKACIPTGPYPCGKQTLERRKRSVAQATS<br>SSGEAPDSITWKPYDAADLDPTENPFDLLDFNQTQPERGDNNLTAIVGGQ<br>ECKDGECPWQALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAAHCLYQAKRFKVRVG<br>DRNTEQEEGGEAVHEVEVVIKHNRFTKETYDFDIAVLRLKTPITFRMNVAP<br>ACLPERDWAESTLMTQKTGIVSGFGRTHEKGRQSTRLKMLEVPYVDRNS<br>CKLSSSFIITQNMFCAGYDTKQEDACQGDSGGPHVTRFKDTYFVTGIVSW<br>GEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKAKSHAPEVITSSPLKG<br>GGSGGGSLNDIFEAQKIEWH<br><br>不可活化因子 X 構築體包含用以防止 FX 活化的 Arg 變為 Ala 之突變(加框)及 C 末端$(G_3S)_2$ 連接子(加下劃線)及 BioTag(加雙下劃線) |
| 763 | BIIB-FX-015 核酸序列<br><br>不可活化因子 X 構築體包含用以防止 FX 活化的 Arg 變為 Ala 之突變(加框)及 C 末端$(G_3S)_2$ 連接子(加下劃線)及 BioTag(加雙下劃線) | GCCAATTCCTTTCTTGAAGAGATGAAGAAAGGACACCTCGAAAGAGAG<br>TGCATGGAAGAGACCTGCTCATACGAAGAGGCCCGCGAGGTCTTTGAG<br>GACAGCGACAAGACGAATGAATTCTGGAATAAATACAAAGATGGCGA<br>CCAGTGTGAGACCAGTCCTTGCCAGAACCAGGGCAAATGTAAAGACGG<br>CCTCGGGGAATACACCTGCACCTGTTTAGAAGGATTCGAAGGCAAAAA<br>CTGTGAATTATTCACACGGAAGCTCTGCAGCCTGGACAACGGGGACTG<br>TGACCAGTTCTGCCACGAGGAACAGAACTCTGTGGTGTGCTCCTGCGC<br>CCGCGGGTACACCCTGGCTGACAACGGCAAGGCCTGCATTCCCACAGG<br>GCCCTACCCCTGTGGGAAACAGACCCTGGAACGCAGGAAGAGGTCAGT<br>GGCCCAGGCCACCAGCAGCAGCGGGGAGGCCCCTGACAGCATCACAT<br>GGAAGCCATATGATGCAGCCGACCTGGACCCCACCGAGAACCCCTTCG<br>ACCTGCTTGACTTCAACCAGACGCAGCCTGAGAGGGGCGACAACAACC<br>TCACCGCGATCGTGGGAGGCCAGGAATGCAAGGACGGGGAGTGTCCC<br>TGGCAGGCCCTGCTCATCAATGAGGAAAACGAGGGTTTCTGTGGTGGA<br>ACCATTCTGAGCGAGTTCTACATCCTAACGGCAGCCCACTGTCTCTACC<br>AAGCCAAGAGATTCAAGGTGAGGGTAGGGGACCGGAACACGGAGCAG<br>GAGGAGGGCGGTGAGGCGGTGCACGAGGTGGAGGTGGTCATCAAGCA<br>CAACCGGTTCACAAAGGAGACCTATGACTTCGACATCGCCGTGCTCCG<br>GCTCAAGACCCCCATCACCTTCCGCATGAACGTGGCGCCTGCCTGCCTC<br>CCCGAGCGTGACTGGGCCGAGTCCACGCTGATGACGCAGAAGACGGG<br>GATTGTGAGCGGCTTCGGGCGCACCCACGAGAAGGGCCGGCAGTCCAC<br>CAGGCTCAAGATGCTGGAGGTGCCCTACGTGGACCGCAACAGCTGCAA<br>GCTGTCCAGCAGCTTCATCATCACCCAGAACATGTTCTGTGCCGGCTAC<br>GACACCAAGCAGGAGGATGCCTGCCAGGGGGACAGCGGGGGCCCGCA<br>CGTCACCCGCTTCAAGGACACCTACTTCGTGACAGGCATCGTCAGCTG<br>GGGAGAGGGCTGTGCCCGTAAGGGGAAGTACGGGATCTACACCAAGG<br>TCACCGCCTTCCTCAAGTGGATCGACAGGTCCATGAAAACCAGGGGCT<br>TGCCCAAGGCCAAGAGCCATGCCCCGGAGGTCATAACGTCCTCTCCAT<br>TAAAGGGAGGAGGATCCGGAGGAGGATCCTTGAACGACATTTTTGAAG<br>CGCAAAAAATTGAATGGCAT |
| 764 | 前原 FIX 酶原 | MQRVNMIMAESPGLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGK<br>LEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNP<br>CLNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADN<br>KVVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVDY<br>VNSTEAETILDNITQSTQSFNDFTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAF<br>CGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHH<br>NYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIADKEYTNIFLKFGSGYVSG<br>WGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGR<br>DSCQGDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWI<br>KEKTKLT |

| | | |
|---|---|---|
| | | |

表 **5.** CDR 之 SEQ ID NO 名稱

| 抗體 | VH-CDR1 | VH-CDR2 | VH-CDR3 | VL-CDR1 | VL-CDR2 | VL-CDR3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 類抗體 | | | | | | |
| BIIB-9-605 | 800 | 845 | 890 | 935 | 980 | 1025 |
| BIIB-9-475 | 801 | 846 | 891 | 936 | 981 | 1026 |
| BIIB-9-477 | 802 | 847 | 892 | 937 | 982 | 1027 |
| BIIB-9-479 | 803 | 848 | 893 | 938 | 983 | 1028 |
| BIIB-9-480 | 804 | 849 | 894 | 939 | 984 | 1029 |
| BIIB-9-558 | 805 | 850 | 895 | 940 | 985 | 1030 |
| BIIB-9-414 | 806 | 851 | 896 | 941 | 986 | 1031 |
| BIIB-9-415 | 807 | 852 | 897 | 942 | 987 | 1032 |
| BIIB-9-425 | 808 | 853 | 898 | 943 | 988 | 1033 |
| BIIB-9-440 | 809 | 854 | 899 | 944 | 989 | 1034 |
| BIIB-9-452 | 810 | 855 | 900 | 945 | 990 | 1035 |
| BIIB-9-460 | 811 | 856 | 901 | 946 | 991 | 1036 |
| BIIB-9-461 | 812 | 857 | 902 | 947 | 992 | 1037 |
| BIIB-9-465 | 813 | 858 | 903 | 948 | 993 | 1038 |
| BIIB-9-564 | 814 | 859 | 904 | 949 | 994 | 1039 |
| BIIB-9-484 | 815 | 860 | 905 | 950 | 995 | 1040 |
| BIIB-9-469 | 816 | 861 | 906 | 951 | 996 | 1041 |
| BIIB-9-566 | 817 | 862 | 907 | 952 | 997 | 1042 |
| BIIB-9-567 | 818 | 863 | 908 | 953 | 998 | 1043 |
| BIIB-9-569 | 819 | 864 | 909 | 954 | 999 | 1044 |
| BIIB-9-588 | 820 | 865 | 910 | 955 | 1000 | 1045 |
| BIIB-9-611 | 821 | 866 | 911 | 956 | 1001 | 1046 |
| BIIB-9-619 | 822 | 867 | 912 | 957 | 1002 | 1047 |
| BIIB-9-626 | 823 | 868 | 913 | 958 | 1003 | 1048 |
| BIIB-9-883 | 824 | 869 | 914 | 959 | 1004 | 1049 |
| BIIB-9-419 | 825 | 870 | 915 | 960 | 1005 | 1050 |
| BIIB-9-451 | 826 | 871 | 916 | 961 | 1006 | 1051 |
| BIIB-9-473 | 827 | 872 | 917 | 962 | 1007 | 1052 |
| BIIB-9-565 | 828 | 873 | 918 | 963 | 1008 | 1053 |
| BIIB-9-573 | 829 | 874 | 919 | 964 | 1009 | 1054 |
| BIIB-9-579 | 830 | 875 | 920 | 965 | 1010 | 1055 |
| BIIB-9-581 | 831 | 876 | 921 | 966 | 1011 | 1056 |
| BIIB-9-582 | 832 | 877 | 922 | 967 | 1012 | 1057 |
| BIIB-9-585 | 833 | 878 | 923 | 968 | 1013 | 1058 |
| BIIB-9-587 | 834 | 879 | 924 | 969 | 1014 | 1059 |
| BIIB-9-590 | 835 | 880 | 925 | 970 | 1015 | 1060 |
| BIIB-9-592 | 836 | 881 | 926 | 971 | 1016 | 1061 |
| BIIB-9-606 | 837 | 882 | 927 | 972 | 1017 | 1062 |
| BIIB-9-608 | 838 | 883 | 928 | 973 | 1018 | 1063 |
| BIIB-9-616 | 839 | 884 | 929 | 974 | 1019 | 1064 |
| BIIB-9-621 | 840 | 885 | 930 | 975 | 1020 | 1065 |
| BIIB-9-622 | 841 | 886 | 931 | 976 | 1021 | 1066 |
| BIIB-9-627 | 842 | 887 | 932 | 977 | 1022 | 1067 |
| BIIB-9-1335 | 843 | 888 | 933 | 978 | 1023 | 1068 |
| BIIB-9-1336 | 844 | 889 | 934 | 979 | 1024 | 1069 |
| 第 II 類抗體 | | | | | | |
| BIIB-9-408 | 1070 | 1074 | 1078 | 1082 | 1086 | 1090 |
| BIIB-9-416 | 1071 | 1075 | 1079 | 1083 | 1087 | 1091 |
| BIIB-9-629 | 1072 | 1076 | 1080 | 1084 | 1088 | 1092 |
| BIIB-9-885 | 1073 | 1077 | 1081 | 1085 | 1089 | 1093 |
| 第 III 類抗體 | | | | | | |
| BIIB-9-607 | 1094 | 1136 | 1178 | 1220 | 1262 | 1304 |
| BIIB-9-471 | 1095 | 1137 | 1179 | 1221 | 1263 | 1305 |
| BIIB-9-472 | 1096 | 1138 | 1180 | 1222 | 1264 | 1306 |
| BIIB-9-439 | 1097 | 1139 | 1181 | 1223 | 1265 | 1307 |
| BIIB-9-446 | 1098 | 1140 | 1182 | 1224 | 1266 | 1308 |
| BIIB-9-568 | 1099 | 1141 | 1183 | 1225 | 1267 | 1309 |
| BIIB-9-615 | 1100 | 1142 | 1184 | 1226 | 1268 | 1310 |

| 抗體 | VH-CDR1 | VH-CDR2 | VH-CDR3 | VL-CDR1 | VL-CDR2 | VL-CDR3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BIIB-9-628 | 1101 | 1143 | 1185 | 1227 | 1269 | 1311 |
| BIIB-9-882 | 1102 | 1144 | 1186 | 1228 | 1270 | 1312 |
| BIIB-9-884 | 1103 | 1145 | 1187 | 1229 | 1271 | 1313 |
| BIIB-9-886 | 1104 | 1146 | 1188 | 1230 | 1272 | 1314 |
| BIIB-9-887 | 1105 | 1147 | 1189 | 1231 | 1273 | 1315 |
| BIIB-9-888 | 1106 | 1148 | 1190 | 1232 | 1274 | 1316 |
| BIIB-9-889 | 1107 | 1149 | 1191 | 1233 | 1275 | 1317 |
| BIIB-9-433 | 1108 | 1150 | 1192 | 1234 | 1276 | 1318 |
| BIIB-9-445 | 1109 | 1151 | 1193 | 1235 | 1277 | 1319 |
| BIIB-9-470 | 1110 | 1152 | 1194 | 1236 | 1278 | 1320 |
| BIIB-9-625 | 1111 | 1153 | 1195 | 1237 | 1279 | 1321 |
| BIIB-9-1264 | 1112 | 1154 | 1196 | 1238 | 1280 | 1322 |
| BIIB-9-1265 | 1113 | 1155 | 1197 | 1239 | 1281 | 1323 |
| BIIB-9-1266 | 1114 | 1156 | 1198 | 1240 | 1282 | 1324 |
| BIIB-9-1267 | 1115 | 1157 | 1199 | 1241 | 1283 | 1325 |
| BIIB-9-1268 | 1116 | 1158 | 1200 | 1242 | 1284 | 1326 |
| BIIB-9-1269 | 1117 | 1159 | 1201 | 1243 | 1285 | 1327 |
| BIIB-9-1270 | 1118 | 1160 | 1202 | 1244 | 1286 | 1328 |
| BIIB-9-1271 | 1119 | 1161 | 1203 | 1245 | 1287 | 1329 |
| BIIB-9-1272 | 1120 | 1162 | 1204 | 1246 | 1288 | 1330 |
| BIIB-9-1273 | 1121 | 1163 | 1205 | 1247 | 1289 | 1331 |
| BIIB-9-1274 | 1122 | 1164 | 1206 | 1248 | 1290 | 1332 |
| BIIB-9-1275 | 1123 | 1165 | 1207 | 1249 | 1291 | 1333 |
| BIIB-9-1276 | 1124 | 1166 | 1208 | 1250 | 1292 | 1334 |
| BIIB-9-1277 | 1125 | 1167 | 1209 | 1251 | 1293 | 1335 |
| BIIB-9-1278 | 1126 | 1168 | 1210 | 1252 | 1294 | 1336 |
| BIIB-9-1279 | 1127 | 1169 | 1211 | 1253 | 1295 | 1337 |
| BIIB-9-1280 | 1128 | 1170 | 1212 | 1254 | 1296 | 1338 |
| BIIB-9-1281 | 1129 | 1171 | 1213 | 1255 | 1297 | 1339 |
| BIIB-9-1282 | 1130 | 1172 | 1214 | 1256 | 1298 | 1340 |
| BIIB-9-1283 | 1131 | 1173 | 1215 | 1257 | 1299 | 1341 |
| BIIB-9-1284 | 1132 | 1174 | 1216 | 1258 | 1300 | 1342 |
| BIIB-9-1285 | 1133 | 1175 | 1217 | 1259 | 1301 | 1343 |
| BIIB-9-1286 | 1134 | 1176 | 1218 | 1260 | 1302 | 1344 |
| BIIB-9-1287 | 1135 | 1177 | 1219 | 1261 | 1303 | 1345 |
| 第 IV 類抗體 | | | | | | |
| BIIB-9-397 | 1346 | 1350 | 1354 | 1358 | 1362 | 1366 |
| BIIB-9-578 | 1347 | 1351 | 1355 | 1359 | 1363 | 1367 |
| BIIB-9-631 | 1348 | 1352 | 1356 | 1360 | 1364 | 1368 |
| BIIB-9-612 | 1349 | 1353 | 1357 | 1361 | 1365 | 1369 |
| 第 V 類抗體 | | | | | | |
| BIIB-12-891 | 1370 | 1460 | 1550 | 1640 | 1730 | 1820 |
| BIIB-12-892 | 1371 | 1461 | 1551 | 1641 | 1731 | 1821 |
| BIIB-12-893 | 1372 | 1462 | 1552 | 1642 | 1732 | 1822 |
| BIIB-12-895 | 1373 | 1463 | 1553 | 1643 | 1733 | 1823 |
| BIIB-12-896 | 1374 | 1464 | 1554 | 1644 | 1734 | 1824 |
| BIIB-12-897 | 1375 | 1465 | 1555 | 1645 | 1735 | 1825 |
| BIIB-12-898 | 1376 | 1466 | 1556 | 1646 | 1736 | 1826 |
| BIIB-12-899 | 1377 | 1467 | 1557 | 1647 | 1737 | 1827 |
| BIIB-12-900 | 1378 | 1468 | 1558 | 1648 | 1738 | 1828 |
| BIIB-12-901 | 1379 | 1469 | 1559 | 1649 | 1739 | 1829 |
| BIIB-12-902 | 1380 | 1470 | 1560 | 1650 | 1740 | 1830 |
| BIIB-12-903 | 1381 | 1471 | 1561 | 1651 | 1741 | 1831 |
| BIIB-12-904 | 1382 | 1472 | 1562 | 1652 | 1742 | 1832 |
| BIIB-12-905 | 1383 | 1473 | 1563 | 1653 | 1743 | 1833 |
| BIIB-12-906 | 1384 | 1474 | 1564 | 1654 | 1744 | 1834 |
| BIIB-12-907 | 1385 | 1475 | 1565 | 1655 | 1745 | 1835 |
| BIIB-12-908 | 1386 | 1476 | 1566 | 1656 | 1746 | 1836 |
| BIIB-12-909 | 1387 | 1477 | 1567 | 1657 | 1747 | 1837 |
| BIIB-12-910 | 1388 | 1478 | 1568 | 1658 | 1748 | 1838 |
| BIIB-12-911 | 1389 | 1479 | 1569 | 1659 | 1749 | 1839 |
| BIIB-12-912 | 1390 | 1480 | 1570 | 1660 | 1750 | 1840 |
| BIIB-12-913 | 1391 | 1481 | 1571 | 1661 | 1751 | 1841 |
| BIIB-12-914 | 1392 | 1482 | 1572 | 1662 | 1752 | 1842 |
| BIIB-12-915 | 1393 | 1483 | 1573 | 1663 | 1753 | 1843 |

| 抗體 | VH-CDR1 | VH-CDR2 | VH-CDR3 | VL-CDR1 | VL-CDR2 | VL-CDR3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BIIB-12-916 | 1394 | 1484 | 1574 | 1664 | 1754 | 1844 |
| BIIB-12-917 | 1395 | 1485 | 1575 | 1665 | 1755 | 1845 |
| BIIB-12-918 | 1396 | 1486 | 1576 | 1666 | 1756 | 1846 |
| BIIB-12-919 | 1397 | 1487 | 1577 | 1667 | 1757 | 1847 |
| BIIB-12-920 | 1398 | 1488 | 1578 | 1668 | 1758 | 1848 |
| BIIB-12-921 | 1399 | 1489 | 1579 | 1669 | 1759 | 1849 |
| BIIB-12-922 | 1400 | 1490 | 1580 | 1670 | 1760 | 1850 |
| BIIB-12-923 | 1401 | 1491 | 1581 | 1671 | 1761 | 1851 |
| BIIB-12-924 | 1402 | 1492 | 1582 | 1672 | 1762 | 1852 |
| BIIB-12-926 | 1403 | 1493 | 1583 | 1673 | 1763 | 1853 |
| BIIB-12-927 | 1404 | 1494 | 1584 | 1674 | 1764 | 1854 |
| BIIB-12-928 | 1405 | 1495 | 1585 | 1675 | 1765 | 1855 |
| BIIB-12-929 | 1406 | 1496 | 1586 | 1676 | 1766 | 1856 |
| BIIB-12-930 | 1407 | 1497 | 1587 | 1677 | 1767 | 1857 |
| BIIB-12-931 | 1408 | 1498 | 1588 | 1678 | 1768 | 1858 |
| BIIB-12-932 | 1409 | 1499 | 1589 | 1679 | 1769 | 1859 |
| BIIB-12-933 | 1410 | 1500 | 1590 | 1680 | 1770 | 1860 |
| BIIB-12-934 | 1411 | 1501 | 1591 | 1681 | 1771 | 1861 |
| BIIB-12-935 | 1412 | 1502 | 1592 | 1682 | 1772 | 1862 |
| BIIB-12-936 | 1413 | 1503 | 1593 | 1683 | 1773 | 1863 |
| BIIB-12-937 | 1414 | 1504 | 1594 | 1684 | 1774 | 1864 |
| BIIB-12-1288 | 1415 | 1505 | 1595 | 1685 | 1775 | 1865 |
| BIIB-12-1289 | 1416 | 1506 | 1596 | 1686 | 1776 | 1866 |
| BIIB-12-1290 | 1417 | 1507 | 1597 | 1687 | 1777 | 1867 |
| BIIB-12-1291 | 1418 | 1508 | 1598 | 1688 | 1778 | 1868 |
| BIIB-12-1292 | 1419 | 1509 | 1599 | 1689 | 1779 | 1869 |
| BIIB-12-1293 | 1420 | 1510 | 1600 | 1690 | 1780 | 1870 |
| BIIB-12-1294 | 1421 | 1511 | 1601 | 1691 | 1781 | 1871 |
| BIIB-12-1295 | 1422 | 1512 | 1602 | 1692 | 1782 | 1872 |
| BIIB-12-1296 | 1423 | 1513 | 1603 | 1693 | 1783 | 1873 |
| BIIB-12-1297 | 1424 | 1514 | 1604 | 1694 | 1784 | 1874 |
| BIIB-12-1298 | 1425 | 1515 | 1605 | 1695 | 1785 | 1875 |
| BIIB-12-1299 | 1426 | 1516 | 1606 | 1696 | 1786 | 1876 |
| BIIB-12-1300 | 1427 | 1517 | 1607 | 1697 | 1787 | 1877 |
| BIIB-12-1301 | 1428 | 1518 | 1608 | 1698 | 1788 | 1878 |
| BIIB-12-1302 | 1429 | 1519 | 1609 | 1699 | 1789 | 1879 |
| BIIB-12-1303 | 1430 | 1520 | 1610 | 1700 | 1790 | 1880 |
| BIIB-12-1304 | 1431 | 1521 | 1611 | 1701 | 1791 | 1881 |
| BIIB-12-1305 | 1432 | 1522 | 1612 | 1702 | 1792 | 1882 |
| BIIB-12-1306 | 1433 | 1523 | 1613 | 1703 | 1793 | 1883 |
| BIIB-12-1307 | 1434 | 1524 | 1614 | 1704 | 1794 | 1884 |
| BIIB-12-1308 | 1435 | 1525 | 1615 | 1705 | 1795 | 1885 |
| BIIB-12-1309 | 1436 | 1526 | 1616 | 1706 | 1796 | 1886 |
| BIIB-12-1310 | 1437 | 1527 | 1617 | 1707 | 1797 | 1887 |
| BIIB-12-1311 | 1438 | 1528 | 1618 | 1708 | 1798 | 1888 |
| BIIB-12-1312 | 1439 | 1529 | 1619 | 1709 | 1799 | 1889 |
| BIIB-12-1313 | 1440 | 1530 | 1620 | 1710 | 1800 | 1890 |
| BIIB-12-1314 | 1441 | 1531 | 1621 | 1711 | 1801 | 1891 |
| BIIB-12-1315 | 1442 | 1532 | 1622 | 1712 | 1802 | 1892 |
| BIIB-12-1316 | 1443 | 1533 | 1623 | 1713 | 1803 | 1893 |
| BIIB-12-1317 | 1444 | 1534 | 1624 | 1714 | 1804 | 1894 |
| BIIB-12-1318 | 1445 | 1535 | 1625 | 1715 | 1805 | 1895 |
| BIIB-12-1319 | 1446 | 1536 | 1626 | 1716 | 1806 | 1896 |
| BIIB-12-1322 | 1447 | 1537 | 1627 | 1717 | 1807 | 1897 |
| BIIB-12-1323 | 1448 | 1538 | 1628 | 1718 | 1808 | 1898 |
| BIIB-12-1324 | 1449 | 1539 | 1629 | 1719 | 1809 | 1899 |
| BIIB-12-1325 | 1450 | 1540 | 1630 | 1720 | 1810 | 1900 |
| BIIB-12-1326 | 1451 | 1541 | 1631 | 1721 | 1811 | 1901 |
| BIIB-12-1327 | 1452 | 1542 | 1632 | 1722 | 1812 | 1902 |
| BIIB-12-1328 | 1453 | 1543 | 1633 | 1723 | 1813 | 1903 |
| BIIB-12-1329 | 1454 | 1544 | 1634 | 1724 | 1814 | 1904 |
| BIIB-12-1330 | 1455 | 1545 | 1635 | 1725 | 1815 | 1905 |
| BIIB-12-1331 | 1456 | 1546 | 1636 | 1726 | 1816 | 1906 |
| BIIB-12-1332 | 1457 | 1547 | 1637 | 1727 | 1817 | 1907 |
| BIIB-12-1333 | 1458 | 1548 | 1638 | 1728 | 1818 | 1908 |

| 抗體 | VH-CDR1 | VH-CDR2 | VH-CDR3 | VL-CDR1 | VL-CDR2 | VL-CDR3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BIIB-12-1334 | 1459 | 1549 | 1639 | 1729 | 1819 | 1909 |
| 第 VI 類抗體 | | | | | | |
| BIIB-12-894 | 1910 | 1914 | 1918 | 1922 | 1926 | 1930 |
| BIIB-12-925 | 1911 | 1915 | 1919 | 1923 | 1927 | 1931 |
| BIIB-12-1320 | 1912 | 1916 | 1920 | 1924 | 1928 | 1932 |
| BIIB-12-1321 | 1913 | 1917 | 1921 | 1925 | 1929 | 1933 |

**表 6**：實例 14 產物抗體之序列

| SEQ ID NO | 描述(抗體、結構域、序列類型) | 序列 |
|---|---|---|
| 親本抗體：BIIB-9-484 | | |
| 1934 | BIIB-9-3595 VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTA GTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAAGGCCGATTCAC CATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATTTGGGTGGATAC GCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGGCAAGGGACCACGGTCACCGTC TCCTCA |
| 1935 | BIIB-9-3595 VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSS SSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGGYAGYY GMDVWGQGTTVTVSS |
| 1936 | BIIB-9-3595 VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAA |
| 1937 | BIIB-9-3595 VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1938 | BIIB-9-3601 VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTTCAGCATGA ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTA GTAGTGCTGGGAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCAC CATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATAC GCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA |
| 1939 | BIIB-9-3601 VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSA GSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1940 | BIIB-9-3601 VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAA |
| 1941 | BIIB-9-3601 VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1942 | BIIB-9-3604 VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGATATGGT GTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGT AGTGGGGATAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACC ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATAC GCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA |
| 1943 | BIIB-9-3604 VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMVWVRQAPGKGLEWVSSISS GDSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAG YYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1944 | BIIB-9-3604 VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAA |
| 1945 | BIIB-9-3604 VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 1946 | BIIB-9-3617<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATTCTATGAC<br>TTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGT<br>AGTAGTGGTACGTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCA<br>TCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA<br>GAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACG<br>CAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCT<br>CCTCA |
| 1947 | BIIB-9-3617<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMTWVRQAPGKGLEWVSSISSS<br>GTYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1948 | BIIB-9-3617<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1949 | BIIB-9-3617<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL<br>ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1950 | BIIB-9-3618<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>ATGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGAGATGG<br>TTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATATATTAG<br>TAGTGGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACC<br>ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG<br>AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATAC<br>GCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC<br>TCCTCA |
| 1951 | BIIB-9-3618<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSMRLSCAASGFTFSSYEMVWVRQAPGKGLEWVSYISS<br>GSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1952 | BIIB-9-3618<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1953 | BIIB-9-3618<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL<br>ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1954 | BIIB-9-3621<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGGAGCTATAGCATGG<br>CTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTA<br>GTAGTAGTAGTGGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCAC<br>CATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG<br>AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATAC<br>GCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC<br>TCCTCA |
| 1955 | BIIB-9-3621<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYSMAWVRQAPGKGLEWVSGISS<br>SSGYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1956 | BIIB-9-3621<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1957 | BIIB-9-3621<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL<br>ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1958 | BIIB-9-3647<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGTATGGT<br>GTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGT<br>AGTGCGAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCA<br>TCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA<br>GAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACG<br>CAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCT<br>CCTCA |
| 1959 | BIIB-9-3647<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMVWVRQAPGKGLEWVSSISS<br>ASSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1960 | BIIB-9-3647<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |

| | | |
|---|---|---|
| 1961 | BIIB-9-3647<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL<br>ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1962 | BIIB-9-3649<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGTATGGC<br>TTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGT<br>AGTAGTTCGAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCA<br>TCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA<br>GAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACG<br>CAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCT<br>CCTCA |
| 1963 | BIIB-9-3649<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMAWVRQAPGKGLEWVSGISS<br>SSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1964 | BIIB-9-3649<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1965 | BIIB-9-3649<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL<br>ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1966 | BIIB-9-3650<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGGAGCTATGAGATGA<br>ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAGCGATTA<br>GTGCTAGTAGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCAC<br>CATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG<br>AGAGCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATAC<br>GCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC<br>TCCTCA |
| 1967 | BIIB-9-3650<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYEMNWVRQAPGKGLEWVSAISA<br>SSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1968 | BIIB-9-3650<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1969 | BIIB-9-3650<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL<br>ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1970 | BIIB-9-3654<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGAGAGCTATAGCATGA<br>ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGGATTA<br>GTAGTGCTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCAC<br>CATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG<br>AGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATAC<br>GCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC<br>TCCTCA |
| 1971 | BIIB-9-3654<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFESYSMNWVRQAPGKGLEWVSGISS<br>ASSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1972 | BIIB-9-3654<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1973 | BIIB-9-3654<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL<br>ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 親本抗體：BIIB-9-1336 | | |
| 1974 | BIIB-9-3753<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGGAGCTATGATATGA<br>ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTA<br>GTGACAGTGCAAGTTACATAGCCTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCA<br>CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT<br>GAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTTTCGGGATA<br>CGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGGCAAGGGACCACGGTCACCGT<br>CTCCTCA |
| 1975 | BIIB-9-3753<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISD<br>SASYIAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVSGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 1976 | BIIB-9-3753<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1977 | BIIB-9-3753<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL<br>ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1978 | BIIB-9-3754<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGGAGCTATGATATGA<br>ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTA<br>GTAGTGGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTCA<br>CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT<br>GAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATA<br>CGCAGGGTTTTATGGCATGGATGTATGGGGGCAAGGGACCACGGTCACCGT<br>CTCCTCA |
| 1979 | BIIB-9-3754<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISS<br>GESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGF<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1980 | BIIB-9-3754<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1981 | BIIB-9-3754<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL<br>ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1982 | BIIB-9-3756<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGGAGCTATGATATGA<br>ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTA<br>GTAGTGGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTCA<br>CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT<br>GAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGTCAGAGATGTAGGAGGATA<br>CGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGGCAAGGGACCACGGTCACCGT<br>CTCCTCA |
| 1983 | BIIB-9-3756<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISS<br>GESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRDVGGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1984 | BIIB-9-3756<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTCAGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1985 | BIIB-9-3756<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNL<br>ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| 1986 | BIIB-9-3764<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGGAGCTATGATATGA<br>ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTA<br>GTAGTGGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTCA<br>CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT<br>GAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATA<br>CGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGT<br>CTCCTCA |
| 1987 | BIIB-9-3764<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISS<br>GESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1988 | BIIB-9-3764<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCGGAGCGAATCAGTACATTAGCGACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCAGC<br>CAATTTGCACACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGAC<br>AGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT<br>TACTGTCAGCAGTACGCCAGGTTCCCTTACACTTTCGGCGGAGGGACCAAGG<br>TTGAGATCAAA |
| 1989 | BIIB-9-3764<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGANQYISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAANL<br>HTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYARFPYTFGGGTKVEIK |
| 1990 | BIIB-9-3766<br>VH (na) | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCC<br>CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGGAGCTATGATATGA<br>ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTA<br>GTAGTGGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTCA<br>CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT<br>GAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATA<br>CGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGT<br>CTCCTCA |

| | | |
|---|---|---|
| 1991 | BIIB-9-3766<br>VH (aa) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISS<br>GESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY<br>YGMDVWGQGTTVTVSS |
| 1992 | BIIB-9-3766<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGCGAAGCGAGTGAAGACATTAGCAACTATTTAAATTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCC<br>AATTTGCAATACGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT<br>ACTGTAGTCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1993 | BIIB-9-3766<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCEASEDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLQ<br>YGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSQYANFPYTFGGGTKVEIK |
| | | 親本抗體：BIIB-9-619 |
| 1994 | BIIB-9-3707<br>VH (na) | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCCTCA<br>GTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGC<br>ACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCA<br>ACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCA<br>CCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCC<br>TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAG<br>AGTCGGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCT<br>CCTCA |
| 1995 | BIIB-9-3707<br>VH (aa) | QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN<br>PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPRESDY<br>YMDVWGKGTTVTVSS |
| 1996 | BIIB-9-3707<br>VL (na) | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA<br>GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTG<br>GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC<br>AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA<br>GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT<br>ACTGTCAGCAGAGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 1997 | BIIB-9-3707<br>VL (aa) | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA<br>TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFTFGGGTKVEIK |
| 1998 | BIIB-9-3709<br>VH (na) | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCCTCA<br>GTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGC<br>ACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGGTGGGAATAATCA<br>ACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCA<br>CCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCC<br>TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAG<br>ATGTGGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCT<br>CCTCA |
| 1999 | BIIB-9-3709<br>VH (aa) | QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWVGIIN<br>PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPRDVD<br>YYMDVWGKGTTVTVSS |
| 2000 | BIIB-9-3709<br>VL (na) | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA<br>GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTG<br>GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC<br>AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA<br>GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT<br>ACTGTCAGCAGAGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 2001 | BIIB-9-3709<br>VL (aa) | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA<br>TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFTFGGGTKVEIK |
| 2002 | BIIB-9-3720<br>VH (na) | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCCTCA<br>GTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGC<br>ACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCA<br>ACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCA<br>CCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCC<br>TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCACAGC<br>TTAGTGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTC<br>CTCA |
| 2003 | BIIB-9-3720<br>VH (aa) | QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN<br>PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPQLSD<br>YYMDVWGKGTTVTVSS |
| 2004 | BIIB-9-3720<br>VL (na) | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA<br>GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTG<br>GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC<br>AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA<br>GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT<br>ACTGTCAGCAGAGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 2005 | BIIB-9-3720<br>VL (aa) | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA<br>TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFTFGGGTKVEIK |

| | | |
|---|---|---|
| 2006 | BIIB-9-3727<br>VH (na) | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA<br>GTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCCATCATTACTATATGC<br>ACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCA<br>ACCCTAGTGGTGGTCGGACAGAGTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCA<br>CCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCC<br>TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAG<br>TCAGTGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTC<br>CTCA |
| 2007 | BIIB-9-3727<br>VH (aa) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFHHYYMHWVRQAPGQGLEWMGII<br>NPSGGRTEYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPRVS<br>DYYMDVWGKGTTVTVSS |
| 2008 | BIIB-9-3727<br>VL (na) | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA<br>GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTG<br>GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC<br>AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA<br>GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT<br>ACTGTCAGCAGAGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 2009 | BIIB-9-3727<br>VL (aa) | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA<br>TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFTFGGGTKVEIK |
| 2010 | BIIB-9-3745<br>VH (na) | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA<br>GTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCGGTTACCCTATGC<br>ACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATCGATCA<br>ACCCTAGTCGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCA<br>CCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCC<br>TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAG<br>TCAGTGACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTC<br>CTCA |
| 2011 | BIIB-9-3745<br>VH (aa) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYPMHWVRQAPGQGLEWMGSIN<br>PSRGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPRVSD<br>YYMDVWGKGTTVTVSS |
| 2012 | BIIB-9-3745<br>VL (na) | GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA<br>GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTG<br>GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC<br>AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA<br>GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT<br>ACTGTCAGCAGAGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT<br>TGAGATCAAA |
| 2013 | BIIB-9-3745<br>VL (aa) | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA<br>TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFTFGGGTKVEIK |
| 親本抗體：BIIB-9-578 | | |
| 2014 | BIIB-9-3780<br>VH (na) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC<br>CTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTA<br>CTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAG<br>TATCTCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTC<br>ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTG<br>TGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAG<br>ACTATAGTGTTGACATATGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 2015 | BIIB-9-3780<br>VH (aa) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYS<br>GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKYQDYSVDIW<br>GQGTMVTVSS |
| 2016 | BIIB-9-3780<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC<br>AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA<br>CTGTCAGCAGGCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTT<br>GAGATCAAA |
| 2017 | BIIB-9-3780<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL<br>QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFLPFTFGGGTKVEIK |
| 2018 | BIIB-9-3675<br>VH (na) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC<br>CTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTACGAGTTACTA<br>CTGGGTGTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAG<br>TATCACTGCGAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTC<br>ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTG<br>TGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATAAGTACCAAG<br>ACTATTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 2019 | BIIB-9-3675<br>VH (aa) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSYYWVWIRQPPGKGLEWIGSITAS<br>GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIW<br>GQGTMVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 2020 | BIIB-9-3675<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC<br>AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA<br>CTGTCAGCAGGCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTT<br>GAGATCAAA |
| 2021 | BIIB-9-3675<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL<br>QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFLPFTFGGGTKVEIK |
| 2022 | BIIB-9-3681<br>VH (na) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC<br>CTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGGAGTTACTA<br>CTGGAATTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAG<br>TATCCAGCCTAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTC<br>ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTG<br>TGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAG<br>ACTATTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 2023 | BIIB-9-3681<br>VH (aa) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYYWNWIRQPPGKGLEWIGSIQPS<br>GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIW<br>GQGTMVTVSS |
| 2024 | BIIB-9-3681<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC<br>AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA<br>CTGTCAGCAGGCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTT<br>GAGATCAAA |
| 2025 | BIIB-9-3681<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL<br>QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFLPFTFGGGTKVEIK |
| 2026 | BIIB-9-3684<br>VH (na) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC<br>CTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGTTAGTTACTA<br>CTGGAATTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAG<br>TATCACTTATAGTGGGAGCACCCAGTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTC<br>ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTG<br>TGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAG<br>ACTATTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 2027 | BIIB-9-3684<br>VH (aa) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSVSYYWNWIRQPPGKGLEWIGSITYS<br>GSTQYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIW<br>GQGTMVTVSS |
| 2028 | BIIB-9-3684<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC<br>AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA<br>CTGTCAGCAGGCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTT<br>GAGATCAAA |
| 2029 | BIIB-9-3684<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL<br>QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFLPFTFGGGTKVEIK |
| 2030 | BIIB-9-3698<br>VH (na) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC<br>CTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCGCTAGTAGTAGTTACTA<br>CTGGTCGTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAG<br>TATCCGGGGTAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTC<br>ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTG<br>TGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAG<br>ACTATTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 2031 | BIIB-9-3698<br>VH (aa) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASSSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIRGS<br>GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIW<br>GQGTMVTVSS |
| 2032 | BIIB-9-3698<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC<br>AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA<br>CTGTCAGCAGGCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTT<br>GAGATCAAA |
| 2033 | BIIB-9-3698<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL<br>QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFLPFTFGGGTKVEIK |
| 2034 | BIIB-9-3704<br>VH (na) | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACC<br>CTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGCGTACGC<br>GTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTA<br>CATCTATTACCAGGGGAAGACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTT<br>ACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTG<br>TGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAG<br>ACTATTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA |
| 2035 | BIIB-9-3704<br>VH (aa) | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGAYAWSWIRQHPGKGLEWIGYIY<br>YQGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKYQDYSF<br>DIWGQGTMVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| 2036 | BIIB-9-3704<br>VL (na) | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA<br>GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC<br>AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA<br>CTGTCAGCAGGCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTT<br>GAGATCAAA |
| 2037 | BIIB-9-3704<br>VL (aa) | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL<br>QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFLPFTFGGGTKVEIK |

(aa) = 胺基酸序列；(nt) = 核苷酸序列

**表 7**：實例 14 產物抗體之 CDR

| 抗體 | VH-CDR1 | VH-CDR2 | VH-CDR3 | VL-CDR1 | VL-CDR2 | VL-CDR3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 親本抗體：BIIB-9-484 | | | | | | |
| BIIB-9-3595 | 2038 | 2064 | 2090 | 2116 | 2142 | 2168 |
| BIIB-9-3601 | 2039 | 2065 | 2091 | 2117 | 2143 | 2169 |
| BIIB-9-3604 | 2040 | 2066 | 2092 | 2118 | 2144 | 2170 |
| BIIB-9-3617 | 2041 | 2067 | 2093 | 2119 | 2145 | 2171 |
| BIIB-9-3618 | 2042 | 2068 | 2094 | 2120 | 2146 | 2172 |
| BIIB-9-3621 | 2043 | 2069 | 2095 | 2121 | 2147 | 2173 |
| BIIB-9-3647 | 2044 | 2070 | 2096 | 2122 | 2148 | 2174 |
| BIIB-9-3649 | 2045 | 2071 | 2097 | 2123 | 2149 | 2175 |
| BIIB-9-3650 | 2046 | 2072 | 2098 | 2124 | 2150 | 2176 |
| BIIB-9-3654 | 2047 | 2073 | 2099 | 2125 | 2151 | 2177 |
| 親本抗體：BIIB-9-1336 | | | | | | |
| BIIB-9-3753 | 2048 | 2074 | 2100 | 2126 | 2152 | 2178 |
| BIIB-9-3754 | 2049 | 2075 | 2101 | 2127 | 2153 | 2179 |
| BIIB-9-3756 | 2050 | 2076 | 2102 | 2128 | 2154 | 2180 |
| BIIB-9-3764 | 2051 | 2077 | 2103 | 2129 | 2155 | 2181 |
| BIIB-9-3766 | 2052 | 2078 | 2104 | 2130 | 2156 | 2182 |
| 親本抗體：BIIB-9-619 | | | | | | |
| BIIB-9-3707 | 2053 | 2079 | 2105 | 2131 | 2157 | 2183 |
| BIIB-9-3709 | 2054 | 2080 | 2106 | 2132 | 2158 | 2184 |
| BIIB-9-3720 | 2055 | 2081 | 2107 | 2133 | 2159 | 2185 |
| BIIB-9-3727 | 2056 | 2082 | 2108 | 2134 | 2160 | 2185 |
| BIIB-9-3745 | 2057 | 2083 | 2109 | 2135 | 2161 | 2187 |
| 親本抗體：BIIB-9-578 | | | | | | |
| BIIB-9-3780 | 2058 | 2084 | 2110 | 2136 | 2162 | 2188 |
| BIIB-9-3675 | 2059 | 2085 | 2111 | 2137 | 2163 | 2189 |
| BIIB-9-3681 | 2060 | 2086 | 2112 | 2138 | 2164 | 2190 |
| BIIB-9-3684 | 2061 | 2087 | 2113 | 2139 | 2164 | 2191 |
| BIIB-9-3698 | 2062 | 2088 | 2114 | 2140 | 2166 | 2192 |
| BIIB-9-3704 | 2063 | 2089 | 2115 | 2141 | 2167 | 2193 |

# 【序列表】

<110> 拜歐維拉提夫治療股份有限公司

<120> 結合至凝血因子 IX 及凝血因子 X 之雙特異性抗體

<130> 4159.4850003/EKS/C-K/JCA

<150> US 62/425,921
<151> 2016-11-23

<150> US 62/452,809
<151> 2017-01-31

<150> US 62/529,805
<151> 2017-07-07

<150> US 62/587,284
<151> 2017-11-16

<160> 2207

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-605 VH 胺基酸序列

<400> 1

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Lys Arg Lys Tyr Tyr Gly Ser His Asn Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-605 VH 核酸序列

<400> 2
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc taaaaagaga 300

aagtactacg gttcacataa cccatgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 3
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-475 VH 胺基酸序列

<400> 3

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

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

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

Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

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

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

<210> 4
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-475 VH 核酸序列

<400> 4
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtca atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag agatgtgggc 300

ggatacgact acggagtggg agccttcgac atatggggtc agggtacaat ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 5
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-477 VH 胺基酸序列

<400> 5

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Ser Ser Ser Trp Met Arg Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-477 VH 核酸序列

<400> 6
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggtggc 300

gtgtacagca gctcgtggat gagattctgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 7
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-479 VH胺基酸序列

<400> 7

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

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

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

Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Glu His Tyr Gly Asp Tyr Pro Leu Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 8
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-479 VH 核酸序列

<400> 8
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtca atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag agagcactac 300

ggagactacc cactattcga catatggggt cagggtacaa tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 9
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-480 VH 胺基酸序列

<400> 9

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

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

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

Ile Gly Ser Ser Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-480 VH 核酸序列

<400> 10
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattggg agttcctatc atagtgggag cacctactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gttctgtgac cgccgcagac acggcggtgt actactgcgc cagggaccag 300

caagactacg gggccttcga catatggggt cagggtacaa tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 11
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-558 VH 胺基酸序列

<400> 11

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-558 VH 核酸序列

<400> 12
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagatcttac 300

ggatacggat accacgactt cgacctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 13
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-414 VH 胺基酸序列

<400> 13

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 Asp Pro Tyr Ser Tyr Gly Met Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

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

<210> 14
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-414 VH 核酸序列

<400> 14

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagaccct      300

tactcctacg gaatgtatta ctttgattac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc      360

tca                                                                    363
```

<210> 15
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-415 VH 胺基酸序列

<400> 15

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 Asp Gly Leu Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Asp Asn Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-415 VH 核酸序列

<400> 16
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagatggg 300

ttgagcagcg gatactactg ggataattgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 17
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-425 VH 胺基酸序列

<400> 17

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

Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 18
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-425 VH 核酸序列

<400> 18
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagagcct 300

acctgggacg tcgcctacga ttattgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 19
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-440 VH 胺基酸序列

<400> 19

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Pro Arg His Lys Val Arg Gly Pro Asn Trp Phe Asp
100 105 110

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

<210> 20
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-440 VH 核酸序列

<400> 20
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagatca 300

cctaggcaca aagtgcgtgg ccccaattgg tttgatccat ggggacaggg tacattggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 21
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-452 VH 胺基酸序列

<400> 21

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 22
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-452 VH 核酸序列

<400> 22
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacggc 300

agactaagct acacctggga cagatgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 23
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-460 VH 胺基酸序列

<400> 23

```
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 Asp Ile Ser Thr Asp Gly Glu Ser Ser Leu Tyr Tyr Tyr Met
            100                 105                 110

Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 24
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-460 VH 核酸序列

<400> 24

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt      60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc     120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac     180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac     240
```

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc aagggatatt 300

tctaccgacg gggaatcatc actttactac tacatggacg tatggggcaa gggtacaact 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 25
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-461 VH胺基酸序列

<400> 25

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 Gly Pro Thr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-461 VH 核酸序列

<400> 26
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggaccc 300

actgacagca gcggatactt ggacatggac gtatggggca agggtacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 27
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-465 VH 胺基酸序列

<400> 27

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-465 VH 核酸序列

<400> 28
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagatcacct 300

acggacggat actatttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 29
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIB-4-564 VH 胺基酸序列

<400> 29

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-564 VH 核酸序列

<400> 30
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actgggcttg gatccggcag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattggg agtatctatc atagtgggag cacctactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gttctgtgac cgccgcagac acggcggtgt actactgcgc cagagatcca 300

ggatacagct gggagtactt tgactactgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 31
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-484 VH 胺基酸序列

<400> 31

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 32
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-484 VH 核酸序列

<400> 32

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc       60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct      120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac      180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat      240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta      300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc      360

tcctca                                                                 366
```

<210> 33
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-469 VH 胺基酸序列

<400> 33

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 Asp Leu Gly Tyr Gly Arg Ser Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-469 VH 核酸序列

<400> 34
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacttg 300

ggatacggca gaagttatga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 35
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-566 VH 胺基酸序列

<400> 35

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 Val 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 Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 36
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-566 VH 核酸序列

<400> 36
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagtccct 300

acatacagat acagctactt agccttcgat atctggggtc agggtacaat ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 37
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-567 VH 胺基酸序列

<400> 37

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

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

<210> 38
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-567 VH 核酸序列

<400> 38
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagattggga 300

agaaggtact acgcctatga tgggatggat gtttggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 39
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-569 VH 胺基酸序列

<400> 39

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

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

<210> 40
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-569 VH 核酸序列

<400> 40
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacgga 300

tctggataca gtccatacag cttcgaccca tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 41
<211> 125
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-588 VH 胺基酸序列

<400> 41

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 Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

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

<210> 42
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-588 VH 核酸序列

<400> 42
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaacctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggcggatcct acgactactg gagcggatac tggtacgacg tatggggtca gggtacaact 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 43
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-611 VH 胺基酸序列

<400> 43

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44

<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-611 VH 核酸序列

<400> 44
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaggtg 300

atatccaggg ttagctactt cgacctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 45
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-619 VH 胺基酸序列

<400> 45

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

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

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

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

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

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

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

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 46
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-619 VH 核酸序列

<400> 46
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacgga 300

ccaagagtca gtgactacta catggacgta tggggcaagg gtacaactgt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 47
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-626 VH 胺基酸序列

<400> 47

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-626 VH 核酸序列

<400> 48
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagtc atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacttg 300

cagtatagca tgacatactt cgactactgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 49
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-883 VH 胺基酸序列

<400> 49

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 50
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-883 VH 核酸序列

<400> 50
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacggc 300

agactaagct acacctggga cagatgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 51
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-419 VH 胺基酸序列

<400> 51

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 52
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-419 VH 核酸序列

<400> 52

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagagcct 300

accttctacg ccagctactt cgacctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 53
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-451 VH胺基酸序列

<400> 53

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Gly Gly Tyr Tyr Tyr Gln Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 54
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-451 VH 核酸序列

<400> 54
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct cctatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300

tcaggaggat actactacca gggattcgat tactggggac agggtacatt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 55
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-473 VH 胺基酸序列

<400> 55

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

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

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

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

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

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

Lys Asp Arg Leu Arg Tyr Ser Arg Trp Tyr Asp Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 56
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-473 VH 核酸序列

<400> 56
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt actactgcgc aaaagacagg 300

ttgagataca gcagatggta cgatgggatg gatgtttggg gccagggaac aactgtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 57
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-565 VH 胺基酸序列

<400> 57

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 58
<211> 368
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-565 VH 核酸序列

<400> 58
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagct 300

ggaatgtact ccagttatgc taactggttt gacccatggg gacagggtac attggtcacc 360

gtctcctc 368

<210> 59
<211> 120
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-573 VH 胺基酸序列

<400> 59

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Ser Lys Thr Lys Gly Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 60
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-573 VH 核酸序列

<400> 60
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

tctaagacca aagggtactt agacctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 61
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-579 VH 胺基酸序列

<400> 61

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Trp Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62
<211> 360
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-579 VH 核酸序列

<400> 62
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagggcct 300

tggtacagtt attactacat ggacgtatgg ggcaagggta caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 63
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-581 VH 胺基酸序列

<400> 63

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 Asp Pro Leu Tyr Tyr Arg Glu Gly Tyr Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 64
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-581 VH 核酸序列

<400> 64
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatcct 300

ttgtactaca gagaaggata cgttttcgat tactggggac agggtacatt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 65
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-582 VH 胺基酸序列

<400> 65

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-582 VH 核酸序列

<400> 66
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagcccct 300

acatacttct acagctacgg aatggacgta tggggccagg gaacaactgt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 67
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-585 VH 胺基酸序列

<400> 67

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

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

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 68
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-585 VH 核酸序列

<400> 68

```
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc       60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact actactgggg ctggatccgc      120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac      180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc      240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa      300
```

gtcggaacat actactacgg cttagacttc tggtttgacc cctggggaca gggtacattg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 69
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-587 VH 胺基酸序列

<400> 69

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Pro Gly Tyr Glu Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 70
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-587 VH 核酸序列

<400> 70
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggaccg 300

cctggatacg agtactacat ggacgtatgg ggcaagggaa caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 71
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-590 VH 胺基酸序列

<400> 71

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-590 VH 核酸序列

<400> 72
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagaccag 300

gagtgggcct actacggcat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 73
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-592 VH 胺基酸序列

<400> 73

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Asn Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ala Leu Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 74
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-592 VH 核酸序列

<400> 74
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtaacagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300

tctaactacg acagcagcgg atacgcctta tactactatg gatggatgt atggggccag 360

ggaacaactg tcaccgtctc ctca 384

<210> 75
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-606 VH 胺基酸序列

<400> 75

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

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

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 Thr Lys Trp Ser Ser Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 76
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-606 VH 核酸序列

<400> 76

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaactaaa      300

tggtcatcaa gcccatacgg aatggacgta tggggccagg gaacaactgt caccgtctcc      360

tca                                                                    363
```

<210> 77
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-608 VH 胺基酸序列

<400> 77

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Leu Glu Thr Ser Glu Ala Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 78
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-608 VH 核酸序列

<400> 78
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300

aggttggaaa caagcgaggc aggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 79
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-616 VH胺基酸序列

<400> 79

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-616 VH 核酸序列

<400> 80
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggcggt 300

tctaaatact tcttcgacct atgggggaga ggtaccttgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 81
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-621 VH 胺基酸序列

<400> 81

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Ser Ile Ser Gly Ser Arg Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-621 VH 核酸序列

<400> 82
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300

ggatctatat ccggatctag attcgactac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 83
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-622 VH 胺基酸序列

<400> 83

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 84
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-622 VH 核酸序列

<400> 84
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagatggc 300

gctaccacag taagctattt gtcattcgac atatggggtc agggtacaat ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 85
<211> 125
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-627 VH 胺基酸序列

<400> 85

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr 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 Ala Asp Tyr Asp Tyr Trp Ser Gly Tyr Gly Gly Leu Gly Met
            100                 105                 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 86
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-627 VH 核酸序列

<400> 86

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180
```

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagctgac 300

tacgactact ggagcggata cggaggtctc ggaatggacg tatggggcca gggaacaact 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 87
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1335 VH 胺基酸序列

<400> 87

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 88

<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1335 VH 核酸序列

<400> 88
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgata tgcattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 89
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1336 VH 胺基酸序列

<400> 89

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Gly Glu Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 90
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1336 VH 核酸序列

<400> 90
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggg agctatgata tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg gtgagagtta catatactac 180

gcagagtcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggaggatacg cagggtacta cggcatggat gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 91
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-408 VH 胺基酸序列

<400> 91

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr 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 Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

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

<210> 92
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-408 VH胺基酸序列

<400> 92
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaacctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatcca 300

ggagcctacg acgactggag cggatatgat gattatggaa tggacgtatg gggccaggga 360

acaactgtca ccgtctcctc a 381

<210> 93
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-416 VH 胺基酸序列

<400> 93

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr 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 Glu Gly Pro Met Leu Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Asn Trp Phe
100 105 110

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

<210> 94
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-416 VH 核酸序列

<400> 94
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaaggt 300

cctatgctag actacccaac ctacagcaac tggttcgacc catggggaca gggtacattg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 95
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-629 VH胺基酸序列

<400> 95

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

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

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

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

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

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

<210> 96
<211> 372

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-629 VH 核酸序列

<400> 96
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagtc atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagatccc 300

tctcaagact acgcaaccgg aaccggttgg ttcgatccct ggggacaggg tacattggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 97
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-885 VH 胺基酸序列

<400> 97

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr 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 Glu Gly Pro Met Leu Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Asn Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 98
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-885 VH 核酸序列

<400> 98
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaaggt 300

cctatgctag actacccaac ctacagcaac tggttcgacc catggggaca gggtacattg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 99
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-607 VH 胺基酸序列

<400> 99

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 100
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-607 VH 核酸序列

<400> 100
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct cctatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagat 300

cgtggataca gctacgagga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 101
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-471 VH 胺基酸序列

<400> 101

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 102
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-471 VH 核酸序列

<400> 102
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagatca 300

ggagtgagcg gatcgggatc tgataattgg ttcgatccat ggggacaggg tacaactgtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 103
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-472 VH胺基酸序列

<400> 103

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Gly Arg Tyr Ser Gly Ser Trp Ser Trp Asn Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 104
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-472 VH 核酸序列

<400> 104
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggaggt 300

agatacagcg gctcgtggag ctggaacata tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 105
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-439 VH 胺基酸序列

<400> 105

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 Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ala Thr Glu Ser Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 106
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-439 VH 核酸序列

<400> 106
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaacctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagaggct 300

acagaaagct actactacat ggacgtatgg ggcaagggta caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 107
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-446 VH 胺基酸序列

<400> 107

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-446 VH 核酸序列

<400> 108
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagggttg 300

gaagtgggat attatggata ctttgattac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 109
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-568 VH 胺基酸序列

<400> 109

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

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

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 110
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-568 VH 核酸序列

<400> 110

```
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc       60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc      120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac      180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc      240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac      300

ttgggatacg cagctaccta cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc      360

tca                                                                    363
```

<210> 111
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-615 VH 胺基酸序列

<400> 111

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 Asp Ser Pro Ser Ser Ser Ser Tyr Trp Ser Leu Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 112
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-615 VH 核酸序列

<400> 112
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagactct 300

cctagcagca gctcgtactg gagtttagac ctatggggga gaggtacctt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 113
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-628 VH 胺基酸序列

<400> 113

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 114
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-628 VH 核酸序列

<400> 114
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagagcct 300

atagcctacg gtgctacctt agacctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 115
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-882 VH 胺基酸序列

<400> 115

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 Gly Pro Thr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 116
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-882 VH 核酸序列

<400> 116
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggaccc 300

actgacagca gcggatactt ggacatggac gtatggggca agggtacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 117
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-884 VH 胺基酸序列

<400> 117

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

```
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ser Pro Arg His Lys Val Arg Gly Pro Asn Trp Phe Asp
            100                 105                 110

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

<210> 118
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-884 VH 核酸序列

<400> 118
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagatca 300

cctaggcaca aagtgcgtgg ccccaattgg tttgatccat ggggacaggg tacattggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 119
<211> 121
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-886 VH 胺基酸序列

<400> 119

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

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 120
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-886 VH 核酸序列

<400> 120
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatccc 300

gctcactcct acctagacgc ctttgatatt tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 121
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-887 VH胺基酸序列

<400> 121

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

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

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

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

Ala Arg Asp Ala Glu Ala His Trp Ile Pro Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122

<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-887 VH 核酸序列

<400> 122
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgct 300

gaagcacact ggatccccgg aatggacgta tggggccagg gaacaactgt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 123
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-888 VH 胺基酸序列

<400> 123

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 124
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-888 VH 核酸序列

<400> 124
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggaccc 300

actgacagca gcggatactt ggacatggac gtatggggca agggtacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 125
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-889 VH 胺基酸序列

<400> 125

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

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

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 126
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-889 VH 核酸序列

<400> 126
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagat 300

gtaggatggt acaccgaata cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 127
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-433 VH 胺基酸序列

<400> 127

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 128
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-433 VH 核酸序列

<400> 128
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtcgct actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300

gcaggataca gcgcagagtt gttcgactac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 129
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-445 VH胺基酸序列

<400> 129

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 130
<211> 357

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-445 VH 核酸序列

<400> 130
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tccactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagatgta 300

ggacaagact actggttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 131
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-470 VH 胺基酸序列

<400> 131

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 132
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-470 VH 核酸序列

<400> 132
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgct 300

ggcatagcct gggccttaga ttactgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 133
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-625 VH 胺基酸序列

<400> 133

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Gly Trp Tyr Thr Glu Val Leu Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 134
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-625 VH 核酸序列

<400> 134
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt acgcatgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagat 300

cgtggatggt acaccgaagt gttagacata tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 135
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1264 VH 胺基酸序列

<400> 135

```
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 Asp Gly Asp Ser Ser Val Tyr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 136
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1264 VH 核酸序列

<400> 136

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacgga      300

gacagcagcg tgtacgcctt cgattattgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca      360
```

<210> 137
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1265 VH 胺基酸序列

<400> 137

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Arg His Tyr Tyr Glu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 138
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1265 VH 核酸序列

<400> 138

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300

ggcagacact actacgagtt gttcgactac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 139
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1266 VH胺基酸序列

<400> 139

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 Asp His Gly Trp Ala Ile Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 140
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1266 VH 核酸序列

<400> 140
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc aagagaccac 300

ggatgggcca tctacggaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 141
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1267 VH 胺基酸序列

<400> 141

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 Asp His Gly Trp Ala Ile Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 142
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1267 VH 核酸序列

<400> 142
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc aagagaccac 300

ggatgggcca tctacggaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 143
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1268 VH 胺基酸序列

<400> 143

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 Asp Pro Pro Ser Trp Tyr Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 144
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1268 VH 核酸序列

<400> 144
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagaccca 300

cctagttggt acgtattcga catatggggt cagggtacaa tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 145
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-1269 VH 胺基酸序列

<400> 145

```
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 Asp Arg Gly Gln Tyr Tyr His Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 146
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1269 VH 核酸序列

<400> 146

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240
```

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatcgt 300

ggacaatact accacttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 147
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1270 VH 胺基酸序列

<400> 147

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 148
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-1270 VH 核酸序列

<400> 148
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacacg 300

ggaggatacg cctttgatat ttggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 149
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1271 VH 胺基酸序列

<400> 149

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 150
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1271 VH 核酸序列

<400> 150
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacacg 300

ggaggatacg cctttgatat ttggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 151
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1272 VH 胺基酸序列

<400> 151

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1272 VH 核酸序列

<400> 152
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg 300

ggaggatacg cctttgatat ttggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 153
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1273 VH 胺基酸序列

<400> 153

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 154
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1273 VH 核酸序列

<400> 154

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacacg      300

ggaggatacg cctttgatat ttggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca            354
```

<210> 155
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1274 VH 胺基酸序列

<400> 155

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 156
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1274 VH 核酸序列

<400> 156
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg 300

ggaggatacg cctttgatat ttggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 157
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1275 VH胺基酸序列

<400> 157

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 158
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1275 VH 核酸序列

<400> 158
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagat 300

gtaggaagaa cctacgagct attcgacata tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 159
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1276 VH 胺基酸序列

<400> 159

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 160
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1276 VH 核酸序列

<400> 160
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagat 300

gtaggaagaa cctacgagct attcgacata tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 161
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1277 VH 胺基酸序列

<400> 161

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 Gly Gly Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Arg Asp Gly
100 105 110

Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 162
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1277 VH 核酸序列

<400> 162
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggtgga 300

actgggtact actacggaag cggaagcaga gacggctacc actattacta cggcatggac 360

gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc tcctca 396

<210> 163
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1278 VH 胺基酸序列

<400> 163

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Gly Glu Leu Gly Tyr Tyr Leu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 164
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1278 VH 核酸序列

<400> 164
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggacct 300

ggagaattgg gatattattt agccttcgat atctggggtc agggtacaat ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 165
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1279 VH胺基酸序列

<400> 165

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 Gly Pro Thr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 166
<211> 366

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1279 VH 核酸序列

<400> 166
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggaccc 300

actgacagca gcggatactt ggacatggac gtatggggca agggtacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 167
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1280 VH 胺基酸序列

<400> 167

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Trp Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 168
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1280 VH 核酸序列

<400> 168
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagggcct 300

tggtacagtt attactacat ggacgtatgg ggcaagggta caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 169
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1281 VH 胺基酸序列

<400> 169

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

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

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

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Thr Thr Arg Ser Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 170
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1281 VH 核酸序列

<400> 170
caagtacaat tacaacagtg gggagctggt ttattaaagc cttcagaaac tttaagtttg 60

acctgtgctg tttacggtgg atcattttct ggttattact ggagttggat tcgtcaacca 120

ccaggcaaag gattggagtg gatcggtgag atagaccatt caggctccac taactacaat 180

ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag aactacaaga 300

tccaaatact acggcatgga tgtatggggc cagggtacaa tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 171
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1282 VH 胺基酸序列

<400> 171

```
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 Val 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 Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile Trp
            100                 105                 110

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

<210> 172
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1282 VH 核酸序列

<400> 172

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt      60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc     120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac     180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac     240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagtccct     300

acatacagat acagctactt agccttcgat atctggggtc agggtacaat ggtcaccgtc     360
```

tcctca 366

<210> 173
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1283 VH 胺基酸序列

<400> 173

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 Val 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 Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 174
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1283 VH 核酸序列

<400> 174
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagtccct 300

acatacagat acagctactt agccttcgat atctggggtc agggtacaat ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 175
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1284 VH 胺基酸序列

<400> 175

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 Val 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 Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 176
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1284 VH 核酸序列

<400> 176
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catcaggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagtccct 300

acatacagat acagctactt agccttcgat atctggggtc agggtacaat ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 177
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1285 VH 胺基酸序列

<400> 177

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 Val 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 Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 178
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1285 VH 核酸序列

<400> 178
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagtccct 300

acatacagat acagctactt agccttcgat atctggggtc agggtacaat ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 179
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1286 VH 胺基酸序列

<400> 179

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
1 5 10 15

```
Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
            20                  25                  30

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
        35                  40                  45

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
    50                  55                  60

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

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala
                85                  90                  95

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 180
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1286 VH 核酸序列

<400> 180
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagtccct 300

acatacagat acagctactt agccttcgat atctggggtc agggtacaat ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 181
<211> 124
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1287 VH 胺基酸序列

<400> 181

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ser Pro Arg His Lys Val Arg Gly Pro Asn Trp Phe Asp
            100                 105                 110

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

<210> 182
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1287 VH 核酸序列

<400> 182

```
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc       60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact actactgggg ctggatccgc      120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac      180
```

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagatca 300

cctaggcaca aagtgcgtgg ccccaattgg tttgatccat ggggacaggg tacattggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 183
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-397 VH胺基酸序列

<400> 183

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 184

<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-397 VH 核酸序列

<400> 184
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actgggcttg gatccggcag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattggg agtatctatc atagtgggag cacctactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gttctgtgac cgccgcagac acggcggtgt actactgcgc cagagatgtg 300

tggtacgtcg gcggtttcga tccctgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 185
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-578 VH 胺基酸序列

<400> 185

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 186
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-578 VH 核酸序列

<400> 186
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct cctatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgctagagat 300

aagtaccaag actattcatt cgacatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 187
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-631 VH 胺基酸序列

<400> 187

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 188
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-631 VH 核酸序列

<400> 188
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagccgag 300

aacagaggag actacgaggc atggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 189
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-612 VH 胺基酸序列

<400> 189

```
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 Asp Ala Gly Tyr His Trp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 190
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-612 VH 核酸序列

<400> 190
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacgca 300

ggataccact ggtacggaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 191
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-605 VL 胺基酸序列

<400> 191

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

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

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

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

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

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

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

<210> 192
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-605 VL 核酸序列

<400> 192
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcagacgtct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-475 VL 胺基酸序列

<400> 193

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

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

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

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

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

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

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

<210> 194
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-475 VL 核酸序列

<400> 194
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattacc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tcctccaatt tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 195
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-477 VL 胺基酸序列

<400> 195

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Val Asn Trp Pro Ile
85 90 95

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

<210> 196
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-477 VL 核酸序列

<400> 196
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagcttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gacgtcaatt ggcctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 197
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-479 VL 胺基酸序列

<400> 197

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

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

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

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

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

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

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

<210> 198
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-479 VL 核酸序列

<400> 198
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag taccgcatcc tctctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 199
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-480 VL 胺基酸序列

<400> 199

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 200
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-480 VL 核酸序列

<400> 200
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaggcacg acagcccccc 300

tggacttttg gcggagggac caaggttgag atcaaa 336

<210> 201
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-558 VL 胺基酸序列

<400> 201

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

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

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

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

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

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

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

<210> 202
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-558 VL 核酸序列

<400> 202
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattggt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gccggaagct actctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 203
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-414 VL 胺基酸序列

<400> 203

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

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

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

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

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

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

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

<210> 204
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-414 VL 核酸序列

<400> 204

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc       60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca      120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct      240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggagacgtct tccctttcac ttttggcgga      300

gggaccaagg ttgagatcaa a                                                321
```

<210> 205
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-415 VL 胺基酸序列

<400> 205

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

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

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

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

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

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

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

<210> 206
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-415 VL 核酸序列

<400> 206
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattgac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggagacgcct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 207
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-425 VL 胺基酸序列

<400> 207

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 208
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-425 VL 核酸序列

<400> 208
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcgactact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtacgaca gtcaccctta cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 209
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-440 VL 胺基酸序列

<400> 209

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 Ala Leu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 210
<211> 339

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-440 VL 核酸序列

<400> 210
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagta cgccctcgac 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

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

<220>
<223> BIIB-9-452 VL 胺基酸序列

<400> 211

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Phe
85 90 95

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

<210> 212
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-452 VL 核酸序列

<400> 212
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccaataatt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

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

<220>
<223> BIIB-9-460 VL 胺基酸序列

<400> 213

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asp Asn Phe Pro Phe
85 90 95

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

<210> 214
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-460 VL 核酸序列

<400> 214
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cacgacaatt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 215
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-461 VL 胺基酸序列

<400> 215

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His His His Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 216
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-461 VL 核酸序列

<400> 216
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagcttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag caccaccact ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 217
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-465 VL 胺基酸序列

<400> 217

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

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

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

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

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

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

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

<210> 218
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-465 VL 核酸序列

<400> 218
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattaat agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctccgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag tacgaaatct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIB-4-564 VL 胺基酸序列

<400> 219

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

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

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

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

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

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

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

<210> 220
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-564 VL 核酸序列

<400> 220

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc       60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgtcgccg tccctcctac ttttggcgga      300

gggaccaagg ttgagatcaa a                                                321
```

<210> 221
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-484 VL 胺基酸序列

<400> 221

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

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

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

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

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

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

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

<210> 222
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-484 VL 核酸序列

<400> 222
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattgcc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgccaact tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 223
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-469 VL 胺基酸序列

<400> 223

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 224
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-469 VL 核酸序列

<400> 224
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tccaataatt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 225
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-566 VL 胺基酸序列

<400> 225

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asp Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 226
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-566 VL 核酸序列

<400> 226
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagcttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cacgacaatt ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 227
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-567 VL 胺基酸序列

<400> 227

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

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

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

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

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

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

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

<210> 228
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-567 VL 核酸序列

<400> 228
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag tacagaatct actctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 229
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-569 VL 胺基酸序列

<400> 229

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

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

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

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

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

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

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

<210> 230
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-569 VL 核酸序列

<400> 230
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag gccgatgact tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 231
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-588 VL 胺基酸序列

<400> 231

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Asn Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 232
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-588 VL 核酸序列

<400> 232
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gcctacaatt ggcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 233
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-611 VL 胺基酸序列

<400> 233

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ile His Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 234
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-611 VL 核酸序列

<400> 234
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gacaatatcc acccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 235
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-619 VL 胺基酸序列

<400> 235

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 236
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-619 VL 核酸序列

<400> 236
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagacaact ggcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 237
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-626 VL 胺基酸序列

<400> 237

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

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

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

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

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

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

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

<210> 238
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-626 VL 核酸序列

<400> 238
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gacggaagtt accctcctct cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 239
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-883 VL 胺基酸序列

<400> 239

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp His Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 240
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-883 VL 核酸序列

<400> 240
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattacc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag gccgatcact tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 241
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-419 VL 胺基酸序列

<400> 241

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Ser Thr His Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 242
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-419 VL 核酸序列

<400> 242
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcagtaccc acccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 243
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-451 VL 胺基酸序列

<400> 243

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 Phe Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 244
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-451 VL 核酸序列

<400> 244
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagta ctacttcccc 300

ccttggactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 245
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-473 VL 胺基酸序列

<400> 245

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Phe Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 246
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-473 VL 核酸序列

<400> 246
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agaagtttcc tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 247
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-565 VL 胺基酸序列

<400> 247

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ser Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 248
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-565 VL 核酸序列

<400> 248
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gacagtaatc tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 249
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-573 VL 胺基酸序列

<400> 249

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Pro Pro
                85                  90                  95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 250
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-573 VL 核酸序列

<400> 250

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc       60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagcttct tagcctggta ccagcagaaa      120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca      180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag      240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtcccaca gtccccctta cacttttggc      300

ggagggacca aggttgagat caaa                                             324
```

<210> 251
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-579 VL 胺基酸序列

<400> 251

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 252
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-579 VL 核酸序列

<400> 252
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gcattcagtt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 253
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-581 VL 胺基酸序列

<400> 253

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Leu Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 254
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-581 VL 核酸序列

<400> 254
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacctct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 255
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-582 VL 胺基酸序列

<400> 255

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ile Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 256
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-582 VL 核酸序列

<400> 256
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag gccgatatcc tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 257
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-585 VL 胺基酸序列

<400> 257

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Tyr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 258
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-585 VL 核酸序列

<400> 258
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatagtt accctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 259
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-587 VL 胺基酸序列

<400> 259

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 260
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-587 VL 核酸序列

<400> 260
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcagacagtt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 261
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-590 VL 胺基酸序列

<400> 261

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asp Asn Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 262
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-590 VL 核酸序列

<400> 262
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcgacaatt tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 263
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-592 VL 胺基酸序列

<400> 263

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Tyr Asp Thr Pro Ile
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 264
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-592 VL 核酸序列

<400> 264
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ccatacgaca ctcctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 265
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-606 VL 胺基酸序列

<400> 265

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Leu Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 266
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-606 VL 核酸序列

<400> 266
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tccgatctct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 267
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-608 VL 胺基酸序列

<400> 267

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

Phe Leu Tyr Thr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 268
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-608 VL 核酸序列

<400> 268
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagtt cctctacact 300

cctacttttg gcggagggac caaggttgag atcaaa 336

<210> 269
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-616 VL 胺基酸序列

<400> 269

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Asn Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 270
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-616 VL 核酸序列

<400> 270
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagcttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccgacaatt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 271
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-621 VL 胺基酸序列

<400> 271

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

Phe Tyr Leu Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 272
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-621 VL 核酸序列

<400> 272
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagtt ctacctcccc 300

ccttggactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 273
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-622 VL 胺基酸序列

<400> 273

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ser Thr Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 274
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-622 VL 核酸序列

<400> 274
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagcttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cactccacct ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 275
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-627 VL 胺基酸序列

<400> 275

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Arg Glu Arg Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 276
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-627 VL 核酸序列

<400> 276
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaggcacg agaacgccct 300

tggacttttg gcggagggac caaggttgag atcaaa 336

<210> 277
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-408 VL 胺基酸序列

<400> 277

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Val Trp Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 278
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-408 VL 核酸序列

<400> 278
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccttcgtct ggcctcctat cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 279
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-416 VL 胺基酸序列

<400> 279

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Val Val Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 280
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-416 VL 核酸序列

<400> 280

```
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc       60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct      120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc      180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct      240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagtcgtct ggcctcctac ttttggcgga      300

gggaccaagg ttgagatcaa a                                                321
```

<210> 281
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-629 VL 胺基酸序列

<400> 281

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asp Ser Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 282
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-629 VL 核酸序列

<400> 282
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ctcgattccc tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 283
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-885 VL 胺基酸序列

<400> 283

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Val Ile Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 284
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-885 VL 核酸序列

<400> 284
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaaa gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagtcatct ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 285
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-607 VL 胺基酸序列

<400> 285

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Gly Arg Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 286
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-607 VL 核酸序列

<400> 286
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gccggacgct accctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 287
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-471 VL 胺基酸序列

<400> 287

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 288
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-471 VL 核酸序列

<400> 288
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gactacaatt acccttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 289
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-472 VL 胺基酸序列

<400> 289

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 290
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-472 VL 核酸序列

<400> 290
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agatccgact ggcctacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 291
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-439 VL 胺基酸序列

<400> 291

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 292
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-439 VL 核酸序列

<400> 292
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagacaact ggcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 293
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-446 VL 胺基酸序列

<400> 293

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 294
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-446 VL 核酸序列

<400> 294
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gaagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtacggaa acagtcctct cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 295
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-568 VL 胺基酸序列

<400> 295

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 296
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-568 VL 核酸序列

<400> 296
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgatgact acctcacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 297
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-615 VL 胺基酸序列

<400> 297

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Cys His Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 298
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-615 VL 核酸序列

<400> 298
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tcctgtcact ggccttggac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 299
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-628 VL 胺基酸序列

<400> 299

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Val Phe Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 300
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-628 VL 核酸序列

<400> 300
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcgactact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtacgtcg tcttcccttt cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 301
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-882 VL 胺基酸序列

<400> 301

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asp Asn Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 302
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-882 VL 核酸序列

<400> 302
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cacgacaatt tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 303
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-884 VL 胺基酸序列

<400> 303

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Leu Leu Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 304
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-884 VL 胺基酸序列

<400> 304
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtaccacc tcctccctcc tacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 305
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-886 VL 胺基酸序列

<400> 305

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 306
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-886 VL 核酸序列

<400> 306
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcatccagtt tcccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 307
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-887 VL 胺基酸序列

<400> 307

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 308
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-887 VL 核酸序列

<400> 308
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcatccagtt tcccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 309
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-888 VL 胺基酸序列

<400> 309

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 310
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-888 VL 核酸序列

<400> 310
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagggccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccttcaact ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 311
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-889 VL 胺基酸序列

<400> 311

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 312
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-889 VL 核酸序列

<400> 312
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccattagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccttcaact ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 313
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-433 VL 胺基酸序列

<400> 313

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ala Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 314
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-433 VL 核酸序列

<400> 314
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tccagtgcct accctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 315
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-445 VL 胺基酸序列

<400> 315

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 316
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-445 VL 核酸序列

<400> 316
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatagc gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tacgacaatt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 317
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-470 VL 胺基酸序列

<400> 317

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Pro His Ser Trp Thr Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 318
<211> 315
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-470 VL 核酸序列

<400> 318
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcat ccccactctt ggacttttgg cggagggacc 300

aaggttgaga tcaaa 315

<210> 319
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-625 VL 胺基酸序列

<400> 319

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Thr Asp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 320
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-625 VL 核酸序列

<400> 320
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacaccg accctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 321
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1264 VL 胺基酸序列

<400> 321

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asp Asp Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 322
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1264 VL 核酸序列

<400> 322
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattacc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag gtcgatgact acccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 323
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1265 VL 胺基酸序列

<400> 323

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 324
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1265 VL 核酸序列

<400> 324
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggaaatagtt tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 325
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1266 VL 胺基酸序列

<400> 325

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Leu Asn Phe Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 326
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1266 VL 核酸序列

<400> 326
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ccccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agactcaatt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 327
<211> 113

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1267 VL 胺基酸序列

<400> 327

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

His Tyr Val Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 328
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1267 VL 核酸序列

<400> 328
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca ctacgtcttc 300

cctttcactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 329
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1268 VL 胺基酸序列

<400> 329

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Thr Val Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 330
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-1268 VL 核酸序列

<400> 330
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccaccgtct ggcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 331
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1269 VL 胺基酸序列

<400> 331

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 332
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1269 VL 核酸序列

<400> 332
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcgcc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcatccagtt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 333
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1270 VL 胺基酸序列

<400> 333

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala Asp Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 334
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1270 VL 核酸序列

<400> 334
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tccgccgatt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 335
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1271 VL 胺基酸序列

<400> 335

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Phe Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 336
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1271 VL 核酸序列

<400> 336
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggattcagtt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 337
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1272 VL 胺基酸序列

<400> 337

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 338
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1272 VL 核酸序列

<400> 338
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcatccagtt tcccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 339
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1273 VL 胺基酸序列

<400> 339

Glu Ile Val Leu Thr Gln Tyr Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala Asn Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 340
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1273 VL 核酸序列

<400> 340
gaaattgtgt tgacacagta tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tccgccaatt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 341
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1274 VL 胺基酸序列

<400> 341

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 342
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1274 VL 核酸序列

<400> 342
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaattcct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 343
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1275 VL 胺基酸序列

<400> 343

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 344
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1275 VL 核酸序列

<400> 344
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc ggctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaattccc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 345
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1276 VL 胺基酸序列

<400> 345

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 346
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1276 VL 核酸序列

<400> 346
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggaaatagtt tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 347
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1277 VL 胺基酸序列

<400> 347

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 348
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1277 VL 核酸序列

<400> 348
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagatcttg cagtttatta ctgtcagcag tccgccaatt ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 349
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1278 VL 胺基酸序列

<400> 349

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ala Asn Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 350
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1278 VL 核酸序列

<400> 350
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cacgccaatt ttcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 351
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1279 VL 胺基酸序列

<400> 351

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 352
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1279 VL 核酸序列

<400> 352
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcatccagtt tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 353
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1280 VL 胺基酸序列

<400> 353

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 354
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1280 VL 核酸序列

<400> 354
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gcatacagtc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 355
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1281 VL 胺基酸序列

<400> 355

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ile Ser Leu Pro Ile
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 356
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1281 VL 核酸序列

<400> 356
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaatcagtc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 357
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1282 VL 胺基酸序列

<400> 357

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn His Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 358
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1282 VL 核酸序列

<400> 358
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cacaatcacc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 359
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1283 VL 胺基酸序列

<400> 359

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 360
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1283 VL 核酸序列

<400> 360
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcatccagtt tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 361
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1284 VL 胺基酸序列

<400> 361

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn His Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 362
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1284 VL 核酸序列

<400> 362
gaaatagtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ctatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cacaatcacc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 363
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1285 VL 胺基酸序列

<400> 363

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asn Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 364
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1285 VL 核酸序列

<400> 364
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gcctccaatt tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 365
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1286 VL 胺基酸序列

<400> 365

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 366
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1286 VL 核酸序列

<400> 366
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg taacttatta ctgtcagcag gcatccagtt tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 367
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1287 VL 胺基酸序列

<400> 367

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Leu His Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 368
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1287 VL 核酸序列

<400> 368
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtaccacc tccaccctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 369
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-397 VL 胺基酸序列

<400> 369

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Asp His Pro Pro
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 370
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-397 VL 核酸序列

<400> 370
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tccgatgacc accctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 371
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-578 VL 胺基酸序列

<400> 371

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Phe Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 372
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-578 VL 核酸序列

<400> 372
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattgac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatttcc tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 373
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-631 VL 胺基酸序列

<400> 373

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Thr Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 374
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-631 VL 核酸序列

<400> 374
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag agaaccagtt tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 375
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-612 VL 胺基酸序列

<400> 375

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Leu Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 376
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-612 VL 核酸序列

<400> 376
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tccagtctct tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 377
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-891 VH胺基酸序列

<400> 377

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 Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly 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 Ala Ser Ile Tyr Arg Gly Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 378
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-891 VH 核酸序列

<400> 378
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tccactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc tagggcatct 300

atataccgag gtctcggagc cttcgacata tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 379
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-892 VH 胺基酸序列

<400> 379

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 Gly Leu Gly Arg Arg Thr Pro Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 380
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-892 VH 核酸序列

<400> 380
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggacta 300

ggaagaagaa ctccaaccgc ctttgatatt tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 381
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-893 VH 胺基酸序列

<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 Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

```
Tyr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Pro Gly Arg Arg Gln Tyr Ser Phe Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 382
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-893 VH 核酸序列

<400> 382

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagatcca      300

ggaagaaggc aatactcttt ctacggtatg gatgtctggg gccagggaac aactgtcacc      360

gtctcctca                                                              369
```

<210> 383
<211> 120
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-895 VH 胺基酸序列

<400> 383

```
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 Gly Gly Gly Tyr Lys Ser Arg Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 384
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-895 VH 核酸序列

<400> 384

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180
```

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggtgga 300

ggatacaaat ctagaggcat tgactactgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 385
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-896 VH 胺基酸序列

<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 Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Gly Gln Gln Arg Arg Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 386
<211> 360
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-896 VH 核酸序列

<400> 386
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggacta 300

ggacagcagc ggcgtggctt cgacatatgg ggtcagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 387
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-897 VH 胺基酸序列

<400> 387

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Arg Thr Tyr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 388
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-897 VH 核酸序列

<400> 388
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

gggagaacat actacggcgg ttggttcgat ccctggggac agggtacatt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 389
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-898 VH 胺基酸序列

<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 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 Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Arg Met Leu Arg Ala Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 390
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-898 VH 核酸序列

<400> 390
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaacctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggggac 300

aggatgttaa gagcattcga cccatgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 391
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-899 VH 胺基酸序列

<400> 391

```
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 Gly Pro Arg Thr Ser Ser Pro Leu Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
            100                 105                 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 392
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-899 VH 核酸序列

<400> 392

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagggcct      300

agaacatcat cacctctata cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc      360
```

tca 363

<210> 393
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-900 VH 胺基酸序列

<400> 393

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 Gly 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 Ser Gly Gly Met Tyr Asp Arg Glu Leu Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 394
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-900 VH 核酸序列

<400> 394
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaaccctg gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagatcaggc 300

ggaatgtacg accgagagct cggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 395
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-901 VH 胺基酸序列

<400> 395

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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Arg Pro Arg Arg Pro Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 396
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-901 VH 核酸序列

<400> 396
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgtcatgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc tagatcaaga 300

ccaagacgac caagcccata cggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 397
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-902 VH 胺基酸序列

<400> 397

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 Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Pro Arg Arg Ala Tyr Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 398
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-902 VH 核酸序列

<400> 398
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaaccctg gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggtggg 300

cctagaaggg cctacagctg gtactttgac tactggggac agggtacatt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 399
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-903 VH 胺基酸序列

<400> 399

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 Asp Leu Gly Tyr Thr Ala Gly Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 400
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-903 VH 核酸序列

<400> 400
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagacctg 300

ggatacaccg caggggcttt tggctactgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 401

<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-904 VH 胺基酸序列

<400> 401

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Gly Arg Ser Gly Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 402
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-904 VH 核酸序列

<400> 402
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggctct 300

ggaagatccg ggtaccatta ctggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 403
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-905 VH 胺基酸序列

<400> 403

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Thr Tyr Leu Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 404

<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-905 VH 核酸序列

<400> 404
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggcgga 300

acatacttag acacttgggg acagggtaca ttggtcaccg tctcctca 348

<210> 405
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-906 VH 胺基酸序列

<400> 405

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ser Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 406
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-906 VH 核酸序列

<400> 406
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagtctagt 300

agacatttcg attactgggg acggggtaca ttggtcaccg tctcctca 348

<210> 407
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-907 VH 胺基酸序列

<400> 407

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Met Ser Gly Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 408
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-907 VH 核酸序列

<400> 408
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actgggcttg gatccggcag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattggg agtatctatc atagtgggag cacctactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gttctgtgac cgccgcagac acggcggtgt actactgcgc cagagagtct 300

ggaatgagcg gagcggctta ctggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 409
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-908 VH 胺基酸序列

<400> 409

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Gly Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 410
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-908 VH 核酸序列

<400> 410

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc       60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct      120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat      180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggcccc      300

agaggaatgg acgtatgggg ccagggaaca actgtcaccg tctcctca                  348
```

<210> 411
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-909 VH 胺基酸序列

<400> 411

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Lys His Arg Arg Arg Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 412
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-909 VH 核酸序列

<400> 412
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc aaagggcaag 300

cacagaagga ggtcattcga catatggggt cagggtacaa tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 413
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-910 VH 胺基酸序列

<400> 413

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Pro Leu Gln Arg Gln Val Arg Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 414
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-910 VH 核酸序列

<400> 414
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtcaatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagaggt 300

cccttgcaaa gacaagtgag atacttcgac ctatgggggа gaggtacctt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 415
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-911 VH 胺基酸序列

<400> 415

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 416
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-911 VH 核酸序列

<400> 416
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggcagg 300

ggaatggatg tatggggcca gggaacaact gtcaccgtct cctca 345

<210> 417
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-912 VH 胺基酸序列

<400> 417

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Gly Arg Tyr Gly Tyr Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 418
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-912 VH 核酸序列

<400> 418
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagtccggt 300

ggaagatacg ggtacgacat atggggtcag ggtacaatgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 419
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-913 VH 胺基酸序列

<400> 419

```
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 Gly Gly Val Ser Arg Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

<210> 420
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-913 VH 核酸序列

<400> 420

```
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc       60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat      180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac      240
```

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagaggtggc 300

gtgagtagat tctggggaca gggtacattg gtcaccgtct cctca 345

<210> 421
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIB-12-914 VH 胺基酸序列

<400> 421

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 Ala Pro Arg Tyr Arg Gly Thr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 422
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-914 VH 核酸序列

<400> 422
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagccccc 300

agataccgag gtaccatgga tgtgtggggc cagggaacaa ctgtcaccgt ctcctca 357

<210> 423
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-915 VH 胺基酸序列

<400> 423

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Arg Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Gly Tyr Ala Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 424
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-915 VH 核酸序列

<400> 424
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtcgct actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagtt 300

ggaggaggat acgccaaccc atggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 425
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-916 VH 胺基酸序列

<400> 425

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 Gly Gly Arg Gln Lys Ala Thr Arg Arg Val Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 426
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-916 VH 核酸序列

<400> 426
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggaggt 300

agacaaaagg caacaaggag ggtagacgta tggggtcagg gtacagtggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 427
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-917 VH 胺基酸序列

<400> 427

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Phe Arg Pro Arg Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 428
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-917 VH 核酸序列

<400> 428
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc acctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac acggcgatgt actactgcgc cagaggcaga 300

ttcagaccta gaggcagatt cgactactgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 429
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-918 VH 胺基酸序列

<400> 429

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Leu Gly Gly Arg Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 430
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-918 VH 核酸序列

<400> 430
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc aaagagcttg 300

ggaggtagat cattcgacat atggggtcag ggtacaatgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 431
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-919 VH胺基酸序列

<400> 431

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 Val Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Asn Ile Ala Val Gly Arg Arg Tyr Ala Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 432
<211> 366

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-919 VH 核酸序列

<400> 432
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagtc atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggtgct 300

aacatagcag tcggcagacg ctacgcagac tactggggac agggtacatt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 433
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-920 VH 胺基酸序列

<400> 433

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 Pro 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 Gly Ser Gly His Thr Thr Met Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 434
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-920 VH 核酸序列

<400> 434
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagccctt acaatggtaa cacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagggtct 300

ggacacacaa ccatgttctg gggacagggt acattggtca ccgtctcctc a 351

<210> 435
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-921 VH 胺基酸序列

<400> 435

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Asp Arg Gly Thr Arg Ala Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 436
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-921 VH 核酸序列

<400> 436
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caaggtagga 300

gacagaggta cccgtgcatt cgacccatgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 437
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-922 VH 胺基酸序列

<400> 437

```
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 Arg Gly Arg Ile Ala Gly Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 438
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-922 VH 核酸序列

<400> 438

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt       60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac      180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaagagga      300

cgcatagcag gcatgtgggg ccagggaaca actgtcaccg tctcctca                  348
```

<210> 439
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-923 VH 胺基酸序列

<400> 439

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 Gly Ala Gly Tyr Leu Gln Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 440
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-923 VH 核酸序列

<400> 440
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggtgcc 300

ggatatctac agagagcctt cgatatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 441
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-924 VH 胺基酸序列

<400> 441

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Lys Ser Ser Glu Arg Gly Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 442
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-924 VH 核酸序列

<400> 442
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc aaagggcaag 300

agctcggaac gaggtctcaa cccatgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 443
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-926 VH 胺基酸序列

<400> 443

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 Asp Gly Arg Met Ala Arg Gly Ala Ser Pro Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 444
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-926 VH 核酸序列

<400> 444
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacggc 300

agaatggcaa gaggtgctag cccagattac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 445
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-927 VH 胺基酸序列

<400> 445

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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Gly Arg Lys Arg Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 446
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-927 VH 核酸序列

<400> 446
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgtcatgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagactca 300

ggaaggaaaa gatactacta catggacgta tggggcaagg gtacaactgt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 447
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-928 VH 胺基酸序列

<400> 447

Gln Val Gln Leu Val Glu Phe Gly Val Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Thr Tyr Leu Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 448
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-928 VH 核酸序列

<400> 448
caggtgcagc tggtggagtt tggggtaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggcgga 300

acatacttag acacttgggg acagggtaca ttggtcaccg tctcctca 348

<210> 449
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-929 VH胺基酸序列

<400> 449

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 Asp Gln Gly Tyr Ser Arg Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 450
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-929 VH 核酸序列

<400> 450
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagggaccag 300

ggatactcaa ggtcattcga catatggggt cagggtacaa tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 451
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-930 VH 胺基酸序列

<400> 451

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 Val Arg Gln Lys Ala Thr Leu Leu Phe Gln His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 452
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-930 VH 核酸序列

<400> 452
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagggtcaga 300

caaaaggcaa cattgttgtt ccaacactgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 453
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-931 VH 胺基酸序列

<400> 453

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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Val Gln Glu Tyr Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 454
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-931 VH 核酸序列

<400> 454
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgtcatgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagatccg 300

gtgcaggagt acggccccta ctactactac atggacgtat ggggcaaggg tacaactgtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 455
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-932 VH 胺基酸序列

<400> 455

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Leu Gly Tyr Arg Gly Ala Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 456
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-932 VH胺基酸序列

<400> 456
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagattggga 300

tacagagggg cctcagcttt cgacatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 457

<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-933 VH 胺基酸序列

<400> 457

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Pro Arg Phe Thr Gly Thr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 458
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-933 VH 核酸序列

<400> 458
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagacttcct 300

agattcactg gtaccgctta ctggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 459
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-934 VH 胺基酸序列

<400> 459

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Gly His Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 460

<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-934 VH 核酸序列

<400> 460
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagagtct 300

ggaggtcaca gctacggaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 461
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-935 VH 胺基酸序列

<400> 461

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Leu Glu Tyr Gly His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 462
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-935 VH 核酸序列

<400> 462
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagagttg 300

gaatatgggc attacggaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 463
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-936 VH 胺基酸序列

<400> 463

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Gly Trp Tyr Glu Ala Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 464
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-936 VH 核酸序列

<400> 464
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caaggacggt 300

ggatggtacg aggcatacgg aatggacgta tggggccagg gaacaactgt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 465
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-937 VH 胺基酸序列

<400> 465

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 Pro Thr Arg Met Leu Arg Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 466
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-937 VH 核酸序列

<400> 466
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagacctact 300

aggatgttaa ggagctacgg aatggacgta tggggccagg gaacaactgt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 467
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1288 VH胺基酸序列

<400> 467

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 Gly Gly Ala Asn Asp Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Trp Trp Tyr
100 105 110

Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 468
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1288 VH 核酸序列

<400> 468
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggaggt 300

gctaacgact acggcagcag cagccgatgg tggtacttcg acttatgggg gagaggtacc 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 469
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1289 VH 胺基酸序列

<400> 469

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 Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Pro Arg Thr Tyr Ala Thr Gly Ser His Asn Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 470
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1289 VH 核酸序列

<400> 470
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaaccctg gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggaccg 300

cctagaacct acgcaaccgg aagccacaat tggttcgacc cctggggaca gggtacattg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 471
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1290 VH 胺基酸序列

<400> 471

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 Gly 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 Glu Gly Gly Arg Tyr Val Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 472
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1290 VH 核酸序列

<400> 472
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaaccctg gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagaggga 300

ggaagatacg tgagaggaat ggacgtatgg ggccagggaa caactgtcac cgtctcctca 360

<210> 473
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1291 VH 胺基酸序列

<400> 473

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 Ser Arg Arg Met Trp Val Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 474
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1291 VH 核酸序列

<400> 474
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc tagatcaaga 300

aggatgtggg taggctactt cgacctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 475
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1292 VH胺基酸序列

<400> 475

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 Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Gly Arg Arg Gln Ser Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 476
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1292 VH核酸序列

<400> 476
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tccactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatcca 300

ggaagaaggc aaagttctgg attcgattac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 477
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1293 VH胺基酸序列

<400> 477

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 Gly Ser Gly Gly Lys His Arg Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 478
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1293 VH 核酸序列

<400> 478
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggctct 300

ggaggcaaac acagaggtct agacgtatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 479
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1294 VH 胺基酸序列

<400> 479

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 Gly Thr Arg Ser Ser Arg Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 480
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1294 VH 核酸序列

<400> 480
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggcact 300

agatccagca gagacatgga tgtgtggggc cagggaacaa ctgtcaccgt ctcctca 357

<210> 481
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1295 VH 胺基酸序列

<400> 481

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 Val 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 Val Gly Gly Ala Thr Thr Gly Lys Ile Gly Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 482
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1295 VH 核酸序列

<400> 482
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagagttgga 300

ggagccacca cagggaaaat cggatacgga atggacgtat ggggccaggg aacaactgtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 483
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1296 VH 胺基酸序列

<400> 483

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Pro Pro His Tyr Tyr Tyr Leu Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 484
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1296 VH 核酸序列

<400> 484
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc acctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt actactgcgc caagggccct 300

cctcactact actatctctg gtacttcgac ctatggggga gaggtacctt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 485
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1297 VH胺基酸序列

<400> 485

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Gly Gln Thr His Arg Arg Ser Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 486
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1297 VH 核酸序列

<400> 486
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagatcaggc 300

ggacaaacac acaggaggtc aatggacgta tggggccagg gaacaactgt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 487
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1298 VH 胺基酸序列

<400> 487

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Ser Asp Arg Arg Val Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 488
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1298 VH 核酸序列

<400> 488
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggaggt 300

tctgaccgca gagtgggcag ttggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 489
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1299 VH 胺基酸序列

<400> 489

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Arg Arg Ala Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 490
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1299 VH 核酸序列

<400> 490
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggcggt 300

tctagaaggg cctacgttta ttggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 491
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1300 VH 胺基酸序列

<400> 491

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Lys Tyr Leu His Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 492
<211> 347
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1300 VH 核酸序列

<400> 492
aggtgcagct ggtggagtct gggggaggcg tggtccagcc tgggaggtcc ctgagactct 60

cctgtgcagc gtctggattc accttcagta gctatggcat gcactgggtc cgccaggctc 120

caggcaaggg gctggagtgg gtggcagtta tatcgtatga tggaagtaat aaatactatg 180

cagactccgt gaagggccga ttcaccatct ccagagacaa ttccaagaac acgctgtatc 240

tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cggcggtgta ctactgcgcc agaggttcta 300

aatacctcca cgcatgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 347

<210> 493
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1301 VH胺基酸序列

<400> 493

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Asn Tyr Gly Arg Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 494
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1301 VH核酸序列

<400> 494
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaactgga 300

aactacggaa ggggaatgcc atactgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 495
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1302 VH胺基酸序列

<400> 495

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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 Ala Arg Ser Asp Trp Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 496
<211> 357
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1302 VH核酸序列

<400> 496
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc aagggctaga 300

agtgactgga gagccttcga tatatggggt cagggtacaa tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 497
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1303 VH胺基酸序列

<400> 497

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Thr Ser Arg Leu Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 498
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1303 VH 核酸序列

<400> 498
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggaccc 300

actagtaggt tattccaaca ctggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 499
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1304 VH 胺基酸序列

<400> 499

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Pro Gly Ser Arg Arg Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 500
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1304 VH 核酸序列

<400> 500
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caaggggcct 300

ggaagtagga ggttcgacat atggggtcag ggtacaatgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 501
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1305 VH 胺基酸序列

<400> 501

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Leu Gly Gly Arg Trp Ser Ser Asp Phe Gln His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 502
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1305 VH 核酸序列

<400> 502
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagctaggc 300

ggaagatgga gttctgactt ccaacactgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 503
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1306 VH 胺基酸序列

<400> 503

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Ala Gly Gly Ser Ala Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 504
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1306 VH 核酸序列

<400> 504
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtcaatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagaggt 300

gccggaggat ctgccccatg gggacagggt acattggtca ccgtctcctc a 351

<210> 505
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1307 VH胺基酸序列

<400> 505

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Leu Pro Arg Ser Arg Gly Leu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 506
<211> 366

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1307 VH 核酸序列

<400> 506
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actgggcttg gatccggcag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattggg agtatctatc atagtgggag cacctactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gttctgtgac cgccgcagac acggcggtgt actactgcgc cagaggtccc 300

ttgccaagat ctagaggctt agccttcgat atctggggtc agggtacaat ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 507
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1308 VH 胺基酸序列

<400> 507

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Arg Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Arg Ala Leu Gly Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 508
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1308 VH 核酸序列

<400> 508
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagacta 60

tccagagcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggacca 300

agagcattgg gaaccgcatt cgacatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 509
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1309 VH 胺基酸序列

<400> 509

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Thr Ser Arg Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 510
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1309 VH 核酸序列

<400> 510
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggcaga 300

tacacaagca gatacttcca cactgtggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 511
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1310 VH 胺基酸序列

<400> 511

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Leu Gly Gly Tyr Gly Ser Ser Gln Arg Tyr Phe Asp Leu Trp
            100                 105                 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 512
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1310 VH 核酸序列

<400> 512

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc       60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct       120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac       180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat       240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagattgggc       300

ggatacggaa gctcgcagcg atacttcgac ctatggggga gaggtacctt ggtcaccgtc       360
```

tcctca 366

<210> 513
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1311 VH 胺基酸序列

<400> 513

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Arg His Tyr Trp Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 514
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1311 VH 核酸序列

<400> 514
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggcaga 300

cactactggg ccgtctgggg acagggtaca ttggtcaccg tctcctca 348

<210> 515
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1312 VH胺基酸序列

<400> 515

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Met Gly His Trp Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 516
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1312 VH 核酸序列

<400> 516
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggaatg 300

ggacactgga ttgactactg gggacagggt acattggtca ccgtctcctc a 351

<210> 517
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1313 VH 胺基酸序列

<400> 517

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Gly Trp Trp Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 518
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1313 VH核酸序列

<400> 518
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggaacc 300

ggctggtggc gatactgggg acagggtaca ttggtcaccg tctcctca 348

<210> 519
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1314 VH胺基酸序列

<400> 519

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

```
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Gly Thr Arg Trp Ala Gly Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 520
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1314 VH 核酸序列

<400> 520
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggaact 300

agatgggcag ggaattgggg acagggtaca ttggtcaccg tctcctca 348

<210> 521
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1315 VH 胺基酸序列

<400> 521

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 Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Ser Ser Lys Arg Val Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 522
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1315 VH 核酸序列

<400> 522
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggaagg 300

cctagcagca aaagggttac atacttcgac tactggggac agggtacatt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 523
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1316 VH胺基酸序列

<400> 523

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Gly Gln Tyr Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 524
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1316 VH 核酸序列

<400> 524
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagtctgga 300

cagtatagag cctttgatat ttggggtcag ggtacaatgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 525
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1317 VH 胺基酸序列

<400> 525

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Val Gly Gly His Asp Thr Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 526
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1317 VH 核酸序列

<400> 526
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggcgta 300

ggaggacacg acacgagatg gggacagggt acattggtca ccgtctcctc a 351

<210> 527
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1318 VH 胺基酸序列

<400> 527

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Gly Asp Tyr Arg Ser Gly Ser Tyr Ser Gly Arg Ala Phe
100 105 110

Gly Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 528
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1318 VH 核酸序列

<400> 528
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaaaggga 300

gactacagga gcggaagcta ctccggaaga gccttcggta tatggggtca gggtacaatg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 529
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1319 VH 胺基酸序列

<400> 529

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr His Arg Ser Val Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 530
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1319 VH 核酸序列

<400> 530
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaactgga 300

taccacagaa gtgtatacta ttggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 531

<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1322 VH 胺基酸序列

<400> 531

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 Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly 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 Ser Arg Gln Arg His Arg Gly Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 532
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1322 VH 核酸序列

<400> 532
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tccactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc tagatcaaga 300

caaagacaca gaggtgattg gtacttcgat ttatgggggga gaggtacctt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 533
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1323 VH胺基酸序列

<400> 533

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 Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Arg Phe Pro Arg Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 534
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1323 VH 核酸序列

<400> 534
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tccactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggcaga 300

agattcccta gaggcttaga ttactgggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 535
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1324 VH 胺基酸序列

<400> 535

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 Val 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 Leu Pro Arg Tyr Ser Lys Arg Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 536
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1324 VH 核酸序列

<400> 536
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagacttcct 300

agatacagca aaagaggtct agacgtatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 537
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1325 VH 胺基酸序列

<400> 537

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 Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Tyr Met Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 538
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1325 VH 核酸序列

<400> 538
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggaggt 300

agatatatgt tagacccatg gggacagggt acattggtca ccgtctcctc a 351

<210> 539
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1326 VH 胺基酸序列

<400> 539

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Pro Leu Tyr Arg Arg Tyr Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 540
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1326 VH 核酸序列

<400> 540
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaacc attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caaggggccg 300

ttgtaccgca gatacggcta cggtatggac gtttggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 541
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1327 VH 胺基酸序列

<400> 541

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Leu Gly Leu Ala Arg Gly Gly Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 542
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1327 VH 核酸序列

<400> 542
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagttagga 300

ttggcaagag gaggtggata cggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 543
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1328 VH胺基酸序列

<400> 543

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Pro Ala Tyr Tyr Ser Gly His Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 544
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1328 VH 核酸序列

<400> 544
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagat 300

cccgcttact actcaggtca cgactattac tattatggaa tggatgtatg gggccaggga 360

acaactgtca ccgtctcctc a 381

<210> 545
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1329 VH 胺基酸序列

<400> 545

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ala Gly Ser Arg Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 546
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1329 VH 核酸序列

<400> 546
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggaggt 300

gctggatcaa ggtacttcca cactgtggga cagggtacat tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 547
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1330 VH 胺基酸序列

<400> 547

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Ser Ala Arg Trp Ile Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 548
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1330 VH 核酸序列

<400> 548
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggaggt 300

tctgcaagat ggatcaacat atggggtcag ggaacaactg tcaccgtctc ctca 354

<210> 549
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1331 VH胺基酸序列

<400> 549

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Pro His His Arg Gly His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 550
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1331 VH核酸序列

<400> 550
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caaggtacct 300

caccacagag gtcacgatta ctggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 551
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1332 VH胺基酸序列

<400> 551

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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Gly Arg Lys Ser Arg Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 552
<211> 357

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1332 VH 核酸序列

<400> 552
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgtcatgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagattggga 300

aggaaatcaa gggtattcga catatggggt cagggtacaa tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 553
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1333 VH 胺基酸序列

<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 Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Val 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 Val Ser Arg Arg Asp Tyr Pro Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 554
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1333 VH 核酸序列

<400> 554
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tggtctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc tagagtatct 300

agaagggact acccattagc cttcgatatc tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 555
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1334 VH 胺基酸序列

<400> 555

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Pro Arg Lys Gln Thr Gly His Val Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 556
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1334 VH 核酸序列

<400> 556
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagtccct 300

agaaagcaaa ctggtcacgt ggactactgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 557
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-894 VH 胺基酸序列

<400> 557

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ala His Ser Ser Met Ala Gly Leu Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 558
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-894 VH 核酸序列

<400> 558
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

ggagctcaca gcagcatggc agggctagac gtatggggtc agggtacaat ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 559
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-925 VH 胺基酸序列

<400> 559

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Pro Arg Tyr Tyr Trp Tyr Ser Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 560
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-925 VH 核酸序列

<400> 560
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt actactgcgc caagggcccc 300

agatactact ggtacagctg gtacttcgac ctatgggggga gaggtacctt ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 561
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1320 VH胺基酸序列

<400> 561

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Ser Gly Leu Leu Val Arg Glu His Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

```
Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
        115                 120                 125
```

<210> 562
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1320 VH 核酸序列

<400> 562

```
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc       60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc      120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac      180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc      240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagaggc      300

tctggattgc tagtccgaga gcactactac tactacatgg acgtatgggg caagggtaca      360

actgtcaccg tctcctca                                                    378
```

<210> 563
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1321 VH 胺基酸序列

<400> 563

```
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 Thr Pro Asp Thr Ser Ser Ala Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 564
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1321 VH 核酸序列

<400> 564
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaactcct 300

gacacaagct ctgctaccga ttggggacag ggtacattgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 565
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-891 VL 胺基酸序列

<400> 565

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 Phe Asn Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 566
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-891 VL 核酸序列

<400> 566
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagta cttcaacccc 300

cctttcactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 567
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-892 VL 胺基酸序列

<400> 567

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Leu Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 568
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-892 VL 核酸序列

<400> 568
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catttatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agactcaacc tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 569
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-893 VL 胺基酸序列

<400> 569

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala Ala Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 570
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-893 VL 核酸序列

<400> 570
gacatccagt tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcagccgcct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 571
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-895 VL 胺基酸序列

<400> 571

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105

<210> 572
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-895 VL 核酸序列

<400> 572
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcatccagtt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 573
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-896 VL 胺基酸序列

<400> 573

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 574
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-896 VL 核酸序列

<400> 574
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaattcct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 575
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-897 VL 胺基酸序列

<400> 575

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Gly Asn Tyr Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 576
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-897 VL 核酸序列

<400> 576
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caggacggaa actaccctta cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 577
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-898 VL 胺基酸序列

<400> 577

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Arg Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 578
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-898 VL 核酸序列

<400> 578
gacatccagt tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca ggctattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gtcaatcgct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 579
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-899 VL 胺基酸序列

<400> 579

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

Ser Tyr Thr Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 580
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-899 VL 核酸序列

<400> 580
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagtc ctacaccctc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 581
<211> 106
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-900 VL 胺基酸序列

<400> 581

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 582
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-900 VL 核酸序列

<400> 582
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag taccgaagct accctacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 583
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-901 VL 胺基酸序列

<400> 583

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala Asn Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 584
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-901 VL 核酸序列

<400> 584
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tccgccaatt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 585
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-902 VL 胺基酸序列

<400> 585

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 Ser 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

Ser Phe Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 586
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-902 VL 核酸序列

<400> 586
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttcctgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagtc cttctccact 300

cctttcactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 587
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-903 VL 胺基酸序列

<400> 587

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ala Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 588
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-903 VL 核酸序列

<400> 588
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagccaact ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 589
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-904 VL 胺基酸序列

<400> 589

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 590
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-904 VL 核酸序列

<400> 590
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccttcaact ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 591
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-905 VL 胺基酸序列

<400> 591

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Phe Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 592
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-905 VL 核酸序列

<400> 592
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagg agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtacggac gcttccctcc tacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 593
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-906 VL 胺基酸序列

<400> 593

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asp Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 594
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-906 VL 核酸序列

<400> 594
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tcctccgact ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 595
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-907 VL 胺基酸序列

<400> 595

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Arg
85 90 95

Leu Gly Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 596
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-907 VL 核酸序列

<400> 596
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcagagact cggcctccct 300

cctacttttg gcggagggac caaggttgag atcaaa 336

<210> 597
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-908 VL 胺基酸序列

<400> 597

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 598
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-908 VL 核酸序列

<400> 598
gacatccagt tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggatccagtc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 599
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-909 VL 胺基酸序列

<400> 599

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ser Asp Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 600
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-909 VL 核酸序列

<400> 600
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ctcagtgact ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 601
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-910 VL 胺基酸序列

<400> 601

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ser His Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 602
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-910 VL 核酸序列

<400> 602
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ctatcccaca ctcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 603
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-911 VL 胺基酸序列

<400> 603

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 604
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-911 VL 核酸序列

<400> 604
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agaagtaact tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 605
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-912 VL 胺基酸序列

<400> 605

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Asn Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 606
<211> 320
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-912 VL 核酸序列

<400> 606
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ttccacaatt tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa 320

<210> 607
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-913 VL 胺基酸序列

<400> 607

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Pro Tyr Pro Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 608
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-913 VL 核酸序列

<400> 608
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tacgcccccc accctcctct cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 609
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIB-12-914 VL 胺基酸序列

<400> 609

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 610
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-914 VL 核酸序列

<400> 610
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggatacaaca ctcctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 611
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-915 VL 胺基酸序列

<400> 611

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Arg Gln Arg Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 612
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-915 VL 核酸序列

<400> 612
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttggcttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaggcaag acagcgccct 300

tggacttttg gcggagggac caaggttgag atcaaa 336

<210> 613
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-916 VL 胺基酸序列

<400> 613

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ala Ile Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 614
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-916 VL 核酸序列

<400> 614
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ctagccatca ctcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 615
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-917 VL 胺基酸序列

<400> 615

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Phe Asn His Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 616
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-917 VL 核酸序列

<400> 616
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ctcttcaatc accctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 617
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-918 VL 胺基酸序列

<400> 617

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Phe Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 618
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-918 VL 核酸序列

<400> 618
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agatatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa atattcagtc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 619
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-919 VL 胺基酸序列

<400> 619

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Ser Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 620
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-919 VL 核酸序列

<400> 620
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gtcagcagtt accctacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 621
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-920 VL 胺基酸序列

<400> 621

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ala Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105

<210> 622
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-920 VL 核酸序列

<400> 622
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatagc gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccaatgcct accctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 623
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-921 VL 胺基酸序列

<400> 623

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Val Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 624
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-921 VL 核酸序列

<400> 624
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcag ggaaatgtct tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 625
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-922 VL 胺基酸序列

<400> 625

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 626
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-922 VL 核酸序列

<400> 626
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaggcact acagactcct 300

atcacttttg gcggagggac caaggttgag atcaaa 336

<210> 627
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-923 VL 胺基酸序列

<400> 627

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Lys Ser Leu Ser Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 628
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-923 VL 核酸序列

<400> 628
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag ttcaaaagtc tctctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 629
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-924 VL 胺基酸序列

<400> 629

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 630
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-924 VL 核酸序列

<400> 630
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggaaattcct tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 631
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-926 VL 胺基酸序列

<400> 631

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ser Phe Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 632
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-926 VL 核酸序列

<400> 632
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cactccttct ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 633
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-927 VL 胺基酸序列

<400> 633

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Leu Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 634
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-927 VL 核酸序列

<400> 634
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ttcaatctct ggcctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 635
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-928 VL 胺基酸序列

<400> 635

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Arg Phe Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 636
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-928 VL 核酸序列

<400> 636
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagg agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtacgtac gtttccctct cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 637
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-929 VL 胺基酸序列

<400> 637

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 Ser 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 Phe Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 638
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-929 VL 核酸序列

<400> 638
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttcctgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagta cttcagtctc 300

cctttcactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 639
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-930 VL 胺基酸序列

<400> 639

```
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 Phe 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 Phe Leu Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

Lys
```

<210> 640
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-930 VL 核酸序列

<400> 640
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagta cttcctctcc 300

cctttcactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 641
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-931 VL 胺基酸序列

<400> 641

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala Tyr Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 642
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-931 VL 核酸序列

<400> 642
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccgcctact ggccttggac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 643
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-932 VL 胺基酸序列

<400> 643

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 644
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-932 VL 核酸序列

<400> 644
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agccacagtg cccctacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 645
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-933 VL 胺基酸序列

<400> 645

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 646
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-933 VL 核酸序列

<400> 646
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtactccc gctcccctat cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 647
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-934 VL 胺基酸序列

<400> 647

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Asp His Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105

<210> 648
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-934 VL 核酸序列

<400> 648
gaaatagtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ttcaatgacc accctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 649
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-935 VL 胺基酸序列

<400> 649

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 650
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-935 VL 核酸序列

<400> 650
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagcttct tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtactcca gttcccctat cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 651
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-936 VL 胺基酸序列

<400> 651

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Asn Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 652
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-936 VL 核酸序列

<400> 652
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tcccacaatc tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 653
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-937 VL 胺基酸序列

<400> 653

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Glu
85 90 95

Arg Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 654
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-937 VL 核酸序列

<400> 654
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaggaaag acaaactcct 300

ctcacttttg gcggagggac caaggttgag atcaaa 336

<210> 655
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1288 VL 胺基酸序列

<400> 655

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

Ser Phe Asn Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 656
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1288 VL 核酸序列

<400> 656
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagtc cttcaacact 300

cctttcactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 657
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1289 VL 胺基酸序列

<400> 657

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 Ala Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 658
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1289 VL 核酸序列

<400> 658
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagta ctacgcctcc 300

cctttcactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 659
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1290 VL 胺基酸序列

<400> 659

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Phe Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 660
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1290 VL 核酸序列

<400> 660
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggattcagtt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 661
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1291 VL 胺基酸序列

<400> 661

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Leu Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 662
<211> 320
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1291 VL 核酸序列

<400> 662
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agactcaatc tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa 320

<210> 663
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1292 VL 胺基酸序列

<400> 663

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Leu Asn Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 664
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1292 VL 核酸序列

<400> 664
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agactcaatt tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 665
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1293 VL 胺基酸序列

<400> 665

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ile Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 666
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1293 VL 核酸序列

<400> 666
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatatct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 667
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1294 VL 胺基酸序列

<400> 667

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Thr Phe Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 668
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1294 VL 核酸序列

<400> 668
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gtcaatacct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 669
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1295 VL 胺基酸序列

<400> 669

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ile Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 670
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1295 VL 核酸序列

<400> 670
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaatcagtc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 671
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1296 VL 胺基酸序列

<400> 671

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Asp Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 672
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1296 VL 核酸序列

<400> 672
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtacgccg acagtcctct cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 673
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1297 VL胺基酸序列

<400> 673

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 674
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1297 VL 核酸序列

<400> 674
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ggcaacaatt ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 675
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1298 VL 胺基酸序列

<400> 675

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 676
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1298 VL 核酸序列

<400> 676
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag acaaatagtc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 677
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1299 VL 胺基酸序列

<400> 677

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Asn Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 678
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1299 VL 核酸序列

<400> 678
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ctcaataatt tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 679
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1300 VL 胺基酸序列

<400> 679

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 680
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1300 VL 核酸序列

<400> 680
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcatccagtt tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 681
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1301 VL 胺基酸序列

<400> 681

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ser Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 682
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1301 VL 核酸序列

<400> 682
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaaa gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tccagttcct ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 683
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1302 VL 胺基酸序列

<400> 683

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 684
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1302 VL 核酸序列

<400> 684
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcaataatc tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 685
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1303 VL 胺基酸序列

<400> 685

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 686
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1303 VL 核酸序列

<400> 686
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gcatacagtc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 687
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1304 VL 胺基酸序列

<400> 687

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Val Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 688
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1304 VL 核酸序列

<400> 688
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccaatgtcc ttcctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 689
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1305 VL胺基酸序列

<400> 689

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 690

<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1305 VL 核酸序列

<400> 690
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tccgccaatt ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 691
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1306 VL 胺基酸序列

<400> 691

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

Ser Val Asn Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 692
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1306 VL 核酸序列

<400> 692
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagtc cgtcaacact 300

cctctcactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 693
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1307 VL 胺基酸序列

<400> 693

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 694
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1307 VL 核酸序列

<400> 694
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agcttttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa acatacagta ctcctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 695
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1308 VL 胺基酸序列

<400> 695

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Gly Ser Phe Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 696
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1308 VL 核酸序列

<400> 696
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcgactact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caggccggaa gtttccctcc tacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 697
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1309 VL 胺基酸序列

<400> 697

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 698
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1309 VL 核酸序列

<400> 698
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaattccc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 699
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1310 VL 胺基酸序列

<400> 699

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 700
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1310 VL 核酸序列

<400> 700
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtgaacag gccagtaatt ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 701
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1311 VL 胺基酸序列

<400> 701

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asn Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 702
<211> 320
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1311 VL 核酸序列

<400> 702
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gcctccaatc tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa 320

<210> 703
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1312 VL胺基酸序列

<400> 703

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 704

<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1312 VL 核酸序列

<400> 704
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcatccagtt tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 705
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1313 VL 胺基酸序列

<400> 705

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn His Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 706
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1313 VL 核酸序列

<400> 706
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cacaatcacc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 707
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1314 VL 胺基酸序列

<400> 707

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Phe Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 708
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1314 VL 核酸序列

<400> 708
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatttct tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 709
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1315 VL 胺基酸序列

<400> 709

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Phe Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 710
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1315 VL 核酸序列

<400> 710
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcttcaatt ggcctccttg gacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 711
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1316 VL 胺基酸序列

<400> 711

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Asn Phe Pro Pro
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 712
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1316 VL 核酸序列

<400> 712
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ataaataact tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 713
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1317 VL 胺基酸序列

<400> 713

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Ser Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 714
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1317 VL 核酸序列

<400> 714
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag agacacagtc tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 715
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1318 VL 胺基酸序列

<400> 715

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 716
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1318 VL 核酸序列

<400> 716
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ctcaacaatt ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 717
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1319 VL 胺基酸序列

<400> 717

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asn Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105

<210> 718
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1319 VL 核酸序列

<400> 718
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gcctccaatt tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 719
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1322 VL 胺基酸序列

<400> 719

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 Ser 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

Ser Tyr Phe Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 720
<211> 338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1322 VL 核酸序列

<400> 720
acatcgtgat gacccagtct ccagactccc tggctgtgtc tctgggcgag agggccacca 60

tcaactgcaa gtccagccag agtgttttat acagctccaa caataagaac tacttagctt 120

ggtaccagca gaaaccagga cagcctccta agctgctcat ttcctgggca tctacccggg 180

aatccggggt ccctgaccga ttcagtggca gcgggtctgg gacagatttc actctcacca 240

tcagcagcct gcaggctgaa gatgtggcag tttattactg tcagcagtcc tacttcactc 300

ctttcacttt tggcggaggg accaaggttg agatcaaa 338

<210> 721
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1323 VL 胺基酸序列

<400> 721

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ile Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 722
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1323 VL 核酸序列

<400> 722
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaatatct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 723
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1324 VL 胺基酸序列

<400> 723

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Val Ser Trp Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 724
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1324 VL 核酸序列

<400> 724
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ctcgtctcct ggcctacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 725
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1325 VL 胺基酸序列

<400> 725

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Arg Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 726
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1325 VL 核酸序列

<400> 726
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag tccaatcgct accctaggac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 727
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1326 VL 胺基酸序列

<400> 727

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 728
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1326 VL 核酸序列

<400> 728

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc       60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagg agcagctact tagcctggta ccagcagaaa      120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca      180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag      240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caggcctaca gttccccttt gacttttggc      300

ggagggacca aggttgagat caaa                                             324
```

<210> 729
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1327 VL 胺基酸序列

<400> 729

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Gln Tyr Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asn Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 730
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1327 VL 核酸序列

<400> 730
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc cagtatgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag taccacaatt tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 731
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1328 VL 胺基酸序列

<400> 731

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 732
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1328 VL 核酸序列

<400> 732
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cccaattcct accctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 733
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1329 VL 胺基酸序列

<400> 733

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Lys Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Phe Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Lys Ile Lys
100 105

<210> 734
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1329 VL 核酸序列

<400> 734
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc aagtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatagc gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcttcaatt ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttaagatcaa a 321

<210> 735
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1330 VL 胺基酸序列

<400> 735

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Val Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105

<210> 736
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1330 VL 核酸序列

<400> 736
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gcatacagtg tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 737
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1331 VL 胺基酸序列

<400> 737

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Lys Lys Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Val Asn Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Phe Lys
100 105

<210> 738
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1331 VL 核酸序列

<400> 738
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccaaa aagtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagtcaatc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgtgttcaa a 321

<210> 739
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1332 VL 胺基酸序列

<400> 739

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Phe Lys
100 105

<210> 740
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1332 VL 核酸序列

<400> 740
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtatcagcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gtaaacagtt tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagttcaa a 321

<210> 741
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1333 VL 胺基酸序列

<400> 741

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Thr Trp Pro Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 742
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1333 VL 核酸序列

<400> 742

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc       60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct      120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc      180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct      240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcaatacct ggcctacttt tggcggaggg      300

accaaggttg agatcaaa                                                    318
```

<210> 743
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1334 VL 胺基酸序列

<400> 743

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Arg
85 90 95

Ile Gly Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 744
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1334 VL 核酸序列

<400> 744
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttggcttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcagagaat aggcactcct 300

tggacttttg gcggagggac caaggttgag atcaaa 336

<210> 745
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-894 VL 胺基酸序列

<400> 745

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asp Ala Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105

<210> 746
<211> 320
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-894 VL 核酸序列

<400> 746
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag gacgatgccc tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa 320

<210> 747
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-925 VL 胺基酸序列

<400> 747

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly Gly Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 748
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-925 VL 核酸序列

<400> 748
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtccggag gctcccctct cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 749
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1320 VL 胺基酸序列

<400> 749

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Asp Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 750
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1320 VL 核酸序列

<400> 750
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gcagacgaca ctccttggac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 751
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1321 VL 胺基酸序列

<400> 751

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Asn Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 752
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1321 VL 核酸序列

<400> 752
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ttcaccaatc tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 753
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 FIXa 抗體之 VH CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> Xaa 可為 V 或 G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可為 G 或 R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可為 Y 或 V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可為 A 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可為 G 或 D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 可為 G 或不存在

<400> 753

Ala Arg Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Xaa Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 754
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 FIXa 抗體之 VH CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可為 S、G 或任何保守取代

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可為 S、E 或任何保守取代

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 可為 D、E 或任何保守取代

<400> 754

Ser Ile Ser Ser Xaa Xaa Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Xaa Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 755
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 FIXa 抗體之 VH CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為 S、G 或任何保守取代

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可為 D、S 或任何保守取代

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可為 H、N 或任何保守取代

<400> 755

Phe Thr Phe Xaa Ser Tyr Xaa Met Xaa
1 5

<210> 756
<211> 145
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-FIX-147a-LC 胺基酸序列(活化因子 IX 之輕鏈)

<400> 756

Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15

Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30

Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45

Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60

Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80

Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95

Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110

Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125

Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140

Arg
145

<210> 757
<211> 435
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-FIX-147a-LC 核酸序列

<400> 757
tataattcag gtaaattgga agagtttgtt caagggaatc tagagagaga atgtatggaa 60

gaaaagtgta gttttgaaga agcacgagaa gtttttgaaa acactgaaag aacaactgaa 120

ttttggaagc agtatgttga tggagatcag tgtgagtcca atccatgttt aaatggcggc 180

agttgcaagg atgacattaa ttcctatgaa tgttggtgtc cctttggatt tgaaggaaag 240

aactgtgaat tagatgtaac atgtaacatt aagaatggca gatgcgagca gttttgtaaa 300

aatagtgctg ataacaaggt ggtttgctcc tgtactgagg gatatcgact tgcagaaaac 360

cagaagtcct gtgaaccagc agtgccattt ccatgtggaa gagtttctgt ttcacaaact 420

tctaagctca cccgt 435

<210> 758
<211> 256
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-FIX-147a-HC 胺基酸序列(活化 FIX 之重鏈)

<400> 758

Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile Val Asn
20 25 30

Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly Val Lys
35 40 45

Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu His Thr
50 55 60

Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp
85 90 95

Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile Ala Asp
100 105 110

Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr Val Ser
115 120 125

Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val Leu Gln
130 135 140

Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr
145 150 155 160

Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His Glu Gly
165 170 175

Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Glu
180 185 190

Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu
195 200 205

Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser Arg Tyr
210 215 220

Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His
245 250 255

<210> 759
<211> 768
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-FIX-147a-HC 核酸序列

<400> 759
gttgttggtg gagaagatgc caaaccaggt caattccctt ggcaggttgt tttgaatggt 60

aaagttgatg cattctgtgg aggctctatc gttaatgaaa aatggattgt aactgctgcc 120

cactgtgttg aaactggtgt taaaattaca gttgtcgcag gtgaacataa tattgaggag 180

acagaacata cagagcaaaa gcgaaatgtg attcgaatta ttcctcacca caactacaat 240

gcagctatta ataagtacaa ccatgacatt gcccttctgg aactggacga acccttagtg 300

ctaaacagct acgttacacc tatttgcatt gctgacaagg aatacacgaa catcttcctc 360

aaatttggat ctggctatgt aagtggctgg ggaagagtct tccacaaagg gagatcagct 420

ttagttcttc agtaccttag agttccactt gttgaccgag ccacatgtct tcgatctaca 480

aagttcacca tctataacaa catgttctgt gctggcttcc atgaaggagg tagagattca 540

tgtcaaggag atagtggggg acccccatgtt actgaagtgg aagggaccag tttcttaact 600

ggaattatta gctggggtga agagtgtgca atgaaaggca aatatggaat atataccaag 660

gtgtcccggt atgtcaactg gattaaggaa aaaacaaagc tcactggagg aggatccgga 720

ggaggatcct tgaacgacat ttttgaagcg caaaaaattg aatggcat 768

<210> 760
<211> 482
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-FIX-148 胺基酸序列

<400> 760

Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr
1 5 10 15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu
20 25 30

Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn
35 40 45

Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys
50 55 60

Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn
65 70 75 80

Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln
85 90 95

Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile
100 105 110

Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys
115 120 125

Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe
130 135 140

```
Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly
145                 150                 155                 160

Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe
                165                 170                 175

Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ala
            180                 185                 190

Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu
        195                 200                 205

Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe
    210                 215                 220

Thr Ala Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp
225                 230                 235                 240

Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile
                245                 250                 255

Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly
            260                 265                 270

Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu
        275                 280                 285

His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn
    290                 295                 300

Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu
305                 310                 315                 320

Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile
                325                 330                 335

Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr
            340                 345                 350

Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val
        355                 360                 365
```

Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg
370 375 380

Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His
385 390 395 400

Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val
405 410 415

Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly
420 425 430

Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser
435 440 445

Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Ser Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu
465 470 475 480

Trp His

<210> 761
<211> 1308
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-FIX-148 核酸序列

<400> 761
tataattcag gtaaattgga agagtttgtt caagggaatc tagagagaga atgtatggaa 60

gaaaagtgta gttttgaaga agcacgagaa gtttttgaaa acactgaaag aacaactgaa 120

ttttggaagc agtatgttga tggagatcag tgtgagtcca atccatgttt aaatggcggc 180

agttgcaagg atgacattaa ttcctatgaa tgttggtgtc cctttggatt tgaaggaaag 240

aactgtgaat tagatgtaac atgtaacatt aagaatggca gatgcgagca gttttgtaaa 300

aatagtgctg ataacaaggt ggtttgctcc tgtactgagg gatatcgact tgcagaaaac 360

cagaagtcct gtgaaccagc agtgccattt ccatgtggaa gagtttctgt ttcacaaact 420

tctaagctca cccgtgctga gactgttttt cctgatgtgg actatgtaaa ttctactgaa 480

gctgaaacca ttttggataa catcactcaa agcacccaat catttaatga cttcactgca 540

gttgttggtg gagaagatgc caaaccaggt caattccctt ggcaggttgt tttgaatggt 600

aaagttgatg cattctgtgg aggctctatc gttaatgaaa aatggattgt aactgctgcc 660

cactgtgttg aaactggtgt taaaattaca gttgtcgcag gtgaacataa tattgaggag 720

acagaacata cagagcaaaa gcgaaatgtg attcgaatta ttcctcacca caactacaat 780

gcagctatta ataagtacaa ccatgacatt gcccttctgg aactggacga acccttagtg 840

ctaaacagct acgttacacc tatttgcatt gctgacaagg aatacacgaa catcttcctc 900

aaatttggat ctggctatgt aagtggctgg ggaagagtct tccacaaagg gagatcagct 960

ttagttcttc agtaccttag agttccactt gttgaccgag ccacatgtct tcgatctaca 1020

aagttcacca tctataacaa catgttctgt gctggcttcc atgaaggagg tagagattca 1080

tgtcaaggag atagtggggg accccatgtt actgaagtgg aagggaccag tttcttaact 1140

ggaattatta gctggggtga agagtgtgca atgaaaggca aatatggaat atataccaag 1200

gtgtcccggt atgtcaactg gattaaggaa aaaacaaagc tcactggagg aggatccgga 1260

ggaggatcct tgaacgacat ttttgaagcg caaaaaattg aatggcat 1308

<210> 762
<211> 469
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-FX-015 胺基酸序列

<400> 762

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu
1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu
20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp
35 40 45

```
Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly
    50                  55                  60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn
65                  70                  75                  80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys
                85                  90                  95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala
            100                 105                 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly
        115                 120                 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val
    130                 135                 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp
145                 150                 155                 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp
                165                 170                 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu
            180                 185                 190

Thr Ala Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp
        195                 200                 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr
    210                 215                 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln
225                 230                 235                 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu
                245                 250                 255
```

```
Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn
            260                 265                 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu
        275                 280                 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro
    290                 295                 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile
305                 310                 315                 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg
                325                 330                 335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu
            340                 345                 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp
        355                 360                 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val
    370                 375                 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly
385                 390                 395                 400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr
                405                 410                 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro
            420                 425                 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys
        435                 440                 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln
    450                 455                 460

Lys Ile Glu Trp His
465
```

<210> 763
<211> 1407
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-FX-015 核酸序列

<400> 763
gccaattcct ttcttgaaga gatgaagaaa ggacacctcg aaagagagtg catggaagag 60

acctgctcat acgaagaggc ccgcgaggtc tttgaggaca gcgacaagac gaatgaattc 120

tggaataaat acaaagatgg cgaccagtgt gagaccagtc cttgccagaa ccagggcaaa 180

tgtaaagacg gcctcgggga atacacctgc acctgtttag aaggattcga aggcaaaaac 240

tgtgaattat tcacacggaa gctctgcagc ctggacaacg gggactgtga ccagttctgc 300

cacgaggaac agaactctgt ggtgtgctcc tgcgcccgcg ggtacaccct ggctgacaac 360

ggcaaggcct gcattcccac agggccctac ccctgtggga aacagaccct ggaacgcagg 420

aagaggtcag tggcccaggc caccagcagc agcggggagg cccctgacag catcacatgg 480

aagccatatg atgcagccga cctggacccc accgagaacc ccttcgacct gcttgacttc 540

aaccagacgc agcctgagag gggcgacaac aacctcaccg cgatcgtggg aggccaggaa 600

tgcaaggacg gggagtgtcc ctggcaggcc ctgctcatca atgaggaaaa cgagggtttc 660

tgtggtggaa ccattctgag cgagttctac atcctaacgg cagcccactg tctctaccaa 720

gccaagagat tcaaggtgag ggtaggggac cggaacacgg agcaggagga gggcggtgag 780

gcggtgcacg aggtggaggt ggtcatcaag cacaaccggt tcacaaagga gacctatgac 840

ttcgacatcg ccgtgctccg gctcaagacc cccatcacct tccgcatgaa cgtggcgcct 900

gcctgcctcc ccgagcgtga ctgggccgag tccacgctga tgacgcagaa gacggggatt 960

gtgagcggct tcgggcgcac ccacgagaag ggccggcagt ccaccaggct caagatgctg 1020

gaggtgccct acgtggaccg caacagctgc aagctgtcca gcagcttcat catcacccag 1080

aacatgttct gtgccggcta cgacaccaag caggaggatg cctgccaggg ggacagcggg 1140

ggcccgcacg tcacccgctt caaggacacc tacttcgtga caggcatcgt cagctgggga 1200

gagggctgtg cccgtaaggg gaagtacggg atctacacca aggtcaccgc cttcctcaag 1260

tggatcgaca ggtccatgaa aaccaggggc ttgcccaagg ccaagagcca tgccccggag 1320

gtcataacgt cctctccatt aaagggagga ggatccggag gaggatcctt gaacgacatt 1380

tttgaagcgc aaaaaattga atggcat 1407

<210> 764
<211> 461
<212> PRT
<213> 智人

<400> 764

Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr
1 5 10 15

Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu
20 25 30

Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn
35 40 45

Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys
50 55 60

Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn
65 70 75 80

Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln
85 90 95

Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile
100 105 110

Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys
115 120 125

Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe
130 135 140

Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly
145 150 155 160

```
Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe
                165                 170                 175

Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ala
            180                 185                 190

Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu
        195                 200                 205

Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe
    210                 215                 220

Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp
225                 230                 235                 240

Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile
                245                 250                 255

Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly
            260                 265                 270

Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu
        275                 280                 285

His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn
    290                 295                 300

Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu
305                 310                 315                 320

Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile
                325                 330                 335

Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr
            340                 345                 350

Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val
        355                 360                 365
```

```
Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg
    370                 375                 380

Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His
385                 390                 395                 400

Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val
                405                 410                 415

Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly
            420                 425                 430

Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser
        435                 440                 445

Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
    450                 455                 460
```

<210> 765
<211> 488
<212> PRT
<213> 智人

<400> 765

```
Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly
1               5                   10                  15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn
            20                  25                  30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Thr Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met
        35                  40                  45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr
    50                  55                  60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe
65                  70                  75                  80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln
                85                  90                  95
```

```
Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys
            100                 105                 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu
        115                 120                 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln
    130                 135                 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn
145                 150                 155                 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr
                165                 170                 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly
            180                 185                 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu
        195                 200                 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln
    210                 215                 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu
225                 230                 235                 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu
                245                 250                 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu
            260                 265                 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val
        275                 280                 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu
    290                 295                 300
```

```
Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp
305                 310                 315                 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met
                325                 330                 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr
            340                 345                 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His
        355                 360                 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr
    370                 375                 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln
385                 390                 395                 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln
                405                 410                 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe
            420                 425                 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys
        435                 440                 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg
    450                 455                 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu
465                 470                 475                 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys
                485
```

<210> 766
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 FXz 抗體之 VH CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可為 G 或 L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為 R 或 G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可為 F 或 Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可為 P 或 G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可為 R 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可為 G 或 S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可為 R 或 A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 可為 Y 或 I

<400> 766

Ala Arg Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Asp Xaa
1 5 10

<210> 767

<210> 767

<400> 767000

<210> 768

<400> 768000

<210> 769

<400> 769000

<210> 770

<400> 770000

<210> 771

<400> 771000

<210> 772

<400> 772000

<210> 773

<400> 773000

<210> 774

<400> 774000

<210> 775

<400> 775000

<210> 776

<400> 776000

<210> 777

<400> 777000

<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> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-605 VH-CDR1

<400> 800

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 801
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-475 VH-CDR1

<400> 801

Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 802
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-477 VH-CDR1

<400> 802

Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 803
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-479 VH-CDR1

<400> 803

Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 804
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-480 VH-CDR1

<400> 804

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 805
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-558 VH-CDR1

<400> 805

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 806
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-414 VH-CDR1

<400> 806

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 807
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-415 VH-CDR1

<400> 807

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 808
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-425 VH-CDR1

<400> 808

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 809
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-440 VH-CDR1

<400> 809

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 810
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-452 VH-CDR1

<400> 810

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 811

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-460 VH-CDR1

<400> 811

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 812
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-461 VH-CDR1

<400> 812

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 813
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-465 VH-CDR1

<400> 813

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 814
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-564 VH-CDR1

<400> 814

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Ala
1 5 10

<210> 815
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-484 VH-CDR1

<400> 815

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 816
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-469 VH-CDR1

<400> 816

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 817
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-566 VH-CDR1

<400> 817

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 818
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-567 VH-CDR1

<400> 818

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 819
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-569 VH-CDR1

<400> 819

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 820
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-588 VH-CDR1

<400> 820

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 821
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-611 VH-CDR1

<400> 821

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 822
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-619 VH-CDR1

<400> 822

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 823
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-626 VH-CDR1

<400> 823

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 824
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-883 VH-CDR1

<400> 824

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 825
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-419 VH-CDR1

<400> 825

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 826
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-451 VH-CDR1

<400> 826

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 827
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-473 VH-CDR1

<400> 827

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 828
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-565 VH-CDR1

<400> 828

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 829
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-573 VH-CDR1

<400> 829

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 830
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-579 VH-CDR1

<400> 830

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 831
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-581 VH-CDR1

<400> 831

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 832
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-582 VH-CDR1

<400> 832

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 833
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-585 VH-CDR1

<400> 833

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 834
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-587 VH-CDR1

<400> 834

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 835
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-590 VH-CDR1

<400> 835

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 836
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-592 VH-CDR1

<400> 836

Gly Ser Ile Ser Ser Asn Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 837
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-606 VH-CDR1

<400> 837

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 838
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-608 VH-CDR1

<400> 838

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 839
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-616 VH-CDR1

<400> 839

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 840
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-621 VH-CDR1

<400> 840

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 841
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-622 VH-CDR1

<400> 841

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 842
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-627 VH-CDR1

<400> 842

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 843
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1335 VH-CDR1

<400> 843

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His
1 5

<210> 844
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1336 VH-CDR1

<400> 844

Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Asp Met Asn
1 5

<210> 845
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-605 VH-CDR2

<400> 845

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 846
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-475 VH-CDR2

<400> 846

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 847
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-477 VH-CDR2

<400> 847

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 848
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-479 VH-CDR2

<400> 848

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 849
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-480 VH-CDR2

<400> 849

Ser Ser Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 850
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-558 VH-CDR2

<400> 850

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 851
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-414 VH-CDR2

<400> 851

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 852
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-415 VH-CDR2

<400> 852

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 853
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-425 VH-CDR2

<400> 853

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 854
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-440 VH-CDR2

<400> 854

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 855
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-452 VH-CDR2

<400> 855

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 856
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-460 VH-CDR2

<400> 856

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 857
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-461 VH-CDR2

<400> 857

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 858
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-465 VH-CDR2

<400> 858

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 859
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-564 VH-CDR2

<400> 859

Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 860
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-484 VH-CDR2

<400> 860

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 861
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-469 VH-CDR2

<400> 861

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 862
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-566 VH-CDR2

<400> 862

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 863
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-567 VH-CDR2

<400> 863

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 864
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-569 VH-CDR2

<400> 864

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 865
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-588 VH-CDR2

<400> 865

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 866
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-611 VH-CDR2

<400> 866

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 867
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-619 VH-CDR2

<400> 867

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 868
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-626 VH-CDR2

<400> 868

Val Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 869
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-883 VH-CDR2

<400> 869

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 870
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-419 VH-CDR2

<400> 870

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 871
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-451 VH-CDR2

<400> 871

Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 872
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-473 VH-CDR2

<400> 872

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 873
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-565 VH-CDR2

<400> 873

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 874
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-573 VH-CDR2

<400> 874

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 875
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-579 VH-CDR2

<400> 875

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 876
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-581 VH-CDR2

<400> 876

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 877
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-582 VH-CDR2

<400> 877

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 878
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-585 VH-CDR2

<400> 878

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 879
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-587 VH-CDR2

<400> 879

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 880
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-590 VH-CDR2

<400> 880

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 881
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-592 VH-CDR2

<400> 881

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 882
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-606 VH-CDR2

<400> 882

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 883
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-608 VH-CDR2

<400> 883

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 884
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-616 VH-CDR2

<400> 884

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 885
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-621 VH-CDR2

<400> 885

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 886
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-622 VH-CDR2

<400> 886

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 887
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-627 VH-CDR2

<400> 887

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 888
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1335 VH-CDR2

<400> 888

Ser Ile Ser Ser Gly Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 889

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1336 VH-CDR2

<400> 889

Ser Ile Ser Ser Gly Glu Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 890
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-605 VH-CDR3

<400> 890

Ala Lys Lys Arg Lys Tyr Tyr Gly Ser His Asn Pro
1 5 10

<210> 891
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-475 VH-CDR3

<400> 891

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Asp Tyr Gly Val Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 892
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-477 VH-CDR3

<400> 892

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Ser Ser Ser Trp Met Arg Phe
1 5 10

<210> 893
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-479 VH-CDR3

<400> 893

Ala Arg Glu His Tyr Gly Asp Tyr Pro Leu Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 894
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-480 VH-CDR3

<400> 894

Ala Arg Asp Gln Gln Asp Tyr Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 895
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-558 VH-CDR3

<400> 895

Ala Arg Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr His Asp Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 896
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-414 VH-CDR3

<400> 896

Ala Arg Asp Pro Tyr Ser Tyr Gly Met Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 897
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-415 VH-CDR3

<400> 897

Ala Arg Asp Gly Leu Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Asp Asn
1 5 10

<210> 898
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-425 VH-CDR3

<400> 898

Ala Arg Glu Pro Thr Trp Asp Val Ala Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 899
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-440 VH-CDR3

<400> 899

Ala Arg Ser Pro Arg His Lys Val Arg Gly Pro Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 900
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-452 VH-CDR3

<400> 900

Ala Arg Asp Gly Arg Leu Ser Tyr Thr Trp Asp Arg
1 5 10

<210> 901
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-460 VH-CDR3

<400> 901

Ala Arg Asp Ile Ser Thr Asp Gly Glu Ser Ser Leu Tyr Tyr Tyr Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 902
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-461 VH-CDR3

<400> 902

Ala Arg Gly Pro Thr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 903
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-465 VH-CDR3

<400> 903

Ala Arg Ser Pro Thr Asp Gly Tyr Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 904
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-564 VH-CDR3

<400> 904

Ala Arg Asp Pro Gly Tyr Ser Trp Glu Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 905
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-484 VH-CDR3

<400> 905

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 906
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-469 VH-CDR3

<400> 906

Ala Arg Asp Leu Gly Tyr Gly Arg Ser Tyr Asp Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 907
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-566 VH-CDR3

<400> 907

Ala Arg Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 908
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-567 VH-CDR3

<400> 908

Ala Arg Leu Gly Arg Arg Tyr Tyr Ala Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 909
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-569 VH-CDR3

<400> 909

Ala Arg Asp Gly Ser Gly Tyr Ser Pro Tyr Ser Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 910
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-588 VH-CDR3

<400> 910

Ala Arg Asp Gly Gly Gly Ser Tyr Asp Tyr Trp Ser Gly Tyr Trp Tyr
1 5 10 15

Asp Val

<210> 911
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-611 VH-CDR3

<400> 911

Ala Arg Glu Val Ile Ser Arg Val Ser Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 912
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-619 VH-CDR3

<400> 912

Ala Arg Asp Gly Pro Arg Val Ser Asp Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 913
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-626 VH-CDR3

<400> 913

Ala Arg Asp Leu Gln Tyr Ser Met Thr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 914
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-883 VH-CDR3

<400> 914

Ala Arg Asp Gly Arg Leu Ser Tyr Thr Trp Asp Arg
1 5 10

<210> 915
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-419 VH-CDR3

<400> 915

Ala Arg Glu Pro Thr Phe Tyr Ala Ser Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 916
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-451 VH-CDR3

<400> 916

Ala Arg Asp Ser Gly Gly Tyr Tyr Tyr Gln Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 917
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-473 VH-CDR3

<400> 917

Ala Lys Asp Arg Leu Arg Tyr Ser Arg Trp Tyr Asp Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 918
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-565 VH-CDR3

<400> 918

Ala Arg Ala Gly Met Tyr Ser Ser Tyr Ala Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 919
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-573 VH-CDR3

<400> 919

Ala Arg Glu Ser Lys Thr Lys Gly Tyr Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 920
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-579 VH-CDR3

<400> 920

Ala Arg Gly Pro Trp Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 921
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-581 VH-CDR3

<400> 921

Ala Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Arg Glu Gly Tyr Val Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 922
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-582 VH-CDR3

<400> 922

Ala Arg Ala Pro Thr Tyr Phe Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 923
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-585 VH-CDR3

<400> 923

Ala Arg Glu Val Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Phe Trp Phe Asp
1 5 10 15

Pro

<210> 924
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-587 VH-CDR3

<400> 924

Ala Arg Gly Pro Pro Gly Tyr Glu Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 925
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-590 VH-CDR3

<400> 925

Ala Arg Asp Gln Glu Trp Ala Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 926
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-592 VH-CDR3

<400> 926

Ala Arg Asp Ser Asn Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ala Leu Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 927
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-606 VH-CDR3

<400> 927

Ala Arg Thr Lys Trp Ser Ser Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 928
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-608 VH-CDR3

<400> 928

Ala Arg Asp Arg Leu Glu Thr Ser Glu Ala Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 929
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-616 VH-CDR3

<400> 929

Ala Arg Gly Gly Ser Lys Tyr Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 930
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-621 VH-CDR3

<400> 930

Ala Arg Asp Gly Ser Ile Ser Gly Ser Arg Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 931
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-622 VH-CDR3

<400> 931

Ala Arg Asp Gly Ala Thr Thr Val Ser Tyr Leu Ser Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 932
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-627 VH-CDR3

<400> 932

Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Tyr Trp Ser Gly Tyr Gly Gly Leu Gly Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 933
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1335 VH-CDR3

<400> 933

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 934
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1336 VH-CDR3

<400> 934

Ala Arg Asp Val Gly Gly Tyr Ala Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 935
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-605 VL-CDR1

<400> 935

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 936
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-475 VL-CDR1

<400> 936

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 937
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-477 VL-CDR1

<400> 937

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 938
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-479 VL-CDR1

<400> 938

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 939
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-480 VL-CDR1

<400> 939

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 940
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-558 VL-CDR1

<400> 940

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 941
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-414 VL-CDR1

<400> 941

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 942
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-415 VL-CDR1

<400> 942

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 943
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-425 VL-CDR1

<400> 943

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 944
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-440 VL-CDR1

<400> 944

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 945
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-452 VL-CDR1

<400> 945

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 946
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-460 VL-CDR1

<400> 946

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 947
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-461 VL-CDR1

<400> 947

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 948
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-465 VL-CDR1

<400> 948

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 949
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-564 VL-CDR1

<400> 949

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 950
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-484 VL-CDR1

<400> 950

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 951
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-469 VL-CDR1

<400> 951

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 952
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-566 VL-CDR1

<400> 952

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 953
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-567 VL-CDR1

<400> 953

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 954
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-569 VL-CDR1

<400> 954

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 955
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-588 VL-CDR1

<400> 955

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 956
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-611 VL-CDR1

<400> 956

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 957
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-619 VL-CDR1

<400> 957

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 958
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-626 VL-CDR1

<400> 958

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 959

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-883 VL-CDR1

<400> 959

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 960
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-419 VL-CDR1

<400> 960

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 961
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-451 VL-CDR1

<400> 961

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 962
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-473 VL-CDR1

<400> 962

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 963
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-565 VL-CDR1

<400> 963

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 964
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-573 VL-CDR1

<400> 964

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 965
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-579 VL-CDR1

<400> 965

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 966
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-581 VL-CDR1

<400> 966

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 967
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-582 VL-CDR1

<400> 967

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 968
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-585 VL-CDR1

<400> 968

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 969
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-587 VL-CDR1

<400> 969

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 970
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-590 VL-CDR1

<400> 970

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 971
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-592 VL-CDR1

<400> 971

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 972
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-606 VL-CDR1

<400> 972

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 973
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-608 VL-CDR1

<400> 973

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 974
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-616 VL-CDR1

<400> 974

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 975
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-621 VL-CDR1

<400> 975

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 976
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-622 VL-CDR1

<400> 976

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 977
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-627 VL-CDR1

<400> 977

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 978
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1335 VL-CDR1

<400> 978

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 979
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1336 VL-CDR1

<400> 979

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 980
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-605 VL-CDR2

<400> 980

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 981
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-475 VL-CDR2

<400> 981

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 982
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-477 VL-CDR2

<400> 982

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 983
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-479 VL-CDR2

<400> 983

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 984
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-480 VL-CDR2

<400> 984

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 985
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-558 VL-CDR2

<400> 985

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 986
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-414 VL-CDR2

<400> 986

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 987
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-415 VL-CDR2

<400> 987

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 988
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-425 VL-CDR2

<400> 988

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 989
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-440 VL-CDR2

<400> 989

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 990
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-452 VL-CDR2

<400> 990

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 991
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-460 VL-CDR2

<400> 991

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 992
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-461 VL-CDR2

<400> 992

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 993
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-465 VL-CDR2

<400> 993

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 994
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-564 VL-CDR2

<400> 994

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 995
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-484 VL-CDR2

<400> 995

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 996

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-469 VL-CDR2

<400> 996

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 997
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-566 VL-CDR2

<400> 997

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 998
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-567 VL-CDR2

<400> 998

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 999
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-569 VL-CDR2

<400> 999

Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr
1 5

<210> 1000
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-588 VL-CDR2

<400> 1000

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1001
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-611 VL-CDR2

<400> 1001

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1002
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-619 VL-CDR2

<400> 1002

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1003
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-626 VL-CDR2

<400> 1003

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 1004
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-883 VL-CDR2

<400> 1004

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1005
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-419 VL-CDR2

<400> 1005

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1006
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-451 VL-CDR2

<400> 1006

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1007
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-473 VL-CDR2

<400> 1007

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1008
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-565 VL-CDR2

<400> 1008

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1009
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-573 VL-CDR2

<400> 1009

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1010
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-579 VL-CDR2

<400> 1010

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1011
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-581 VL-CDR2

<400> 1011

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1012
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-582 VL-CDR2

<400> 1012

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1013
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-585 VL-CDR2

<400> 1013

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1014
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-587 VL-CDR2

<400> 1014

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1015
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-590 VL-CDR2

<400> 1015

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1016
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-592 VL-CDR2

<400> 1016

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1017
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-606 VL-CDR2

<400> 1017

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1018
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-608 VL-CDR2

<400> 1018

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1019
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-616 VL-CDR2

<400> 1019

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1020
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-621 VL-CDR2

<400> 1020

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1021
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-622 VL-CDR2

<400> 1021

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1022
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-627 VL-CDR2

<400> 1022

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 1023
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1335 VL-CDR2

<400> 1023

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1024
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1336 VL-CDR2

<400> 1024

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1025
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-605 VL-CDR3

<400> 1025

Gln Gln Ala Asp Val Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1026
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-475 VL-CDR3

<400> 1026

Gln Gln Ser Ser Asn Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 1027
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-477 VL-CDR3

<400> 1027

Gln Gln Asp Val Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 1028
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-479 VL-CDR3

<400> 1028

Gln Gln Tyr Arg Ile Leu Ser Pro Thr
1 5

<210> 1029
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-480 VL-CDR3

<400> 1029

Met Gln Ala Arg Gln Pro Pro Trp Thr
1 5

<210> 1030
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-558 VL-CDR3

<400> 1030

Gln Gln Ala Gly Ser Tyr Ser Phe Thr
1 5

<210> 1031
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-414 VL-CDR3

<400> 1031

Gln Gln Gly Asp Val Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1032
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-415 VL-CDR3

<400> 1032

Gln Gln Gly Asp Ala Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1033
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-425 VL-CDR3

<400> 1033

Gln Gln Tyr Asp Ser His Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1034
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-440 VL-CDR3

<400> 1034

Gln Gln Tyr Ala Leu Asp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1035
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-452 VL-CDR3

<400> 1035

Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1036
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-460 VL-CDR3

<400> 1036

Gln Gln His Asp Asn Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1037
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-461 VL-CDR3

<400> 1037

Gln Gln His His His Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1038
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-465 VL-CDR3

<400> 1038

Gln Gln Tyr Glu Ile Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1039
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-564 VL-CDR3

<400> 1039

Gln Gln Ser Val Ala Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 1040
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-484 VL-CDR3

<400> 1040

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1041
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-469 VL-CDR3

<400> 1041

Gln Gln Ser Asn Asn Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1042
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-566 VL-CDR3

<400> 1042

Gln Gln His Asp Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1043
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-567 VL-CDR3

<400> 1043

Gln Gln Tyr Arg Ile Tyr Ser Pro Thr
1 5

<210> 1044
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-569 VL-CDR3

<400> 1044

Gln Gln Ala Asp Asp Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1045
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-588 VL-CDR3

<400> 1045

Gln Gln Ala Tyr Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 1046
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-611 VL-CDR3

<400> 1046

Gln Gln Asp Asn Ile His Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1047
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-619 VL-CDR3

<400> 1047

Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 1048
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-626 VL-CDR3

<400> 1048

Gln Gln Asp Gly Ser Tyr Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 1049
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-883 VL-CDR3

<400> 1049

Gln Gln Ala Asp His Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1050
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-419 VL-CDR3

<400> 1050

Gln Gln Val Ser Thr His Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1051
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-451 VL-CDR3

<400> 1051

Gln Gln Tyr Tyr Phe Pro Pro Trp Thr
1 5

<210> 1052
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-473 VL-CDR3

<400> 1052

Gln Gln Arg Ser Phe Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1053
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-565 VL-CDR3

<400> 1053

Gln Gln Asp Ser Asn Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 1054
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-573 VL-CDR3

<400> 1054

Gln Gln Ser His Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1055
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-579 VL-CDR3

<400> 1055

Gln Gln Ala Phe Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1056
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-581 VL-CDR3

<400> 1056

Gln Gln Ser Asp Leu Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1057
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-582 VL-CDR3

<400> 1057

Gln Gln Ala Asp Ile Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 1058
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-585 VL-CDR3

<400> 1058

Gln Gln Ala Asn Ser Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 1059
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-587 VL-CDR3

<400> 1059

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1060
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-590 VL-CDR3

<400> 1060

Gln Gln Val Asp Asn Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 1061
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-592 VL-CDR3

<400> 1061

Gln Gln Pro Tyr Asp Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 1062
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-606 VL-CDR3

<400> 1062

Gln Gln Ser Asp Leu Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1063
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-608 VL-CDR3

<400> 1063

Gln Gln Phe Leu Tyr Thr Pro Thr
1 5

<210> 1064
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-616 VL-CDR3

<400> 1064

Gln Gln Ala Asp Asn Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1065
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-621 VL-CDR3

<400> 1065

Gln Gln Phe Tyr Leu Pro Pro Trp Thr
1 5

<210> 1066
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-622 VL-CDR3

<400> 1066

Gln Gln His Ser Thr Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1067
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-627 VL-CDR3

<400> 1067

Met Gln Ala Arg Glu Arg Pro Trp Thr
1 5

<210> 1068
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1335 VL-CDR3

<400> 1068

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1069
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1336 VL-CDR3

<400> 1069

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1070
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-408 VH-CDR1

<400> 1070

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1071
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-416 VH-CDR1

<400> 1071

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1072
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-629 VH-CDR1

<400> 1072

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1073
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-885 VH-CDR1

<400> 1073

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1074
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-408 VH-CDR2

<400> 1074

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1075
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-416 VH-CDR2

<400> 1075

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1076
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-629 VH-CDR2

<400> 1076

Val Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1077
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-885 VH-CDR2

<400> 1077

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1078
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-408 VH-CDR3

<400> 1078

Ala Arg Asp Pro Gly Ala Tyr Asp Asp Trp Ser Gly Tyr Asp Asp Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 1079
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-416 VH-CDR3

<400> 1079

Ala Arg Glu Gly Pro Met Leu Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Asn Trp Phe
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 1080
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-629 VH-CDR3

<400> 1080

Ala Arg Asp Pro Ser Gln Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Trp Phe Asp
1 5 10 15

Pro

<210> 1081
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-885 VH-CDR3

<400> 1081

Ala Arg Glu Gly Pro Met Leu Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Asn Trp Phe
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 1082
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-408 VL-CDR1

<400> 1082

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1083
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-416 VL-CDR1

<400> 1083

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1084
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-629 VL-CDR1

<400> 1084

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1085
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-885 VL-CDR1

<400> 1085

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1086
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-408 VL-CDR2

<400> 1086

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1087
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-416 VL-CDR2

<400> 1087

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1088
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-629 VL-CDR2

<400> 1088

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1089
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-885 VL-CDR2

<400> 1089

Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr
1 5

<210> 1090
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-408 VL-CDR3

<400> 1090

Gln Gln Ala Phe Val Trp Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 1091
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-416 VL-CDR3

<400> 1091

Gln Gln Arg Val Val Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1092
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-629 VL-CDR3

<400> 1092

Gln Gln Leu Asp Ser Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 1093
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-885 VL-CDR3

<400> 1093

Gln Gln Arg Val Ile Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1094
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-607 VH-CDR1

<400> 1094

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1095
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-471 VH-CDR1

<400> 1095

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 1096
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-472 VH-CDR1

<400> 1096

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 1097
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-439 VH-CDR1

<400> 1097

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1098
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-446 VH-CDR1

<400> 1098

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 1099
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-568 VH-CDR1

<400> 1099

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-615 VH-CDR1

<400> 1100

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1101
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-628 VH-CDR1

<400> 1101

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1102
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-882 VH-CDR1

<400> 1102

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1103
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-884 VH-CDR1

<400> 1103

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1104
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-886 VH-CDR1

<400> 1104

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1105
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-887 VH-CDR1

<400> 1105

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-888 VH-CDR1

<400> 1106

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1107
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-889 VH-CDR1

<400> 1107

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1108
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-433 VH-CDR1

<400> 1108

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Arg Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1109
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-445 VH-CDR1

<400> 1109

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 1110
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-470 VH-CDR1

<400> 1110

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 1111
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-625 VH-CDR1

<400> 1111

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Trp Gly
1 5 10

<210> 1112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1264 VH-CDR1

<400> 1112

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1113
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1265 VH-CDR1

<400> 1113

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1114
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1266 VH-CDR1

<400> 1114

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1115
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1267 VH-CDR1

<400> 1115

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1116
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1268 VH-CDR1

<400> 1116

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1117
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1269 VH-CDR1

<400> 1117

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1118
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1270 VH-CDR1

<400> 1118

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1119
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1271 VH-CDR1

<400> 1119

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1120
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1272 VH-CDR1

<400> 1120

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1121
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1273 VH-CDR1

<400> 1121

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1274 VH-CDR1

<400> 1122

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1123
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1275 VH-CDR1

<400> 1123

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1124
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1276 VH-CDR1

<400> 1124

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1125
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1277 VH-CDR1

<400> 1125

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1126
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1278 VH-CDR1

<400> 1126

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1127
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1279 VH-CDR1

<400> 1127

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1128
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1280 VH-CDR1

<400> 1128

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1129
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1281 VH-CDR1

<400> 1129

Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 1130
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-1282 VH-CDR1

<400> 1130

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1131
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1283 VH-CDR1

<400> 1131

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1132
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1284 VH-CDR1

<400> 1132

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1133
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1285 VH-CDR1

<400> 1133

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1134
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1286 VH-CDR1

<400> 1134

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1135
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1287 VH-CDR1

<400> 1135

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1136
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-607 VH-CDR2

<400> 1136

Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1137
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-471 VH-CDR2

<400> 1137

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1138
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-472 VH-CDR2

<400> 1138

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1139
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-439 VH-CDR2

<400> 1139

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1140
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-446 VH-CDR2

<400> 1140

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1141
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-568 VH-CDR2

<400> 1141

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1142
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-615 VH-CDR2

<400> 1142

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1143
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-628 VH-CDR2

<400> 1143

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1144
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-882 VH-CDR2

<400> 1144

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1145
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-884 VH-CDR2

<400> 1145

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1146
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-886 VH-CDR2

<400> 1146

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1147
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-887 VH-CDR2

<400> 1147

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1148
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-888 VH-CDR2

<400> 1148

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1149
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-889 VH-CDR2

<400> 1149

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1150
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-433 VH-CDR2

<400> 1150

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1151
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-445 VH-CDR2

<400> 1151

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1152
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-470 VH-CDR2

<400> 1152

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1153
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-625 VH-CDR2

<400> 1153

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1154
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1264 VH-CDR2

<400> 1154

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1155
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1265 VH-CDR2

<400> 1155

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1156
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1266 VH-CDR2

<400> 1156

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1157

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1267 VH-CDR2

<400> 1157

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1158
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1268 VH-CDR2

<400> 1158

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1159
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1269 VH-CDR2

<400> 1159

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1160
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1270 VH-CDR2

<400> 1160

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1161
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1271 VH-CDR2

<400> 1161

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1162
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1272 VH-CDR2

<400> 1162

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1163
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1273 VH-CDR2

<400> 1163

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1164
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1274 VH-CDR2

<400> 1164

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1165
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1275 VH-CDR2

<400> 1165

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1166
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1276 VH-CDR2

<400> 1166

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1167
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1277 VH-CDR2

<400> 1167

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1168
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1278 VH-CDR2

<400> 1168

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1169
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1279 VH-CDR2

<400> 1169

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1170
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1280 VH-CDR2

<400> 1170

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1171
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1281 VH-CDR2

<400> 1171

Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1282 VH-CDR2

<400> 1172

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1173
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1283 VH-CDR2

<400> 1173

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1174
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1284 VH-CDR2

<400> 1174

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1175
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1285 VH-CDR2

<400> 1175

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1176
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1286 VH-CDR2

<400> 1176

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1177
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1287 VH-CDR2

<400> 1177

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1178
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-607 VH-CDR3

<400> 1178

Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Ser Tyr Glu Asp Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 1179
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-471 VH-CDR3

<400> 1179

Ala Arg Ser Gly Val Ser Gly Ser Gly Ser Asp Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 1180
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-472 VH-CDR3

<400> 1180

Ala Arg Gly Gly Arg Tyr Ser Gly Ser Trp Ser Trp Asn Ile
1 5 10

<210> 1181
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-439 VH-CDR3

<400> 1181

Ala Arg Glu Ala Thr Glu Ser Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 1182
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-446 VH-CDR3

<400> 1182

Ala Arg Gly Leu Glu Val Gly Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 1183
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-568 VH-CDR3

<400> 1183

Ala Arg Asp Leu Gly Tyr Ala Ala Thr Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 1184
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-615 VH-CDR3

<400> 1184

Ala Arg Asp Ser Pro Ser Ser Ser Ser Tyr Trp Ser Leu Asp Leu
1 5 10 15

<210> 1185
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-628 VH-CDR3

<400> 1185

Ala Arg Glu Pro Ile Ala Tyr Gly Ala Thr Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 1186
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-882 VH-CDR3

<400> 1186

Ala Arg Gly Pro Thr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1187
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-884 VH-CDR3

<400> 1187

Ala Arg Ser Pro Arg His Lys Val Arg Gly Pro Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 1188
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-886 VH-CDR3

<400> 1188

Ala Arg Asp Pro Ala His Ser Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1189
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-887 VH-CDR3

<400> 1189

Ala Arg Asp Ala Glu Ala His Trp Ile Pro Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1190

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-888 VH-CDR3

<400> 1190

Ala Arg Gly Pro Thr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1191
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-889 VH-CDR3

<400> 1191

Ala Arg Asp Val Gly Trp Tyr Thr Glu Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 1192
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-433 VH-CDR3

<400> 1192

Ala Arg Asp Ala Gly Tyr Ser Ala Glu Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 1193
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-445 VH-CDR3

<400> 1193

Ala Arg Asp Val Gly Gln Asp Tyr Trp Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 1194
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-470 VH-CDR3

<400> 1194

Ala Arg Asp Ala Gly Ile Ala Trp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 1195
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-625 VH-CDR3

<400> 1195

Ala Arg Asp Arg Gly Trp Tyr Thr Glu Val Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 1196
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1264 VH-CDR3

<400> 1196

Ala Arg Asp Gly Asp Ser Ser Val Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 1197
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1265 VH-CDR3

<400> 1197

Ala Arg Asp Gly Arg His Tyr Tyr Glu Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 1198
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1266 VH-CDR3

<400> 1198

Ala Arg Asp His Gly Trp Ala Ile Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1199
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1267 VH-CDR3

<400> 1199

Ala Arg Asp His Gly Trp Ala Ile Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1200
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1268 VH-CDR3

<400> 1200

Ala Arg Asp Pro Pro Ser Trp Tyr Val Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1201
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-1269 VH-CDR3

<400> 1201

Ala Arg Asp Arg Gly Gln Tyr Tyr His Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 1202
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1270 VH-CDR3

<400> 1202

Ala Arg Asp Thr Gly Gly Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1203
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1271 VH-CDR3

<400> 1203

Ala Arg Asp Thr Gly Gly Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1204
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1272 VH-CDR3

<400> 1204

Ala Arg Asp Thr Gly Gly Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1205
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1273 VH-CDR3

<400> 1205

Ala Arg Asp Thr Gly Gly Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1206
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1274 VH-CDR3

<400> 1206

Ala Arg Asp Thr Gly Gly Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1207
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1275 VH-CDR3

<400> 1207

Ala Arg Asp Val Gly Arg Thr Tyr Glu Leu Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1208
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1276 VH-CDR3

<400> 1208

Ala Arg Asp Val Gly Arg Thr Tyr Glu Leu Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1209
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1277 VH-CDR3

<400> 1209

Ala Arg Gly Gly Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Arg Asp Gly
1 5 10 15

Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
20 25

<210> 1210
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1278 VH-CDR3

<400> 1210

Ala Arg Gly Pro Gly Glu Leu Gly Tyr Tyr Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 1211
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1279 VH-CDR3

<400> 1211

Ala Arg Gly Pro Thr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1212
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1280 VH-CDR3

<400> 1212

Ala Arg Gly Pro Trp Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 1213
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1281 VH-CDR3

<400> 1213

Ala Arg Thr Thr Arg Ser Lys Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1214
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1282 VH-CDR3

<400> 1214

Ala Arg Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 1215
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1283 VH-CDR3

<400> 1215

Ala Arg Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 1216
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1284 VH-CDR3

<400> 1216

Ala Arg Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 1217
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1285 VH-CDR3

<400> 1217

Ala Arg Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 1218
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1286 VH-CDR3

<400> 1218

Ala Arg Val Pro Thr Tyr Arg Tyr Ser Tyr Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 1219
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1287 VH-CDR3

<400> 1219

Ala Arg Ser Pro Arg His Lys Val Arg Gly Pro Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 1220

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-607 VL-CDR1

<400> 1220

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1221
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-471 VL-CDR1

<400> 1221

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1222
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-472 VL-CDR1

<400> 1222

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1223
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-439 VL-CDR1

<400> 1223

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1224
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-446 VL-CDR1

<400> 1224

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1225
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-568 VL-CDR1

<400> 1225

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1226
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-615 VL-CDR1

<400> 1226

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1227
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-628 VL-CDR1

<400> 1227

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1228
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-882 VL-CDR1

<400> 1228

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1229
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-884 VL-CDR1

<400> 1229

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1230
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-886 VL-CDR1

<400> 1230

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1231
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-887 VL-CDR1

<400> 1231

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1232
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-888 VL-CDR1

<400> 1232

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1233
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-889 VL-CDR1

<400> 1233

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1234
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-433 VL-CDR1

<400> 1234

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1235
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-445 VL-CDR1

<400> 1235

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1236
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-470 VL-CDR1

<400> 1236

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1237
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-625 VL-CDR1

<400> 1237

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1264 VL-CDR1

<400> 1238

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1239
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1265 VL-CDR1

<400> 1239

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1240
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1266 VL-CDR1

<400> 1240

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1241
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1267 VL-CDR1

<400> 1241

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 1242
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1268 VL-CDR1

<400> 1242

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1243
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1269 VL-CDR1

<400> 1243

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1244
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1270 VL-CDR1

<400> 1244

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1245
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1271 VL-CDR1

<400> 1245

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1246
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1272 VL-CDR1

<400> 1246

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1247
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1273 VL-CDR1

<400> 1247

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1248
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1274 VL-CDR1

<400> 1248

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1249
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1275 VL-CDR1

<400> 1249

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1250

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1276 VL-CDR1

<400> 1250

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1251
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1277 VL-CDR1

<400> 1251

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1252
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1278 VL-CDR1

<400> 1252

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1253
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1279 VL-CDR1

<400> 1253

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1254
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1280 VL-CDR1

<400> 1254

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1255
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1281 VL-CDR1

<400> 1255

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1256
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1282 VL-CDR1

<400> 1256

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1257
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1283 VL-CDR1

<400> 1257

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1258
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1284 VL-CDR1

<400> 1258

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1259
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1285 VL-CDR1

<400> 1259

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 1260
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1286 VL-CDR1

<400> 1260

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1261
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-1287 VL-CDR1

<400> 1261

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1262
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-607 VL-CDR2

<400> 1262

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 1263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-471 VL-CDR2

<400> 1263

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1264
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-472 VL-CDR2

<400> 1264

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1265
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-439 VL-CDR2

<400> 1265

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1266
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-446 VL-CDR2

<400> 1266

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr
1 5

<210> 1267
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-568 VL-CDR2

<400> 1267

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1268
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-615 VL-CDR2

<400> 1268

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1269
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-628 VL-CDR2

<400> 1269

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1270
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-882 VL-CDR2

<400> 1270

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1271
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-884 VL-CDR2

<400> 1271

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1272
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-886 VL-CDR2

<400> 1272

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1273
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-887 VL-CDR2

<400> 1273

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1274
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-888 VL-CDR2

<400> 1274

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1275
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-889 VL-CDR2

<400> 1275

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1276
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-433 VL-CDR2

<400> 1276

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1277
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-445 VL-CDR2

<400> 1277

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1278
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-470 VL-CDR2

<400> 1278

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 1279
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-625 VL-CDR2

<400> 1279

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1280
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-1264 VL-CDR2

<400> 1280

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1281
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1265 VL-CDR2

<400> 1281

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1282
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1266 VL-CDR2

<400> 1282

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1283
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1267 VL-CDR2

<400> 1283

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 1284
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1268 VL-CDR2

<400> 1284

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1285
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1269 VL-CDR2

<400> 1285

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1286
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1270 VL-CDR2

<400> 1286

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1287
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1271 VL-CDR2

<400> 1287

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1288
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1272 VL-CDR2

<400> 1288

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1289
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1273 VL-CDR2

<400> 1289

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1290
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1274 VL-CDR2

<400> 1290

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1291
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1275 VL-CDR2

<400> 1291

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1292
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1276 VL-CDR2

<400> 1292

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1293
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1277 VL-CDR2

<400> 1293

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1294
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1278 VL-CDR2

<400> 1294

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1295
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1279 VL-CDR2

<400> 1295

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1296
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1280 VL-CDR2

<400> 1296

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1297
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1281 VL-CDR2

<400> 1297

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 1298
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1282 VL-CDR2

<400> 1298

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1299
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-1283 VL-CDR2

<400> 1299

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1300
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1284 VL-CDR2

<400> 1300

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1301
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1285 VL-CDR2

<400> 1301

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 1302
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1286 VL-CDR2

<400> 1302

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1303
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1287 VL-CDR2

<400> 1303

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 1304
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-607 VL-CDR3

<400> 1304

Gln Gln Ala Gly Arg Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1305
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-471 VL-CDR3

<400> 1305

Gln Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 1306
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-472 VL-CDR3

<400> 1306

Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Thr
1 5

<210> 1307
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-439 VL-CDR3

<400> 1307

Gln Gln Arg Asp Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 1308
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-446 VL-CDR3

<400> 1308

Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 1309
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-568 VL-CDR3

<400> 1309

Gln Gln Tyr Asp Asp Tyr Leu Thr
1 5

<210> 1310
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-615 VL-CDR3

<400> 1310

Gln Gln Ser Cys His Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 1311
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-628 VL-CDR3

<400> 1311

Gln Gln Tyr Val Val Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1312
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-882 VL-CDR3

<400> 1312

Gln Gln His Asp Asn Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1313
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-884 VL-CDR3

<400> 1313

Gln Gln Tyr His Leu Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 1314
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-886 VL-CDR3

<400> 1314

Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1315
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-887 VL-CDR3

<400> 1315

Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1316
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-888 VL-CDR3

<400> 1316

Gln Gln Ala Phe Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1317
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-889 VL-CDR3

<400> 1317

Gln Gln Ala Phe Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1318
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-433 VL-CDR3

<400> 1318

Gln Gln Ser Ser Ala Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 1319
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-445 VL-CDR3

<400> 1319

Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1320
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-470 VL-CDR3

<400> 1320

Gln His Pro His Ser Trp Thr
1 5

<210> 1321
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-625 VL-CDR3

<400> 1321

Gln Gln Ser Asp Thr Asp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1322
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1264 VL-CDR3

<400> 1322

Gln Gln Val Asp Asp Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 1323
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1265 VL-CDR3

<400> 1323

Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 1324
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1266 VL-CDR3

<400> 1324

Gln Gln Arg Leu Asn Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1325
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1267 VL-CDR3

<400> 1325

Gln Gln His Tyr Val Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1326
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1268 VL-CDR3

<400> 1326

Gln Gln Ala Thr Val Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 1327
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1269 VL-CDR3

<400> 1327

Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1328
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1270 VL-CDR3

<400> 1328

Gln Gln Ser Ala Asp Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1329
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1271 VL-CDR3

<400> 1329

Gln Gln Gly Phe Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1330
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1272 VL-CDR3

<400> 1330

Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1331
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1273 VL-CDR3

<400> 1331

Gln Gln Ser Ala Asn Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1332
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1274 VL-CDR3

<400> 1332

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 1333
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1275 VL-CDR3

<400> 1333

Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1334
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1276 VL-CDR3

<400> 1334

Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 1335
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1277 VL-CDR3

<400> 1335

Gln Gln Ser Ala Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 1336
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1278 VL-CDR3

<400> 1336

Gln Gln His Ala Asn Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1337
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-1279 VL-CDR3

<400> 1337

Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1338
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1280 VL-CDR3

<400> 1338

Gln Gln Ala Tyr Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1339
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1281 VL-CDR3

<400> 1339

Gln Gln Ala Ile Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1340
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1282 VL-CDR3

<400> 1340

Gln Gln His Asn His Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1341
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1283 VL-CDR3

<400> 1341

Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1342
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1284 VL-CDR3

<400> 1342

Gln Gln His Asn His Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 1343
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1285 VL-CDR3

<400> 1343

Gln Gln Ala Ser Asn Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1344
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1286 VL-CDR3

<400> 1344

Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 1345
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-1287 VL-CDR3

<400> 1345

Gln Gln Tyr His Leu His Pro Thr
1 5

<210> 1346
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-397 VH-CDR1

<400> 1346

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Ala
1 5 10

<210> 1347
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-578 VH-CDR1

<400> 1347

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1348
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-631 VH-CDR1

<400> 1348

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1349
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-612 VH-CDR1

<400> 1349

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1350
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-397 VH-CDR2

<400> 1350

Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1351
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-578 VH-CDR2

<400> 1351

Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1352
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-631 VH-CDR2

<400> 1352

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1353
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-612 VH-CDR2

<400> 1353

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1354
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-397 VH-CDR3

<400> 1354

Ala Arg Asp Val Trp Tyr Val Gly Gly Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 1355
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-578 VH-CDR3

<400> 1355

Ala Arg Asp Lys Tyr Gln Asp Tyr Ser Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 1356
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-631 VH-CDR3

<400> 1356

Ala Arg Ala Glu Asn Arg Gly Asp Tyr Glu Ala
1 5 10

<210> 1357
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-612 VH-CDR3

<400> 1357

Ala Arg Asp Ala Gly Tyr His Trp Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1358
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-397 VL-CDR1

<400> 1358

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1359
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-578 VL-CDR1

<400> 1359

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1360
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-631 VL-CDR1

<400> 1360

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 1361
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-612 VL-CDR1

<400> 1361

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1362
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-397 VL-CDR2

<400> 1362

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 1363
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-9-578 VL-CDR2

<400> 1363

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1364
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-631 VL-CDR2

<400> 1364

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1365
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-612 VL-CDR2

<400> 1365

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1366
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-397 VL-CDR3

<400> 1366

Gln Gln Ser Asp Asp His Pro Pro Thr
1 5

<210> 1367
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-578 VL-CDR3

<400> 1367

Gln Gln Ala Asn Phe Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 1368
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-631 VL-CDR3

<400> 1368

Gln Gln Arg Thr Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 1369
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-9-612 VL-CDR3

<400> 1369

Gln Gln Ser Ser Leu Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 1370
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-891 VH-CDR1

<400> 1370

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 1371
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-892 VH-CDR1

<400> 1371

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1372
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-893 VH-CDR1

<400> 1372

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1373
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-895 VH-CDR1

<400> 1373

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1374
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-896 VH-CDR1

<400> 1374

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1375
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-897 VH-CDR1

<400> 1375

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1376
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-898 VH-CDR1

<400> 1376

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1377
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-899 VH-CDR1

<400> 1377

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1378
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-900 VH-CDR1

<400> 1378

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1379
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-901 VH-CDR1

<400> 1379

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 1380
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-902 VH-CDR1

<400> 1380

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1381
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-903 VH-CDR1

<400> 1381

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1382
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-904 VH-CDR1

<400> 1382

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1383
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-905 VH-CDR1

<400> 1383

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1384
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-906 VH-CDR1

<400> 1384

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1385
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-907 VH-CDR1

<400> 1385

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Ala
1 5 10

<210> 1386
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-908 VH-CDR1

<400> 1386

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1387
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-909 VH-CDR1

<400> 1387

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1388
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-910 VH-CDR1

<400> 1388

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 1389
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-911 VH-CDR1

<400> 1389

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1390
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-912 VH-CDR1

<400> 1390

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1391
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-913 VH-CDR1

<400> 1391

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 1392
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-914 VH-CDR1

<400> 1392

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1393
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-915 VH-CDR1

<400> 1393

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Arg Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1394
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-916 VH-CDR1

<400> 1394

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1395
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-917 VH-CDR1

<400> 1395

Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 1396
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-918 VH-CDR1

<400> 1396

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1397
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-919 VH-CDR1

<400> 1397

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1398
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-920 VH-CDR1

<400> 1398

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 1399
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-921 VH-CDR1

<400> 1399

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1400
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-922 VH-CDR1

<400> 1400

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1401
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-923 VH-CDR1

<400> 1401

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1402
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-924 VH-CDR1

<400> 1402

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1403
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-926 VH-CDR1

<400> 1403

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1404
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-927 VH-CDR1

<400> 1404

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 1405
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-928 VH-CDR1

<400> 1405

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1406
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-929 VH-CDR1

<400> 1406

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1407
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-930 VH-CDR1

<400> 1407

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1408
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-931 VH-CDR1

<400> 1408

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 1409
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-932 VH-CDR1

<400> 1409

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1410
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-933 VH-CDR1

<400> 1410

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1411
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-934 VH-CDR1

<400> 1411

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1412
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-935 VH-CDR1

<400> 1412

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1413
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-936 VH-CDR1

<400> 1413

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 1414
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-937 VH-CDR1

<400> 1414

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1415
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1288 VH-CDR1

<400> 1415

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1416
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1289 VH-CDR1

<400> 1416

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1417
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1290 VH-CDR1

<400> 1417

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1418
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1291 VH-CDR1

<400> 1418

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1419
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1292 VH-CDR1

<400> 1419

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 1420
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1293 VH-CDR1

<400> 1420

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1421
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1294 VH-CDR1

<400> 1421

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 1422
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1295 VH-CDR1

<400> 1422

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1423
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1296 VH-CDR1

<400> 1423

Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 1424
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1297 VH-CDR1

<400> 1424

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1425
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1298 VH-CDR1

<400> 1425

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1426
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1299 VH-CDR1

<400> 1426

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1427
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1300 VH-CDR1

<400> 1427

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1428
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1301 VH-CDR1

<400> 1428

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1429
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1302 VH-CDR1

<400> 1429

Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 1430
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1303 VH-CDR1

<400> 1430

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1431
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1304 VH-CDR1

<400> 1431

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1432
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1305 VH-CDR1

<400> 1432

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1433
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1306 VH-CDR1

<400> 1433

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 1434
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1307 VH-CDR1

<400> 1434

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Ala
1 5 10

<210> 1435
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1308 VH-CDR1

<400> 1435

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1436
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1309 VH-CDR1

<400> 1436

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1437
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1310 VH-CDR1

<400> 1437

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 1438
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1311 VH-CDR1

<400> 1438

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1439
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1312 VH-CDR1

<400> 1439

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1440
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1313 VH-CDR1

<400> 1440

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1441
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1314 VH-CDR1

<400> 1441

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1442
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1315 VH-CDR1

<400> 1442

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1443
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1316 VH-CDR1

<400> 1443

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1444
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1317 VH-CDR1

<400> 1444

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1445
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1318 VH-CDR1

<400> 1445

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1446
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1319 VH-CDR1

<400> 1446

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1447
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1322 VH-CDR1

<400> 1447

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 1448
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1323 VH-CDR1

<400> 1448

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 1449
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1324 VH-CDR1

<400> 1449

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1450
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1325 VH-CDR1

<400> 1450

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1451
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1326 VH-CDR1

<400> 1451

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 1452
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1327 VH-CDR1

<400> 1452

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1453
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1328 VH-CDR1

<400> 1453

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 1454
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1329 VH-CDR1

<400> 1454

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1455
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1330 VH-CDR1

<400> 1455

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1456
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1331 VH-CDR1

<400> 1456

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1457
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1332 VH-CDR1

<400> 1457

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 1458
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> BIIB-12-1333 VH-CDR1

<400> 1458

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Val
1 5

<210> 1459
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-1334 VH-CDR1

<400> 1459

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 1460
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-891 VH-CDR2

<400> 1460

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1461
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-892 VH-CDR2

<400> 1461

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1462
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-893 VH-CDR2

<400> 1462

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1463
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-895 VH-CDR2

<400> 1463

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1464
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-896 VH-CDR2

<400> 1464

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1465
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-897 VH-CDR2

<400> 1465

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1466
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-898 VH-CDR2

<400> 1466

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1467
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-899 VH-CDR2

<400> 1467

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1468
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-900 VH-CDR2

<400> 1468

Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1469
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-901 VH-CDR2

<400> 1469

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1470
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-902 VH-CDR2

<400> 1470

Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1471
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-903 VH-CDR2

<400> 1471

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1472
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-904 VH-CDR2

<400> 1472

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1473
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-905 VH-CDR2

<400> 1473

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1474
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-906 VH-CDR2

<400> 1474

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1475
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-907 VH-CDR2

<400> 1475

Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1476
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-908 VH-CDR2

<400> 1476

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1477
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-909 VH-CDR2

<400> 1477

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1478
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-910 VH-CDR2

<400> 1478

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1479
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-911 VH-CDR2

<400> 1479

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1480

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-912 VH-CDR2

<400> 1480

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1481
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-913 VH-CDR2

<400> 1481

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1482
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-914 VH-CDR2

<400> 1482

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1483
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-915 VH-CDR2

<400> 1483

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1484
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-916 VH-CDR2

<400> 1484

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1485
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-917 VH-CDR2

<400> 1485

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1486
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-918 VH-CDR2

<400> 1486

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1487
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-919 VH-CDR2

<400> 1487

Val Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1488
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BIIB-12-920 VH-CDR2

<400> 1488

Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1489
<211> 17

201819417

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】結合至凝血因子IX及凝血因子X之雙特異性抗體

【英文發明名稱】BISPECIFIC ANTIBODIES BINDING TO COAGULATION FACTOR IX AND COAGULATION FACTOR X

【中文】

本發明提供選擇性結合至凝血因子之特定形式的抗體，詳言之，特異性結合至活化因子IX (FIXa)之抗體，其中該抗FIXa抗體或其抗原結合部分在FIXa及因子IX酶原(FIXz)存在下優先結合至FIXa；及特異性結合至因子X酶原(FXz)之抗體，其中該抗FXz抗體或其抗原結合部分在FXz及活化因子X (FXa)存在下優先結合至FXz。亦提供包含例如抗FIXa抗體或其抗原結合部分及/或抗FXz抗體或其抗原結合部分之雙特異性分子(例如抗體)。本發明亦提供編碼所揭示之抗體及雙特異性分子之組成物、載體、細胞、醫藥組成物及診斷組成物、套組、製造方法、使用方法以及免疫偶聯物。

【英文】

The present disclosure provides antibodies that selectively binds to specific forms of clotting factors, in particular, antibodies that specifically binds to activated factor IX (FIXa) wherein the anti-FIXa antibody or an antigen binding portion thereof preferentially binds to FIXa in the presence of FIXa and factor IX zymogen (FIXz), and antibodies that specifically bind to factor X zymogen (FXz) wherein the anti-FXz antibody or antigen binding portion thereof preferentially binds to FXz in the presence of FXz and activated factor X (FXa). Also provided are bispecific molecules (e.g., antibodies) comprising, e.g., an anti-FIXa antibody or antigen binding portion thereof and/or an anti-FXz antibody or antigen binding portion thereof. The disclosure also provides compositions encoding the disclosed antibodies and bispecific molecules,

vectors, cells, pharmaceutical and diagnostic compositions, kits, methods of manufacture, methods of use, and immunoconjugates.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

# 【發明申請專利範圍】

【第 1 項】　一種特異性結合至活化因子 IX (FIXa)的經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分在 FIXa 及因子 IX 酶原(FIXz)存在下優先結合至 FIXa 或其中該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXa 之結合親和力高於該抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分結合至 FIXz 之結合親和力。

【第 2 項】　如申請專利範圍第 1 項之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由**圖 3A**、**圖 3B** 及**圖 3C** 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭或與該參考抗體結合至相同抗原決定基。

【第 3 項】　如申請專利範圍第 3 項之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其中該抗原決定基包含 FIXa 重鏈序列中之胰凝乳蛋白酶原編號胺基酸殘基 H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 及 K241，或其組合。

【第 4 項】　如申請專利範圍第 1 項至第 3 項之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH CDR1、VH CDR2 及 VH CDR3，其中(i)該 VH CDR1 包含選自由**圖 3A**、**圖 3B** 及**圖 3C** 中之 VH CDR1，SEQ ID NO: 2058 至 2063 組成之群的 VH CDR1 或具有一個或兩個突變之 VH CDR1；及/或(ii)該 VH CDR2 包含選自由**圖 3A**、**圖 3B** 及**圖 3C** 中之 VH CDR2，SEQ ID NO: 2084 至 2089 組成之群的 VH CDR2 或具有一個或兩個突變之 VH CDR2；及/或(iii)該 VH CDR3 包含選自由**圖 3A**、**圖 3B** 及**圖 3C** 中之 VH CDR3，SEQ ID NO: 2084 至 2089 組成之群的 VH CDR3 或具有一個或兩個突變之 VH CDR3；及/或其中(iv)該 VL CDR1 包含選自由**圖 3A**、**圖 3B** 及**圖 3C** 中之 VL CDR1，SEQ ID NO: 2136 至 2141 組成之群的 VL CDR1 或具有一個或兩個突變之 VL CDR1；及/或(v)該 VL CDR2 包含選自由**圖 3A**、**圖 3B** 及**圖 3C** 中之 VL CDR2，SEQ

ID NO: 2162 至 2167 組成之群的 VL CDR2 或具有一個或兩個突變之 VL CDR2；及/或(vi)該 VL CDR3 包含選自由**圖 3A**、**圖 3B** 及**圖 3C** 中之 VL CDR3，SEQ ID NO: 2188 至 2193 組成之群的 VL CDR3 或具有一個或兩個突變之 VL CDR3。

【第 5 項】　如申請專利範圍第 1 項至第 4 項之抗 FIXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中(a1) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 31 及 221 (BIIB-9-484)；(a2) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 19 及 209 (BIIB-9-440)；(a3) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 115 及 301 (BIIB-9-882)；(a4) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 23 及 213 (BIIB-9-460)；(a5) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 127 及 313 (BIIB-9-433)；(a6) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 45 及 235 (BIIB-9-619)；(a7) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 185 及 371 (BIIB-9-578)；(a8) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 87 及 221 (BIIB-9-1335)；或(a9) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 89 及 221 (BIIB-9-1336)。

【第 6 項】　一種特異性結合至因子 X 酶原(FXz)的經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗 FXz 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FXz 抗體或其抗原結合部分在 FXz 及活化因子 X (FXa)存在下優先結合至 FXz。

【第 7 項】　如申請專利範圍第 6 項之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其與選自由**圖 12A** 及**圖 12B** 中之抗體組成之群之參考抗體交叉競爭或與該參考抗體結合至相同抗原決定基。

【第 8 項】　如申請專利範圍第 6 項或第 7 項之抗 FXz 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中(b1) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 423 及 611 (BIIB-12-915)；(b2) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 427 及 615 (BIIB-12-917)；或(b3) VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 455 及 643 (BIIB-12-932)。

【第 9 項】　一種特異性結合至活化因子 X (FXa)的經分離之抗體或其抗原結

合部分(「抗 FXa 抗體或其抗原結合部分」)，其中該抗 FXa 抗體或其抗原結合部分在 FXz 及 FXa 存在下優先結合至 FXa，及/或結合至 FXa 之結合親和力高於該抗體或其抗原結合部分結合至 FXz 之結合親和力。

【第 10 項】　如申請專利範圍第 9 項之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其與選自由**圖 12C** 中之抗體組成之群的參考抗體交叉競爭，或與選自由**圖 12C** 中之抗體組成之群的參考抗體結合至相同抗原決定基。

【第 11 項】　如申請專利範圍第 9 項或第 10 項之抗 FXa 抗體或其抗原結合部分，其包含 VH 及 VL，其中該 VH 及 VL 分別包含 SEQ ID NO: 559 及 747 (BIIB-12-925)。

【第 12 項】　一種雙特異性分子，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之抗 FIX 抗體或其抗原結合部分及/或(ii)如申請專利範圍第 6 項至第 11 項中任一項之抗 FX 抗體或其抗原結合部分。

【第 13 項】　一種核酸，其編碼如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之抗體。

【第 14 項】　一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之抗體及如申請專利範圍第 13 項之核酸，以及醫藥學上可接受之載劑。

【第 15 項】　如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之抗體、如申請專利範圍第 13 項之核酸或如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其係用於治療。