I778943

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I778943 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：105131434 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl.： ***C07K14/725 (2006.01)*** ***C07K16/28 (2006.01)***
A61K39/395 (2006.01) ***A61P31/12 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/10/01 美國 62/235,990

(71)申請人：美商潛能醫療有限公司 (美國) POTENZA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：海克林 丹尼爾 HICKLIN, DANIEL (US)；溫斯頓 威廉 WINSTON, WILLIAM (US)；道甘 新西亞 S DUGAN, CYNTHIA S. (US)；尼爾森 尼爾斯 P NIELSON, NELS P. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015/009856A2

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：73 項 圖式數：14 共 469 頁

(54)名稱

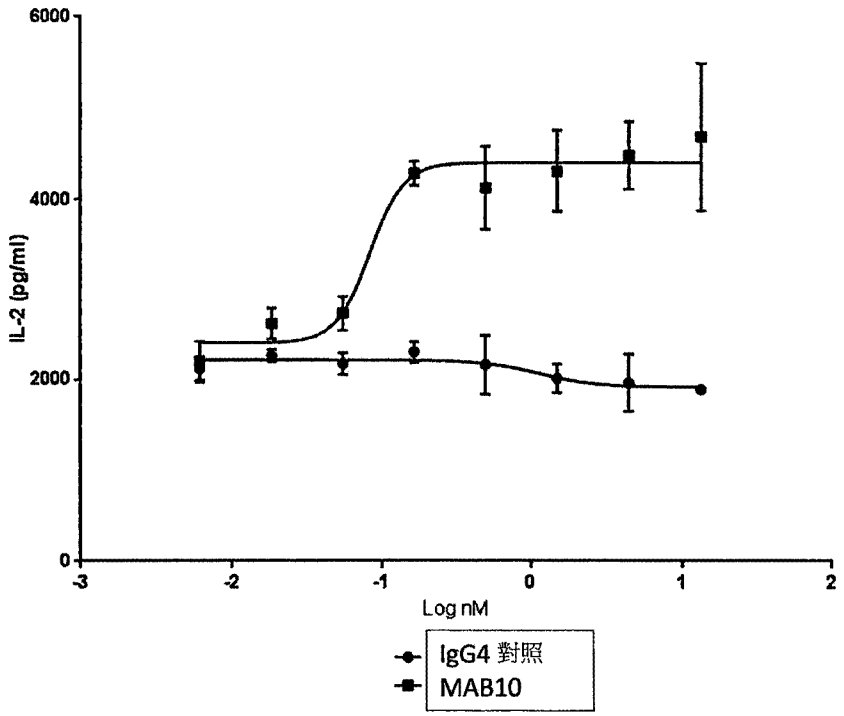
抗 TIGIT 抗原結合蛋白及其使用方法

(57)摘要

本文提供選擇性結合至 TIGIT 及其同型及同系物之抗原結合蛋白(ABP)，及包含該等 ABP 之組合物。本文亦提供使用該等 ABP 之方法，如：治療及診斷方法。

Provided herein are antigen-binding proteins (ABPs) that selectively bind to TIGIT and its isoforms and homologs, and compositions comprising the ABPs. Also provided are methods of using the ABPs, such as therapeutic and diagnostic methods.

指定代表圖：



【圖 4A】

申請案號： 105131434

I778943

公告本

申請日：105/09/29

IPC 分類： C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗TIGIT抗原結合蛋白及其使用方法

【英文發明名稱】

ANTI-TIGIT ANTIGEN-BINDING PROTEINS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本文提供選擇性結合至TIGIT及其同型及同系物之抗原結合蛋白(ABP)，及包含該等ABP之組合物。本文亦提供使用該等ABP之方法，如：治療及診斷方法。

【英文】

Provided herein are antigen-binding proteins (ABPs) that selectively bind to TIGIT and its isoforms and homologs, and compositions comprising the ABPs. Also provided are methods of using the ABPs, such as therapeutic and diagnostic methods.

【指定代表圖】

圖4A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗TIGIT抗原結合蛋白及其使用方法

【英文發明名稱】

ANTI-TIGIT ANTIGEN-BINDING PROTEINS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

本文提供特異性結合具有Ig及ITIM結構域之T細胞免疫受體(TIGIT)之抗原結合蛋白(ABP)及包含該等ABP之組合物，包括醫藥組合物、診斷組合物及套組。本文亦提供製備TIGIT ABP之方法及使用TIGIT ABP用於例如治療目的、診斷目的及研究目的之方法。

【先前技術】

TIGIT已鑑別為限制T細胞對癌症及慢性感染之反應之共抑制受體。參見Grogan等人，*J. Immunol.*, 2014, 192: (增刊1) 203.15.，其係全文以引用方式併入本文中。已顯示阻斷TIGIT有助於增強CD8+ T細胞效應物功能且改良病毒清除率及腫瘤排斥。參見上文。

因此，業內需要可拮抗TIGIT之治療劑。本文提供滿足此需要之ABP。

【發明內容】

本文提供特異性結合TIGIT之ABP及使用該等ABP之方法。

在一些實施例中，TIGIT選自人類TIGIT (「hTIGIT」, SEQ ID NO:1)、食蟹猴TIGIT (「cTIGIT」, SEQ ID NO:2)及鼠類TIGIT (「mTIGIT」, SEQ ID NO:3或138)。

在一些實施例中，ABP包含抗體。在一些態樣中，抗體係單株抗體。在一些態樣中，抗體係嵌合抗體。在一些態樣中，抗體係人類化抗體。在一些態樣中，抗體係人類抗體。在一些態樣中，ABP包含抗體片段。在一些實施例中，ABP包含替代支架。

在一些實施例中，TIGIT在靶細胞表面上表現。在一些態樣中，ABP拮抗在靶細胞表面上表現之TIGIT。

在一些實施例中，靶細胞選自效應T細胞、調控T細胞、自然殺手(NK)細胞及自然殺手T (NKT)細胞。在一些態樣中，靶細胞係選自以下之效應T細胞：輔助(CD4陽性，「CD4+」) T細胞、細胞毒性(CD8陽性，「CD8+」) T細胞及其組合。在一些態樣中，靶細胞係選自以下之調控T細胞：CD4+CD25+Foxp3+調控T細胞、CD8+CD25+調控T細胞及其組合。

在一些實施例中，本文所提供之ABP誘導與TIGIT之抑制相關之多種生物效應。在一些態樣中，本文所提供之ABP防止效應T細胞之抑制。在一些態樣中，ABP共刺激效應T細胞。在一些態樣中，ABP抑制調控T細胞對效應T細胞之阻抑。在一些態樣中，ABP增加組織中或體循環中效應T細胞之數量。在一些態樣中，組織係腫瘤。在一些態樣中，組織係感染病毒之組織。

本文亦提供套組，其包含一或多種本文所提供ABP及使用ABP之說明書。本文亦提供套組，其包含一或多種本文所提供醫藥組合物及使用醫藥組合物之說明書。

本文亦提供編碼本文所提供ABP及其部分之經分離聚核苷酸。

本文亦提供包含該等聚核苷酸之載體。

本文亦提供包含該等聚核苷酸之重組宿主細胞及包含該等載體之重組宿主細胞。

本文亦提供使用本文所提供之聚核苷酸、載體或宿主細胞產生本文所提供ABP之方法。

本文亦提供包含本文所提供之ABP及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

本文亦提供治療或預防有需要之個體之疾病或病況之方法，其包含向個體投與有效量之本文所提供ABP或包含該ABP之醫藥組合物。在一些態樣中，疾病或病況係癌症。在一些態樣中，疾病或病況係病毒感染。在一些態樣中，該方法進一步包含投與一或多種其他治療劑。在一些態樣中，其他治療劑係免疫刺激劑。

在一些實施例中，本文提供第一ABP家族，其中該家族之ABP包含以下六個CDR序列：(a) CDR-H3，其具有序列A-R-D-G-V-L-X_1-L-N-K-R-S-F-D-I，其中X_1係A或T (SEQ ID NO: 128)；(b) CDR-H2，其具有序列S-I-Y-Y-S-G-X_2-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S，其中X_2係S、Q或G (SEQ ID NO: 129)；(c) CDR-H1，其具有序列G-S-I-X_3-S-G-X_4-Y-Y-W-G，其中X_3係E或A，且X_4係L、V或S (SEQ ID NO: 130)；(d) CDR-L3，其具有序列QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)；(e) CDR-L2，其具有序列GASSRAT (SEQ ID NO: 68)；及(f) CDR-L1，其具有序列RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)。在一些實施例中，本文提供在該第一家族內之ABP。

在一些實施例中，該第一家族之ABP包含：(a) SEQ ID NO: 32之CDR-H3、SEQ ID NO: 40之CDR-H2、SEQ ID NO: 54之CDR-H1、SEQ

ID NO: 64之CDR-L3、SEQ ID NO: 68之CDR-L2及SEQ ID NO: 71之CDR-L1；(b) SEQ ID NO: 31之CDR-H3、SEQ ID NO: 40之CDR-H2、SEQ ID NO: 54之CDR-H1、SEQ ID NO: 64之CDR-L3、SEQ ID NO: 68之CDR-L2及SEQ ID NO: 71之CDR-L1；(c) SEQ ID NO: 31之CDR-H3、SEQ ID NO: 39之CDR-H2、SEQ ID NO: 51之CDR-H1、SEQ ID NO: 64之CDR-L3、SEQ ID NO: 68之CDR-L2及SEQ ID NO: 71之CDR-L1；(d) SEQ ID NO: 31之CDR-H3、SEQ ID NO: 40之CDR-H2、SEQ ID NO: 52之CDR-H1、SEQ ID NO: 64之CDR-L3、SEQ ID NO: 68之CDR-L2及SEQ ID NO: 71之CDR-L1；或(e) SEQ ID NO: 31之CDR-H3、SEQ ID NO: 41之CDR-H2、SEQ ID NO: 53之CDR-H1、SEQ ID NO: 64之CDR-L3、SEQ ID NO: 68之CDR-L2及SEQ ID NO: 71之CDR-L1。

在一些實施例中，該第一家族之ABP包含：(a) SEQ ID NO: 13之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；(b) SEQ ID NO: 12之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；(c) SEQ ID NO: 14之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；(d) SEQ ID NO: 15之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；(e) SEQ ID NO: 9之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；(f) SEQ ID NO: 10之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；或(g) SEQ ID NO: 11之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列。

在一些實施例中，該第一家族之ABP包含：(a) (i) SEQ ID NO: 99之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 100之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；(b) (i) SEQ ID NO: 97之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 98之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；(c) (i) SEQ ID

NO: 101之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 102之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；(d) (i) SEQ ID NO: 103之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 104之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；(e) (i) SEQ ID NO: 90之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 91之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；(f) (i) SEQ ID NO: 93之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 94之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(g) (i) SEQ ID NO: 95之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 96之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈。

在一些實施例中，本文提供第二ABP家族，其中該家族之ABP包含以下六個CDR序列：(a) CDR-H3，其具有序列A-R-D-A-N-Y-Y-G-X_1-A-W-A-F-D-P，其中X_1係S或G (SEQ ID NO: 131)；(b) CDR-H2，其具有序列S-I-Y-Y-S-G-X_2-T-F-Y-N-P-S-L-K-X_3，其中X_2係S或A，且X_3係S或G (SEQ ID NO: 132)；(c) CDR-H1，其具有序列G-S-I-X_4-S-X_5-X_6-X_7-Y-W-G，其中X_4係S或T，X_5係S或T，X_6係S或K，且X_7係H或Y (SEQ ID NO: 133)；(d) CDR-L3，其具有序列QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)；(e) CDR-L2，其具有序列DASNRAT (SEQ ID NO: 67)；及(f) CDR-L1，其具有序列RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)。在一些實施例中，本文提供在該第二家族內之ABP。

在一些實施例中，該第二家族之ABP包含：(a) SEQ ID NO: 29之CDR-H3、SEQ ID NO: 37之CDR-H2、SEQ ID NO: 49之CDR-H1、SEQ ID NO: 63之CDR-L3、SEQ ID NO: 67之CDR-L2及SEQ ID NO: 70之CDR-L1；(b) SEQ ID NO: 30之CDR-H3、SEQ ID NO: 37之CDR-H2、SEQ ID NO: 50之CDR-H1、SEQ ID NO: 63之CDR-L3、SEQ ID NO: 67

之CDR-L2及SEQ ID NO: 70之CDR-L1；(c) SEQ ID NO: 29之CDR-H3、SEQ ID NO: 38之CDR-H2、SEQ ID NO: 50之CDR-H1、SEQ ID NO: 63之CDR-L3、SEQ ID NO: 67之CDR-L2及SEQ ID NO: 70之CDR-L1；(d) SEQ ID NO: 29之CDR-H3、SEQ ID NO: 36之CDR-H2、SEQ ID NO: 48之CDR-H1、SEQ ID NO: 63之CDR-L3、SEQ ID NO: 67之CDR-L2及SEQ ID NO: 70之CDR-L1；或(e) SEQ ID NO: 29之CDR-H3、SEQ ID NO: 37之CDR-H2、SEQ ID NO: 50之CDR-H1、SEQ ID NO: 63之CDR-L3、SEQ ID NO: 67之CDR-L2及SEQ ID NO: 70之CDR-L1。

在一些實施例中，該第二家族之ABP包含：(a) SEQ ID NO: 5之V_H序列及SEQ ID NO: 25之V_L序列；(b) SEQ ID NO: 7之V_H序列及SEQ ID NO: 25之V_L序列；(c) SEQ ID NO: 8之V_H序列及SEQ ID NO: 25之V_L序列；(d) SEQ ID NO: 4之V_H序列及SEQ ID NO: 25之V_L序列；或(e) SEQ ID NO: 6之V_H序列及SEQ ID NO: 25之V_L序列。

在一些實施例中，該第二家族之ABP包含：(a) (i) SEQ ID NO: 82之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 83之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈；(b) (i) SEQ ID NO: 86之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 87之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈；(c) (i) SEQ ID NO: 88之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 89之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈；(d) (i) SEQ ID NO: 79之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 80之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈；或(e) (i) SEQ ID NO: 84之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 85之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈。

在一些實施例中，本文提供第三ABP家族，其中該家族之ABP包含以下六個CDR序列：(a) CDR-H3，其具有序列A-R-G-G-R-T-T-W-I-G-A-X_1-D-I，其中X_1係F或L (SEQ ID NO: 134)；(b) CDR-H2，其具有序列I-I-N-P-S-X_2-G-L-T-S-Y-A-X_3-K-F-Q-G，其中X_2係L或I，且X_3係Q或R (SEQ ID NO: 135)；(c) CDR-H1，其具有序列Y-T-F-X_4-X_5-Y-Y-X_6-H，其中X_4係G、P或R，X_5係N、A或E，且X_6係M或I (SEQ ID NO: 136)；(d) CDR-L3，其具有序列QQYVVWPPLT (SEQ ID NO:65)；(e) CDR-L2，其具有序列GASTRAT (SEQ ID NO:69)；及(f) CDR-L1，其具有序列RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:72)。在一些實施例中，本文提供在該第三家族內之ABP。

在一些實施例中，該第三家族之ABP包含：(a) SEQ ID NO: 33之CDR-H3、SEQ ID NO: 43之CDR-H2、SEQ ID NO: 60之CDR-H1、SEQ ID NO: 65之CDR-L3、SEQ ID NO: 69之CDR-L2及SEQ ID NO: 72之CDR-L1；(b) SEQ ID NO: 34之CDR-H3、SEQ ID NO: 43之CDR-H2、SEQ ID NO: 60之CDR-H1、SEQ ID NO: 65之CDR-L3、SEQ ID NO: 69之CDR-L2及SEQ ID NO: 72之CDR-L1；(c) SEQ ID NO: 33之CDR-H3、SEQ ID NO: 44之CDR-H2、SEQ ID NO: 59之CDR-H1、SEQ ID NO: 65之CDR-L3、SEQ ID NO: 69之CDR-L2及SEQ ID NO: 72之CDR-L1；(d) SEQ ID NO: 33之CDR-H3、SEQ ID NO: 42之CDR-H2、SEQ ID NO: 58之CDR-H1、SEQ ID NO: 65之CDR-L3、SEQ ID NO: 69之CDR-L2及SEQ ID NO: 72之CDR-L1；(e) SEQ ID NO: 33之CDR-H3、SEQ ID NO: 42之CDR-H2、SEQ ID NO: 59之CDR-H1、SEQ ID NO: 65之CDR-L3、SEQ ID NO: 69之CDR-L2及SEQ ID NO: 72之CDR-L1；或

(f) SEQ ID NO: 34之CDR-H3、SEQ ID NO: 44之CDR-H2、SEQ ID NO: 61之CDR-H1、SEQ ID NO: 65之CDR-L3、SEQ ID NO: 69之CDR-L2及SEQ ID NO: 72之CDR-L1。

在一些實施例中，該第三家族之ABP包含：(a) SEQ ID NO: 18之V_H序列及SEQ ID NO: 27之V_L序列；(b) SEQ ID NO: 19之V_H序列及SEQ ID NO: 27之V_L序列；(c) SEQ ID NO: 21之V_H序列及SEQ ID NO: 27之V_L序列；(d) SEQ ID NO: 16之V_H序列及SEQ ID NO: 27之V_L序列；(e) SEQ ID NO: 17之V_H序列及SEQ ID NO: 27之V_L序列；或(f) SEQ ID NO: 20之V_H序列及SEQ ID NO: 27之V_L序列。

在一些實施例中，該第三家族之ABP包含：(a) (i) SEQ ID NO: 110之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 111之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；(b) (i) SEQ ID NO: 112之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 113之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；(c) (i) SEQ ID NO: 116之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 117之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；(d) (i) SEQ ID NO: 105之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 106之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；(e) (i) SEQ ID NO: 108之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 109之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；或(f) (i) SEQ ID NO: 114之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 115之重鏈及SEQ ID NO: 107之輕鏈。

在一些實施例中，本文提供第四ABP家族，其中該家族之ABP包含以下六個CDR序列：(a) CDR-H3，其具有序列ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35)；(b) CDR-H2，其具有序列X_1-I-N-P-S-M-G-A-T-S-Y-

X_2-Q-K-F-X_3-G，其中X_1係V或I，X_2係A或T，且X_3係Q或R (SEQ ID NO: 137)；(c) CDR-H1，其具有序列YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62)；(d) CDR-L3，其具有序列QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66)；(e) CDR-L2，其具有序列GASTRAT (SEQ ID NO: 69)；及(f) CDR-L1，其具有序列RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)。在一些實施例中，本文提供在該第四家族內之ABP。

在一些實施例中，該第四家族之ABP包含：(a) SEQ ID NO: 35之CDR-H3、SEQ ID NO: 46之CDR-H2、SEQ ID NO: 62之CDR-H1、SEQ ID NO: 66之CDR-L3、SEQ ID NO: 69之CDR-L2及SEQ ID NO: 72之CDR-L1；(b) SEQ ID NO: 35之CDR-H3、SEQ ID NO: 47之CDR-H2、SEQ ID NO: 62之CDR-H1、SEQ ID NO: 66之CDR-L3、SEQ ID NO: 69之CDR-L2及SEQ ID NO: 72之CDR-L1；或(c) SEQ ID NO: 35之CDR-H3、SEQ ID NO: 45之CDR-H2、SEQ ID NO: 62之CDR-H1、SEQ ID NO: 66之CDR-L3、SEQ ID NO: 69之CDR-L2及SEQ ID NO: 72之CDR-L1。

在一些實施例中，該第四家族之ABP包含：(a) SEQ ID NO: 23之V_H序列及SEQ ID NO: 28之V_L序列；(b) SEQ ID NO: 24之V_H序列及SEQ ID NO: 28之V_L序列；或(c) SEQ ID NO: 22之V_H序列及SEQ ID NO: 28之V_L序列。

在一些實施例中，該第四家族之ABP包含：(a) (i) SEQ ID NO: 121之重鏈及SEQ ID NO: 120之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 122之重鏈及SEQ ID NO: 120之輕鏈；(b) (i) SEQ ID NO: 123之重鏈及SEQ ID NO: 120之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 124之重鏈及SEQ ID NO: 120之輕鏈；或(c) (i)

SEQ ID NO: 118之重鏈及SEQ ID NO: 120之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 119之重鏈及SEQ ID NO: 120之輕鏈。

在一些實施例中，本文提供特異性結合人類TIGIT (hTIGIT；SEQ ID NO: 1)之經分離抗原結合蛋白(ABP)，其包含：(a) CDR-H3，其與選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區之CDR-H3具有至少約80%一致性；(b) CDR-H2，其與選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區之CDR-H2具有至少約80%一致性；(c) CDR-H1，其與選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區之CDR-H1具有至少約80%一致性；(d) CDR-L3，其與選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區之CDR-L3具有至少約80%一致性；(e) CDR-L2，其與選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區之CDR-L2具有至少約80%一致性；及(f) CDR-L1，其與選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區之CDR-L1具有至少約80%一致性。在一些實施例中，CDR-H3、CDR-H2、CDR-H1、CDR-L3、CDR-L2及CDR-L1各自係根據選自以下之編號方案來鑑別：Kabat編號方案、Chothia編號方案或IMGT編號方案。在一些實施例中，CDR-H1係如Chothia及Kabat編號方案二者所定義(包括兩種編號方案之邊界)來鑑別。在一些實施例中：(a) CDR-H3包含選自SEQ ID NO: 29-35、或其具有1個、2個或3個胺基酸取代之變體之CDR-H3；(b) CDR-H2包含選自SEQ ID NO: 36-47、或其具有1個、2個或3個胺基酸取代之變體之CDR-H2；(c) CDR-H1包含選自SEQ ID NO: 48-54或58-62、或其具有1或2個胺基酸取代之變體之CDR-H1；(d) CDR-L3包含選自SEQ ID NO: 63-66、或其具有1或2個胺基酸取代之變體之CDR-L3；(e) CDR-L2包含選自SEQ ID NO: 67-69、或其具有1個胺基酸取代之變體之CDR-L2；及(f) CDR-L1包含選自SEQ ID NO: 70-72、或其具有1或2個胺基酸取代之變體之CDR-L1。

在一些實施例中，本文提供特異性結合人類TIGIT (hTIGIT；SEQ ID NO: 1)之經分離抗原結合蛋白(ABP)，其包含：(a) V_H區，其與選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區具有至少約90%一致性；及(b) V_L區，其與選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區具有至少約90%一致性。在一些實施例中：(a) V_H區包含選自SEQ ID NO: 4-24、或其具有1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個或12個胺基酸取代之變體之V_H區；及(b) V_L區包含選自SEQ ID NO: 25-28、或其具有1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個或10個胺基酸取代之變體之V_L區。在一些實施例中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。

在一些實施例中，任一上述ABP：(a) 與選自以下之抗體競爭結合至TIGIT：MAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB7、MAB8、MAB9、MAB10、MAB11、MAB12、MAB13、MAB14、MAB15、MAB16、MAB17、MAB18、MAB19、MAB20或MAB21，其各自如本發明表5中所提供；(b) 抑制CD155與TIGIT之結合；(c) 抑制CD112與TIGIT之結合；(d) 抑制CD226與TIGIT之締合；(e) 活化效應T細胞或自然殺手(NK)細胞；(f) 減少組織中或循環中調控T細胞之數量；(g) 抑制調控T細胞對效應T細胞之阻抑；(h) 不與PVRL1、PVRL2、PVRL3或PVRL4中之任一者特異性結合；或(i) 能夠實現(a)-(h)之任一組合。

在一些實施例中，任一上述ABP：(a) 特異性結合食蟹猴TIGIT (cTIGIT；SEQ ID NO: 2)；(b) 以低於(如藉由較高K_D所指示) ABP對hTIGIT之親和力之親和力結合鼠類TIGIT (mTIGIT；SEQ ID NO: 3)，或不結合mTIGIT；或(c) 能夠實現(a)-(b)之任一組合。

在一些實施例中，任一上述ABP：(a) 特異性結合cTIGIT (SEQ ID NO: 2)；(b) 以低於(如藉由較高K_D所指示) ABP對hTIGIT及cTIGIT之親和力之親和力結合mTIGIT (SEQ ID NO: 3)；及(c) 抑制CD155與TIGIT之結合。

在一些實施例中，本文提供與任一上述ABP結合至TIGIT之ABP，其中該ABP：(a) 特異性結合cTIGIT (SEQ ID NO: 2)；(b) 以低於(如藉由較高K_D所指示) ABP對hTIGIT及cTIGIT之親和力之親和力結合mTIGIT (SEQ ID NO: 3)；及(c) 抑制CD155與TIGIT之結合。

在一些實施例中，任一上述ABP包含抗體。在一些實施例中，抗體係單株抗體。在一些實施例中，抗體可選自人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。

在一些實施例中，任一上述ABP具有多特異性。在一些實施例中，多特異性ABP結合一種以上之抗原(即，TIGIT及不同(非TIGIT)抗原)。在一些實施例中，多特異性ABP結合單一抗原上一個以上之表位(即，TIGIT上之兩個或更多個表位)。

在一些實施例中，任一上述ABP包含抗體片段。

在一些實施例中，任一上述ABP包含替代支架。

在一些實施例中，任一上述ABP包含免疫球蛋白恆定區。在一些實施例中，ABP包含選自以下類別之重鏈恆定區：IgA、IgD、IgE、IgG或IgM。在一些實施例中，ABP包含IgG類及選自IgG4、IgG1、IgG2或IgG3之子類之重鏈恆定區。

在一些實施例中，任一上述ABP以小於約10 nM之K_D結合hTIGIT (SEQ ID NO: 1)，如藉由生物膜干涉技術所量測。在一些實施例中，任一

上述ABP以小於約5 nM之K_D結合hTIGIT (SEQ ID NO: 1)，如藉由生物膜干涉技術所量測。在一些實施例中，任一上述ABP以小於約2 nM之K_D結合hTIGIT (SEQ ID NO: 1)，如藉由生物膜干涉技術所量測。在一些實施例中，任一上述ABP以小於約100 nM之K_D結合cTIGIT (SEQ ID NO: 2)，如藉由生物膜干涉技術所量測。在一些實施例中，任一上述ABP以小於約10 nM之K_D結合cTIGIT (SEQ ID NO: 2)，如藉由生物膜干涉技術所量測。在一些實施例中，在生物膜干涉技術分析中，任一上述ABP顯示不與mTIGIT顯著結合。在一些實施例中，任一上述ABP以小於約50 nM之K_D結合至細胞表面mTIGIT。在一些實施例中，mTIGIT包含SEQ ID NO: 3。在一些實施例中，mTIGIT包含SEQ ID NO: 138。

在一些實施例中，任一上述ABP包含在其N末端具有焦麩胺酸(pE)殘基之多肽序列。在一些實施例中，任一上述ABP包含N末端Q經pE取代之V_H序列。在一些實施例中，任一上述ABP包含N末端E經pE取代之V_L序列。在一些實施例中，任一上述ABP包含N末端Q經pE取代之重鏈序列。在一些實施例中，任一上述ABP包含N末端E經pE取代之輕鏈序列。

在一些實施例中，本文提供任一上述ABP用作藥劑。在一些實施例中，本文提供任一上述ABP用於治療癌症或病毒感染。在一些實施例中，本文提供任一上述ABP用於治療癌症，其中癌症選自實體腫瘤及血液腫瘤。在一些實施例中，本文提供任一上述ABP用作藥劑來治療對先前療法無反應之疾病或病況。在一些實施例中，先前療法係包含抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑之療法。

在一些實施例中，本文提供編碼任一上述ABP、其V_H、其V_L、其輕鏈、其重鏈或其抗原結合部分之經分離聚核苷酸。在一些實施例中，本文

提供包含該聚核苷酸之載體。在一些實施例中，本文提供包含聚核苷酸及/或載體之宿主細胞。在一些實施例中，本文提供產生任一上述ABP之方法，其包含在宿主細胞中表現ABP及分離所表現之ABP。

在一些實施例中，本文提供包含任一上述ABP之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物中ABP之量足以在個體中(a) 增加效應T細胞活性；(b) 增加細胞溶解T細胞活性；(c) 增加NK細胞活性；(d) 抑制TIGIT介導之信號傳導；(e) 抑制或阻斷CD155及或CD112與TIGIT之結合；或(f) (a)-(e)之任一組合。在一些實施例中，任一上述醫藥組合物進一步包含拮抗PD-1或阻斷PD-L1與PD-1之相互作用之抗體。在一些實施例中，任一上述醫藥組合物用作藥劑。在一些實施例中，任一上述醫藥組合物用於治療癌症或病毒感染。在一些實施例中，任一上述醫藥組合物用於治療癌症，其中癌症選自實體腫瘤及血液腫瘤。在一些實施例中，任一上述醫藥組合物用作藥劑來治療對先前療法無反應之疾病或病況。在一些實施例中，先前療法係包含抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑之療法。

在一些實施例中，本文提供治療或預防有需要之個體之疾病或病況之方法，其包含向個體投與有效量之任一上述ABP或任一上述醫藥組合物。在一些實施例中，疾病或病況係癌症或病毒感染。在一些實施例中，疾病或病況係癌症，且癌症選自實體腫瘤及血液腫瘤。在一些實施例中，本文提供調節有需要之個體之免疫反應之方法，其包含向個體投與有效量之任一上述ABP或任一上述醫藥組合物。在一些實施例中，任一上述方法進一步包含向個體投與一或多種其他治療劑。在一些實施例中，其他治療劑選自抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑、化學療法、免疫刺激劑、輻射及其組合。

在一些實施例中，用於上述治療方法、ABP用途或醫藥組合物用途中之任一者之其他治療劑係抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑，且其中抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑選自抗體、肽模擬物、小分子或編碼該藥劑之核酸。在一些實施例中，抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑選自派姆單抗(pembrolizumab)、尼沃魯單抗(nivolumab)、阿替珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、磺胺間甲氧嘧啶(sulfamonomethoxine)1及磺胺甲噻二唑(sulfamethizole) 2。

在一些實施例中，用於上述治療方法、ABP用途或醫藥組合物用途中之任一者之其他治療劑係選自以下之免疫刺激劑：(a) 阻斷免疫細胞之抑制受體或其配體之信號傳導的藥劑或編碼該藥劑之核酸；(b) 免疫細胞之刺激受體之激動劑或編碼該激動劑之核酸；(c) 細胞介素或編碼細胞介素之核酸；(d) 溶瘤病毒或編碼溶瘤病毒之核酸；(e) 表現嵌合抗原受體之T細胞；(f) 雙特異性或多特異性T細胞定向抗體或編碼該抗體之核酸；(g) 抗TGF-β抗體或編碼該抗體之核酸；(h) TGF-β陷阱或編碼該陷阱之核酸；(i) 針對癌症相關抗原之疫苗，包括該抗原或編碼該抗原之核酸；及(j) 其組合。在一些實施例中，其他治療劑係阻斷免疫細胞之抑制受體或其配體之信號傳導的藥劑或編碼該藥劑之核酸，且抑制受體或其配體選自CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、Tim3、神經突蛋白(neuritin)、BTLA、CECAM-1、CECAM-5、VISTA、LAIR1、CD160、2B4、TGF-R、KIR及其組合。在一些實施例中，其他治療劑係免疫細胞之刺激受體之激動劑或編碼該激動劑之核酸，且免疫細胞之刺激受體選自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS

(CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD28、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、CD83配體及其組合。在一些實施例中，其他治療劑係細胞介素或編碼細胞介素之核酸，該細胞介素選自IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及其組合。在一些實施例中，其他治療劑係溶瘤病毒或編碼溶瘤病毒之核酸，該溶瘤病毒選自單純皰疹病毒、水皰性口炎病毒、腺病毒、新城雞瘟病毒(Newcastle disease virus)、牛痘病毒、馬拉巴病毒(maraba virus)及其組合。

在一些實施例中，其他治療劑與ABP調配於同一醫藥組合物中。在一些實施例中，其他治療劑與ABP調配於不同醫藥組合物中。在一些實施例中，其他治療劑係在投與ABP之前投與。在一些實施例中，其他治療劑係在投與ABP之後投與。在一些實施例中，其他治療劑係與ABP同時投與。

在一些實施例中，個體係在實施該方法之前已經接受抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑治療之個體。

在一些實施例中，個體所患有之疾病或病況對先前療法無反應。在一些實施例中，先前療法係包含抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑之療法。

在一些實施例中，本文提供套組，其包含任一上述醫藥組合物及使用該醫藥組合物之說明書。在一些實施例中，套組進一步包含包括其他治療劑之其他醫藥組合物及使用該其他治療劑之說明書。在一些實施例中，其他治療劑選自抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑、化學療法、免疫刺激劑、輻射及其組合。在一些實施例中，其他治療劑係抑制PD-1與

PD-L1之間之相互作用的藥劑，且其中抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑選自抗體、肽模擬物、小分子或編碼該藥劑之核酸。在一些實施例中，抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑選自派姆單抗、尼沃魯單抗、阿替珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、BMS-936559、磺胺間甲氧嘧啶1及磺胺甲噻二唑2。在一些實施例中，其他治療劑係選自以下之免疫刺激劑：(a) 阻斷免疫細胞之抑制受體或其配體之信號傳導的藥劑或編碼該藥劑之核酸；(b) 免疫細胞之刺激受體之激動劑或編碼該激動劑之核酸；(c) 細胞介素或編碼細胞介素之核酸；(d) 溶瘤病毒或編碼溶瘤病毒之核酸；(e) 表現嵌合抗原受體之T細胞；(f) 雙特異性或多特異性T細胞定向抗體或編碼該抗體之核酸；(g) 抗TGF-β抗體或編碼該抗體之核酸；(h) TGF-β陷阱或編碼該陷阱之核酸；(i) 針對癌症相關抗原之疫苗，包括該抗原或編碼該抗原之核酸；及(j) 其組合。在一些實施例中，其他治療劑係阻斷免疫細胞之抑制受體或其配體之信號傳導的藥劑或編碼該藥劑之核酸，且抑制受體或其配體選自CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、Tim3、神經突蛋白、BTLA、CECAM-1、CECAM-5、VISTA、LAIR1、CD160、2B4、TGF-R、KIR及其組合。在一些實施例中，其他治療劑係免疫細胞之刺激受體之激動劑或編碼該激動劑之核酸，且免疫細胞之刺激受體選自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD28、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、CD83配體及其組合。在一些實施例中，其他治療劑係細胞介素或編碼細胞介素之核酸，該細胞介素選自IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及其組合。在一些實施例中，其他治療劑係

溶瘤病毒或編碼溶瘤病毒之核酸，該溶瘤病毒選自單純皰疹病毒、水皰性口炎病毒、腺病毒、新城雞瘟病毒、牛痘病毒、馬拉巴病毒及其組合。

【圖式簡單說明】

圖1A-1B顯示在實例中進一步闡述之多個分子之序列比對。**圖1A**顯示人類、食蟹猴、小鼠(SEQ ID NO: 3)之TIGIT細胞外結構域與大鼠TIGIT參照序列之序列比對。**圖1B**顯示人類TIGIT與PVRL4細胞外結構域之比對。

圖2圖解說明CD28-CTLA4路徑與CD226-TIGIT路徑之間之相似性，且因此使用TIGIT作為免疫檢查點靶。CD226/TIGIT共刺激/共抑制生物學類似於CD28/CTLA4；TIGIT向T細胞提供抑制信號，同時CD226向T細胞提供共刺激信號。TIGIT配體CD155及CD112在提供免疫阻抑環境之腫瘤中廣泛表現。

圖3顯示實例7中所述之TIGIT Jurkat/抗CD3 HT-1080共培養分析之示意圖。

圖4A顯示比較在經改造表現人類TIGIT之Jurkat細胞中MAB10與IgG4同型對照誘導IL-2產生之能力之實例性實驗的EC_{50}曲線。**圖4B**顯示比較在經改造表現食蟹猴TIGIT之Jurkat細胞中MAB10與IgG4同型對照誘導IL-2產生之能力之實例性實驗的EC_{50}曲線。

圖5A-5C顯示藉由FACS對人類CD4+ T細胞上之TIGIT表現分析。**圖5A**及**圖5B**顯示一系列圖，該等圖顯示未經刺激(圖5A)及經刺激(圖5B) CD4+ T細胞上之TIGIT、PVR及CD226之表現分析。**圖5C**顯示原初CD4+ T細胞(對原初T細胞之標記物CD45RA呈陽性，右上圖)及記憶CD4+ T細胞(對活化T細胞之標記物CD45RO呈陽性，右下圖)上之TIGIT

表現之分析。

圖6A-6O顯示MAB處理對人類供體之經次最佳刺激之PBMC的效應。測試MAB誘導人類供體之PBMC中之IFN-γ之能力，該等MAB包括對照IgG4抗體(**圖6A**)、MAB2 (**圖6B**)、MAB3 (**圖6C**)、MAB4 (**圖6D**)、MAB5 (**圖6E**)、MAB10 (**圖6F**)、MAB11 (**圖6G**)、MAB12 (**圖6H**)、MAB15 (**圖6I**)、MAB16 (**圖6J**)及SEC1 (倉鼠抗小鼠TIGIT，**圖6K**)。用MAB10處理供體1之PBMC誘導若干促發炎細胞介素(包括腫瘤壞死因子α (TNF，**圖6L**)、淋巴毒素α (LT-α，**圖6M**)及干擾素γ (IFN-γ，**圖6N**))之上調。**圖6O**顯示圖解說明供體1之PBMC中MAB10之EC_{50}的圖，如藉由IFN-γ產生所量測。

圖7A-7E提供顯示MAB10對供體2之經次最佳刺激之PBMC中之細胞介素分泌的效應之一系列圖，該細胞介素包括IFN-γ (**圖7A**)、TNF (**圖7B**)、介白素6 (IL-6，**圖7C**)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF，**圖7D**)及LT-α (**圖7E**)。來自經MAB10處理之細胞之數據顯示為黑色線條，且來自經IgG4同型對照處理之細胞之數據顯示為淺灰色線條。每一線條之抗體濃度以μg/mL表示。

圖8A-8C提供顯示在CD4+細胞分析中使用自三種不同供體獲得之細胞，拮抗劑抗TIGIT抗體MAB10增加IFN-γ之一系列圖。**圖8A**顯示自供體1獲得之CD4+細胞獲得之結果。**圖8B**顯示自供體2獲得之CD4+細胞獲得之結果。**圖8C**顯示自供體3獲得之CD4+細胞獲得之結果。經MAB10 (黑色線條)或IgG4同型對照(淺灰色線條)處理之細胞中之IFN-γ產生顯示於圖8A-8C中每一者之左圖中。在此分析中藉由測定誘導50%之IFN-γ信號增加所需之MAB10濃度來計算MAB10之平均EC_{50}值(繪製於圖8A-8C中每一

者之右圖中)。

圖9A顯示分析之結果，其中將1:1比率之MAB10及派姆單抗(抗PD-1抗體)用於基於作用機制之PD-1/TIGIT組合生物分析中。每一抗體之濃度為25 μg/ml、10 μg/ml、4 μg/ml、1.6 μg/ml、0.64 μg/ml、0.256 μg/ml、0.1024 μg/ml、0.04096 μg/ml及0.016384 μg/ml。使用未經靶向之IgG4作為對照。如圖9A中所顯示，在Jurkat細胞中僅MAB10及派姆單抗之組合(EC_{50}為5.06 nM)足以阻斷結合以誘導螢光素酶活性。**圖9B**顯示使用固定劑量(1 μg/ml)之派姆單抗(或IgG4對照)及不同劑量之MAB10 (50 μg/ml、20 μg/ml、8 μg/ml、3.2 μg/ml、1.28 μg/ml、0.512 μg/ml、0.2048 μg/ml、0.08192 μg/ml及0.032768 μg/ml)之分析的結果。在圖9A及9B中，單獨IgG4對照或IgG4 + MAB10組合皆不誘導螢光素酶活性。

圖10A-10D係顯示利用細胞內細胞介素染色，MAB10對人類供體之經CMV刺激之CD4+ T細胞之效應的一系列圖。與IgG4對照一起培育之細胞(白色線條)相比，CD4+細胞與MAB10一起培育(黑色線條)以劑量依賴性方式增加效應細胞介素之產生，該等細胞介素包括TNF (**圖10A**)、IL-2 (**圖10B**)及IFN-γ (**圖10C**)。**圖10D**顯示與MAB10一起培育增加抗原特異性活化CD4+ T細胞之比例。在圖10D中，藉由FACS分析經20 μg/ml之IgG4對照或MAB10處理之細胞之CD3 (成熟T細胞之標記物)表現以及TNF及IL-2表現。使用司徒頓T測試(Student's T test)來計算MAB10組與IgG4對照組(相同濃度處理)之間之統計學差異(*=$p<0.05$，**=$p<0.01$，***=$p<0.005$，****=$p<0.001$)。

圖11A-11D係類似於圖10但使用CD8+細胞之一系列圖，且顯示經MAB10或IgG4對照處理之該等細胞之TNF (**圖11A**)、穿孔蛋白(**圖11B**)及

顆粒酶B (**圖11C**)之產生。**圖11D**顯示與MAB10一起培育亦增加抗原特異性活化CD8+ T細胞之比例。藉由FACS分析經20 μg/ml之IgG4對照或MAB10處理之細胞之CD3表現以及穿孔蛋白及顆粒酶B表現。使用司徒頓T測試來計算MAB10組與IgG4對照組(相同濃度處理)之間之統計學差異(*=p<0.05，**=p<0.01，***=p<0.005，****=p<0.001)。

圖12A-12D顯示處理相同供體之細胞之結果，其中藉由MAB10阻斷會擴大CMV特異性CD8+ T細胞反應。將細胞與一系列濃度之MAB10 (黑色線條)或IgG4對照(白色線條)一起培育，且分析雙陽性群穿孔蛋白 + 顆粒酶B+ (**圖12A**)或IFN-γ + TNF+ (**圖12C**)之百分比。使用司徒頓T測試來計算MAB10組與IgG4對照組(相同濃度處理)之間之統計學差異(*=p<0.05，**=p<0.01，***=p<0.005，****=p<0.001)。**圖12B** (穿孔蛋白 + 顆粒酶B+分析)及**圖12D** (IFN-γ + TNF+分析)顯示雙陽性細胞之比例，其用以比較經20 μg/ml之對照抗體處理之細胞(左圖)或經20 μg/ml之MAB10處理之細胞(右圖)。

圖13係顯示MAB10及PD-1抗體派姆單抗對與圖10-12所使用相同之供體之細胞的組合效應之圖。用CMV溶解物刺激細胞且用2 μg/ml派姆單抗或對照IgG4及10 μg/ml、20 μg/ml或40 μg/ml對照抗體或MAB10處理，並量測TNF之產生。測試四組細胞，且用以下抗體處理：IgG4對照(白色線條，最左側組)、恆定量之IgG4對照及滴定MAB10 (深灰色線條，自左側第二組)、恆定量之派姆單抗及滴定IgG4對照(淺灰色線條，自右側第二組)或恆定量之派姆單抗及滴定MAB10 (黑色線條，右側組)。

圖14A-14C係顯示MAB10 + 派姆單抗處理對三種不同供體之細胞之效應的一系列圖。用0.1 μg/ml之CMV溶解物刺激細胞且用20 μg/ml之

MAB10或20 μg/ml之對照IgG4抗體及滴定派姆單抗處理，然後量測TNF之產生。**圖14A**顯示使用供體1細胞之分析的結果；**圖14B**顯示使用供體2細胞之分析的結果；**圖14C**顯示使用供體3細胞之分析的結果。添加單獨MAB10 (黑色線條)或與遞增濃度之派姆單抗之組合產生與對照抗體 + 派姆單抗組(白色線條)相比更大之TNF產生。另外，MAB10 (黑色線條)與派姆單抗之組合亦產生與單獨MAB10相比增加之活化。使用司徒頓T測試分析來計算單獨MAB10組與MAB10+派姆單抗組之間之統計學差異(*=p<0.05，**=p<0.01，***=p<0.005，****=p<0.001)

【實施方式】

本申請案主張於2015年10月1日提出申請之美國臨時申請案第62/235,990號之權益，該申請案係全文以引用方式併入本文中。

1. 定義

除非另有定義，否則本文所用之所有專門術語、符號及其他科學術語皆意欲具有熟習本發明相關技術者所通常理解之含義。在一些情形下，具有所通常理解含義之術語為清晰起見及/或為供及時參考而定義於本文中，且在本文中納入該等定義不必理解為表示與業內所通常理解不同。熟習此項技術者利用習用方法通常充分理解且通常採用本文所述或提及之技術及程序，例如Sambrook等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 第4版(2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY中所述之廣泛利用之分子選殖方法。若適宜，除非另外註明，否則涉及使用市售套組及試劑之程序通常係根據製造商所定義之方案及條件來實施。

除非上下文另外明確指示，否則如本文所用單數形式「一(a、an)」

及「該」包括複數個指示物。除非另外明確指示，否則術語「包括」、「例如」及諸如此類意欲傳達包括而非限制。

除非另外明確指示，否則如本文所用術語「包含」亦明確包括「由所列舉要素組成」及「基本上由所列舉要素組成」之實施例。舉例而言，「包含雙價抗體」之多特異性ABP包括「由雙價抗體組成」之多特異性ABP及「基本上由雙價抗體組成」之多特異性ABP。

術語「約」指示且涵蓋所指示值以及高於及低於該值之範圍。在某些實施例中，術語「約」指示指定值± 10%、± 5%或± 1%。在某些實施例中，若適用，則術語「約」指示指定值 ± 該(等)值之一個標準偏差。

術語「TIGIT」、「TIGIT蛋白」及「TIGIT抗原」在本文中可互換使用且係指人類TIGIT或人類TIGIT之由細胞天然表現或由經*tigit*基因轉染之細胞表現的任何變體(例如，剪接變體及等位基因變體)、同型及物種同系物。在一些態樣中，TIGIT蛋白係由靈長類動物(例如，猴或人類)、齧齒類動物(例如，小鼠或大鼠)、狗、駱駝、貓、牛、山羊、馬或綿羊天然表現之TIGIT蛋白。在一些態樣中，TIGIT蛋白係人類TIGIT (hTIGIT；SEQ ID NO:1)。不受限於理論，認為SEQ ID NO:1之位置1-21編碼信號肽；SEQ ID NO:1之位置22-141編碼成熟TIGIT蛋白之細胞外結構域；SEQ ID NO:1之位置142-162編碼跨膜結構域；及SEQ ID NO:1之位置163-244編碼細胞質結構域。參見UniProt KB - Q495A1 (TIGIT_人類)，www.uniprot.org/uniprot/Q495A1，於2015年9月28日存取。在一些態樣中，TIGIT蛋白係食蟹猴TIGIT (cTIGIT；SEQ ID NO:2)。在一些態樣中，TIGIT蛋白係具有SEQ ID NO:3中所提供序列之鼠類TIGIT (mTIGIT)。在一些態樣中，TIGIT蛋白係具有SEQ ID NO:138中所提供

序列之鼠類TIGIT (mTIGIT)。如本文所用，若未指定SEQ ID NO，則術語「mTIGIT」、「鼠類TIGIT」及「小鼠TIGIT」意指SEQ ID NO: 3及/或SEQ ID NO: 138。在一些態樣中，TIGIT蛋白係全長或未經處理之TIGIT蛋白。在一些態樣中，TIGIT蛋白係藉由轉譯後修飾產生之截短或經處理TIGIT蛋白。亦已知TIGIT之多個同義詞，包括WUCAM、VSIG9及Vstm3。

術語「免疫球蛋白」係指一類結構相關蛋白質，其通常包含兩對多肽鏈：一對輕鏈(L)及一對重鏈(H)。在「完整免疫球蛋白」中，該等鏈中之所有四者藉由二硫鍵互連。免疫球蛋白之結構已經充分表徵。例如，參見 Paul, *Fundamental Immunology* 第 7 版，第 5 章 (2013) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA。簡言之，每一重鏈通常包含重鏈可變區(V_H)及重鏈恆定區(C_H)。重鏈恆定區通常包含三個結構域，縮寫為C_{H1}、C_{H2}及C_{H3}。每一輕鏈通常包含輕鏈可變區(V_L)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區通常包含一個結構域，縮寫為C_L。

術語「抗原結合蛋白」(ABP)係指包含一或多個特異性結合至抗原或表位之抗原結合結構域之蛋白質。在一些實施例中，抗原結合結構域以類似於天然抗體之特異性及親和力結合抗原或表位。在一些實施例中，ABP包含抗體。在一些實施例中，ABP係由抗體組成。在一些實施例中，ABP基本上係由抗體組成。在一些實施例中，ABP包含替代支架。在一些實施例中，ABP係由替代支架組成。在一些實施例中，ABP基本上係由替代支架組成。在一些實施例中，ABP包含抗體片段。在一些實施例中，ABP係由抗體片段組成。在一些實施例中，ABP基本上係由抗體片段組成。「TIGIT ABP」、「抗TIGIT ABP」或「TIGIT特異性ABP」係如本文所

提供特異性結合至抗原TIGIT之ABP。在一些實施例中，ABP結合TIGIT之細胞外結構域。在某些實施例中，本文所提供之TIGIT ABP結合至在不同物種之TIGIT蛋白之間或在其中保守之TIGIT表位。

術語「抗體」在本文中係以其最廣泛意義使用，且包括包含一或多個特異性結合至抗原或表位之抗原結合結構域之某些類型之免疫球蛋白分子。抗體明確包括完整抗體(例如，完整免疫球蛋白)、抗體片段及多特異性抗體。抗體係一種類型之ABP。

術語「替代支架」係指一或多個區域可經多樣化以產生一或多個特異性結合至抗原或表位之抗原結合結構域之分子。在一些實施例中，抗原結合結構域以類似於抗體之特異性及親和力結合抗原或表位。實例性替代支架包括源自以下各項之彼等：纖連蛋白(例如，Adnectins™)、β-夾心(例如，iMab)、脂質運載蛋白(例如，Anticalins®)、EETI-II/AGRP、BPTI/LACI-D1/ITI-D2 (例如，Kunitz結構域)、硫氧還蛋白肽適配體、蛋白質A (例如，Affibody®)、錨蛋白重複序列(例如，DARPin)、γ-B-結晶蛋白/泛蛋白(例如，載脂蛋白擬抗體(Affilin))、$CTLD_3$ (例如，四聯蛋白)、Fynomer及LDLR-A模組(例如，厄維體(Avimer))。關於替代支架之其他資訊提供於Binz等人，*Nat. Biotechnol.*, 2005 23:1257-1268；Skerra, *Current Opin. in Biotech.*, 2007 18:295-304；及Silacci等人，*J. Biol. Chem.*, 2014, 289:14392-14398中；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。替代支架係一種類型之ABP。

術語「抗原結合結構域」意指ABP之能夠特異性結合至抗原或表位之部分。抗原結合結構域之一實例係由抗體之V_H-V_L二聚體形成之抗原結合結構域。抗原結合結構域之另一實例係藉由使Adnectin之III型纖連蛋白

第十結構域之某些環多樣化形成之抗原結合結構域。

術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，且係指具有實質上與天然抗體結構類似之結構且具有包含Fc區之重鏈的抗體。舉例而言，當用於指IgG分子時，「全長抗體」係包含兩個重鏈及兩個輕鏈之抗體。

術語「Fc區」意指免疫球蛋白重鏈之C末端區域，其在天然抗體中與Fc受體及補體系統之某些蛋白質相互作用。各種免疫球蛋白之Fc區及其中所含醣基化位點之結構為業內已知。參見Schroeder及Cavacini, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125:S41-52，其係全文以引用方式併入本文中。Fc區可為天然Fc區或如業內或本揭示內容別處所述經修飾之Fc區。

V_H及V_L區可進一步細分成多個超變性區域(「超變區(HVR)」；亦稱為「互補決定區」(CDR))及更保守之區域，二者間雜排列。更保守區域稱為框架區(FR)。每一V_H及V_L通常包含三個CDR及四個FR，其按以下順序排列(自N末端至C末端)：FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4。CDR參與抗原結合，且影響抗體之抗原特異性及結合親和性。參見Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*第5版(1991) Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD，其係全文以引用方式併入本文中。

基於任何脊椎動物物種輕鏈之恆定結構域之序列，可將該輕鏈分配至兩種類型中之一者，稱為卡帕(κ)及拉姆達(λ)。

可將任何脊椎動物物種之重鏈分配至五種不同類別(或同型)中之一者：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM。該等類別亦分別稱為α、δ、ε、γ及μ。

基於序列及功能之差異，將IgG及IgA類別進一步分成多個子類。人類表現以下子類：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。

熟習此項技術者可使用多種已知編號方案中之任一者來定義CDR之胺基酸序列邊界，該等編號方案包括以下文獻中所述之彼等：Kabat等人，參見上文(「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani等人，1997, *J. Mol. Biol.*, 273:927-948 (「Chothia」編號方案)；MacCallum等人，1996, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (「Contact」編號方案)；Lefranc等人，*Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27:55-77 (「IMGT」編號方案)；及Honegge及Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 2001, 309:657-70 (「AHo」編號方案)；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

表1提供如藉由Kabat及Chothia方案所鑑別的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之位置。對於CDR-H1，殘基編號係使用Kabat及Chothia編號方案二者來提供。

CDR可例如使用可在www.bioinf.org.uk/abs/abnum/上獲得且闡述於Abhinandan及Martin, *Immunology*, 2008, 45:3832-3839中之抗體編號軟體(例如Abnum)來分配，該文獻係全文以引用方式併入本文中。

表1. 根據Kabat及Chothia編號方案之CDR中之殘基.

CDR	**Kabat**	**Chothia**
L1	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97
H1 (Kabat編號)	H31-H35B	H26-H32或H34*
H1 (Chothia編號)	H31-H35	H26-H32
H2	H50-H65	H52-H56

H3	H95-H102	H95-H102

* 當使用Kabat編號規定編號時，CDR-H1之C末端在H32與H34之間變化，此端視CDR之長度而定。

「EU編號方案」通常用於提及抗體重鏈恆定區中之殘基時(例如，如Kabat等人，參見上文中所報導)。除非另有說明，否則EU編號方案用於指本文所述抗體重鏈恆定區中之殘基。

「抗體片段」包含完整抗體之一部分，例如完整抗體之抗原結合或可變區。抗體片段包括例如Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、scFv (sFv)片段及scFv-Fc片段。

「Fv」片段包含一個重鏈可變結構域及一個輕鏈可變結構域之非共價交聯二聚體。

除重鏈及輕鏈可變結構域外，「Fab」片段包含輕鏈之恆定結構域及重鏈之第一恆定結構域(C_{H1})。Fab片段可例如藉由重組方法或藉由木瓜酶消化全長抗體來生成。

「$F(ab')_2$」片段含有兩個在鉸鏈區附近藉由二硫鍵聯結之Fab'片段。$F(ab')_2$片段可例如藉由重組方法或藉由胃蛋白酶消化完整抗體來生成。F(ab')片段可例如藉由用β-巯基乙醇處理來解離。

「單鏈Fv」或「sFv」或「scFv」抗體片段包含單一多肽鏈中之V_H結構域及V_L結構域。V_H及V_L通常係藉由肽連接體連接。參見Plückthun A. (1994)。可使用任一適宜連接體。在一些實施例中，連接體係$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 127)。在一些實施例中，n = 1、2、3、4、5或6。參見Antibodies from *Escherichia coli*. Rosenberg M.及Moore G.P. (編輯), *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第113卷(第269-315頁). Springer-Verlag, New York，其係全文以引用方式併入本文中。

「scFv-Fc」片段包含附接至Fc結構域之scFv。舉例而言，Fc結構域可附接至scFv之C末端。Fc結構域可在V_H或V_L之後，此端視scFv中可變結構域之取向而定(即，V_H-V_L或V_L-V_H)。可使用業內已知或本文所述之任何適宜Fc結構域。在一些情形下，Fc結構域包含IgG4 Fc結構域。

術語「單一結構域抗體」係指抗體之一個可變結構域特異性結合至抗原且不存在另一可變結構域之分子。單一結構域抗體及其片段闡述於Arabi Ghahroudi等人，*FEBS Letters*, 1998, 414:521-526及Muyldermans等人，*Trends in Biochem. Sci.*, 2001, 26:230-245中，該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。單一結構域抗體亦稱為sdAb或奈米抗體。

「多特異性ABP」係包含兩個或更多個共同特異性結合兩個或更多個不同表位之不同抗原結合結構域的ABP。兩個或更多個不同表位可為相同抗原(例如，由細胞表現之單一TIGIT分子)或不同抗原(例如，由相同細胞表現之不同TIGIT分子、或TIGIT分子及非TIGIT分子)上之表位。在一些態樣中，多特異性ABP結合兩個不同表位(即，「雙特異性ABP」)。在一些態樣中，多特異性ABP結合三個不同表位(即，「三特異性ABP」)。在一些態樣中，多特異性ABP結合四個不同表位(即，「四特異性ABP」)。在一些態樣中，多特異性ABP結合五個不同表位(即，「五特異性ABP」)。在一些態樣中，多特異性ABP結合6個、7個、8個或更多個不同表位。每一結合特異性可存在於任何適宜化合價中。多特異性ABP之實例提供於本揭示內容別處。

「單特異性ABP」係包含一或多個特異性結合至單一表位之結合位點之ABP。單特異性ABP之實例係天然IgG分子，其在二價(即，藉由兩個

抗原結合結構域)時識別兩個抗原結合結構域中之每一者上之相同表位。該結合特異性可存在於任何適宜化合價中。

術語「單株抗體」係指來自實質上同源之抗體群之抗體。實質上同源之抗體群包含實質上相似且結合相同表位之抗體，通常可在產生單株抗體期間出現之變體除外。該等變體通常僅以少量存在。單株抗體通常係藉由包括自複數種抗體選擇單一抗體之製程獲得。舉例而言，選擇製程可為自複數個純系(例如一組雜交瘤純系、噬菌體純系、酵母純系、細菌純系或其他重組DNA純系)選擇獨特純系。所選抗體可經進一步改變，例如以改良對靶之親和力(「親和力成熟」)、使抗體人類化、改良其在細胞培養物中之產生及/或降低其在個體中之免疫原性。

術語「嵌合抗體」係指重鏈及/或輕鏈之一部分源自具體來源或物種、而重鏈及/或輕鏈之其餘部分源自不同來源或物種的抗體。

非人類抗體之「人類化」形式係含有源自非人類抗體之最小序列之嵌合抗體。人類化抗體通常係一或多個CDR之殘基經非人類抗體(供體抗體)之一或多個CDR之殘基替代的人類抗體(接受者抗體)。供體抗體可為具有期望特異性、親和力或生物效應之任何適宜非人類抗體，例如小鼠、大鼠、兔、雞或非人類靈長類動物抗體。在一些情況下，接受者抗體之所選框架區殘基經供體抗體之相應框架區殘基替代。人類化抗體亦可包含在接受者抗體或供體抗體中未發現之殘基。可作出該等修飾以進一步改善抗體功能。關於其他細節參見Jones等人，*Nature*, 1986, 321:522-525；Riechmann等人，*Nature*, 1988, 332:323-329；及Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, 2:593-596，該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

「人類抗體」係具有對應於如下抗體之胺基酸序列的胺基酸序列者：其係由人類或人類細胞產生或源自利用人類抗體譜或其他人類抗體編碼序列(例如，自人類來源獲得或從頭設計)之非人類來源。人類抗體明確排除人類化抗體。

「經分離ABP」或「經分離核酸」係已自其自然環境之組份分離及/或回收之ABP或核酸。自然環境之組份可包括酶、激素及其他蛋白質性或非蛋白質性材料。在一些實施例中，將經分離ABP純化至足以例如藉由使用旋杯式測序儀獲得至少15個N末端或內部胺基酸序列殘基之程度。在一些實施例中，將經分離ABP純化至在還原或非還原條件下藉由凝膠電泳(例如，SDS-PAGE)及藉由考馬斯藍(Coomassie blue)或銀染色檢測呈均質性。在一些實施例中，經分離ABP可包括重組細胞內之原位ABP，此乃因不存在ABP自然環境之至少一種組份。在一些態樣中，經分離ABP或經分離核酸係藉由至少一個純化步驟來製備。在一些實施例中，將經分離ABP或經分離核酸純化至至少80重量%、85重量%、90重量%、95重量%或99重量%。在一些實施例中，將經分離ABP或經分離核酸純化至至少80體積%、85體積%、90體積%、95體積%或99體積%。在一些實施例中，經分離ABP或經分離核酸係以包含至少85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%至100重量% ABP或核酸之溶液形式來提供。在一些實施例中，經分離ABP或經分離核酸係以包含至少85體積%、90體積%、95體積%、98體積%、99體積%至100體積% ABP或核酸之溶液形式來提供。

「親和力」係指分子(例如ABP)之單一結合位點與其結合配偶體(例如抗原或表位)之間之非共價相互作用之總強度。除非另外指示，否則如

本文所用「親和力」係指反映結合對之成員(例如，ABP與抗原或表位)之間之1:1相互作用的固有結合親和力。分子X對其配偶體Y之親和力可由解離平衡常數(K_D)來表示。有助於解離平衡常數之動力學組份更詳細闡述於下文中。親和力可藉由業內已知之常用方法來量測，該等方法包括本文所述之彼等，例如表面電漿共振(SPR)技術(例如，BIACORE®)或生物膜干涉技術(例如，FORTEBIO®)。

就ABP與靶分子之結合而言，術語「結合」、「特異性結合」、「特異性結合至」、「特異性針對」、「選擇性結合」及「選擇性針對」具體抗原(例如，多肽靶)或具體抗原上之表位意指可量測地不同於非特異性或非選擇性相互作用(例如，與非靶分子)之結合。特異性結合可例如藉由量測與靶分子之結合且比較其與非靶分子之結合來量測。特異性結合亦可藉由與模擬靶分子上所識別之表位之對照分子競爭來測定。在該情形下，若對照分子競爭性抑制ABP與靶分子之結合，則指示特異性結合。在一些態樣中，TIGIT ABP對非靶分子之親和力小於對TIGIT之親和力的約50%。在一些態樣中，TIGIT ABP對非靶分子之親和力小於對TIGIT之親和力的約40%。在一些態樣中，TIGIT ABP對非靶分子之親和力小於對TIGIT之親和力的約30%。在一些態樣中，TIGIT ABP對非靶分子之親和力小於對TIGIT之親和力的約20%。在一些態樣中，TIGIT ABP對非靶分子之親和力小於對TIGIT之親和力的約10%。在一些態樣中，TIGIT ABP對非靶分子之親和力小於對TIGIT之親和力的約1%。在一些態樣中，TIGIT ABP對非靶分子之親和力小於對TIGIT之親和力的約0.1%。

如本文所用術語「k_d」 (sec^{-1})係指具體ABP-抗原相互作用之解離速率常數。此值亦稱為k_{off}值。

如本文所用術語「k_a」 ($M^{-1}\times sec^{-1}$)係指具體ABP-抗原相互作用之締合速率常數。此值亦稱為k_{on}值。

如本文所用術語「K_D」 (M)係指具體ABP-抗原相互作用之解離平衡常數。$K_D = k_d/k_a$。在一些實施例中，以K_D表示之ABP之親和力係針對該ABP與其抗原之間之相互作用來闡述。為清晰起見，如業內已知，較小K_D值指示較高親和力相互作用，而較大K_D值指示較低親和力相互作用。

如本文所用術語「K_A」 (M^{-1})係指具體ABP-抗原相互作用之締合平衡常數。$K_A = k_a/k_d$。

「親和力成熟」ABP係相對於親代ABP (即，衍生出或設計出經改變ABP之ABP)具有一或多個變化(例如，在一或多個CDR或FR中)之ABP，與不具變化之親代ABP相比該一或多個變化可改良ABP對其抗原之親和力。在一些實施例中，親和力成熟ABP對靶抗原具有奈莫耳或皮莫耳親和力。親和力成熟ABP可使用業內已知之多種方法來產生。例如，Marks等人(*Bio/Technology*, 1992, 10:779-783，其係全文以引用方式併入本文中)闡述藉由V_H及V_L結構域改組之親和力成熟。CDR及/或框架殘基之隨機誘變闡述於以下文獻中：Barbas等人(*Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, 91:3809-3813)；Schier等人，*Gene*, 1995, 169:147-155；Yelton等人，*J. Immunol.*, 1995, 155:1994-2004；Jackson等人，*J. Immunol.*, 1995, 154:3310-33199；及Hawkins等人，*J. Mol. Biol.*, 1992, 226:889-896；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

「免疫偶聯物」係偶聯至一或多個異源分子(例如治療或診斷劑)之ABP。

「效應物功能」係指彼等由抗體之Fc區介導之生物活性，該等活性

可端視抗體同型而變化。抗體效應物功能之實例包括C1q結合以活化補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc受體結合以活化抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

當在本文中用於兩種或更多種ABP背景下時，術語「與……競爭」或「與……交叉競爭」指示兩種或更多種ABP競爭結合至抗原(例如，TIGIT)。在一實例性分析中，將TIGIT塗覆於表面上且與第一TIGIT ABP接觸，此後添加第二TIGIT ABP。在另一實例性分析中，將第一TIGIT ABP塗覆於表面上且與TIGIT接觸，且然後添加第二TIGIT ABP。若在任一分析中，第一TIGIT ABP之存在降低第二TIGIT ABP之結合，則ABP彼此競爭。術語「與……競爭」亦包括ABP之組合，其中一種ABP降低另一ABP之結合，但其中當以相反順序添加ABP時未觀察到競爭。然而，在一些實施例中，第一及第二ABP抑制彼此之結合，而與其添加順序無關。在一些實施例中，一種ABP使另一ABP對其抗原之結合降低至少25%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。熟習此項技術者可基於ABP對TIGIT之親和力及ABP之化合價來選擇用於競爭分析中之抗體之濃度。此定義中所述之分析具有說明性，且熟習此項技術者可利用任何適宜分析來確定抗體是否彼此競爭。適宜分析闡述於例如以下文獻中：Cox等人，「Immunoassay Methods」, *Assay Guidance Manual [Internet]*，於2014年12月24日更新(www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92434/；於2015年9月29日存取)；Silman等人，*Cytometry*, 2001, 44:30-37；及Finco等人，*J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2011, 54:351-358；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

術語「表位」意指抗原之特異性結合至ABP之部分。表位通常係由表面可及胺基酸殘基及/或糖側鏈組成，且可具有特異性三維結構特徵以及特異性電荷特徵。構象及非構象表位之不同之處在於，在變性溶劑存在下與前者結合但不與後者結合。表位可包含直接參與結合之胺基酸殘基及不直接參與結合之其他胺基酸殘基。ABP所結合之表位可使用已知用於表位測定之技術(例如測試ABP與具有不同點突變之TIGIT變體之結合或與嵌合TIGIT變體之結合)來測定。

多肽序列與參照序列之間之「一致性」%定義為在比對序列且引入空位(若需要)以達成最大序列一致性%後，多肽序列中與參照序列中之胺基酸殘基一致之胺基酸殘基的百分比。出於確定胺基酸序列一致性%之目的，比對可以熟習此項技術者所熟知之各種方式來達成，例如使用可公開獲得之電腦軟體，例如BLAST、BLAST-2、ALIGN、MEGALIGN (DNASTAR)、CLUSTALW、CLUSTAL OMEGA或MUSCLE軟體。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較序列之全長範圍內達成最大比對所需要之任何算法。

「保守取代」或「保守胺基酸取代」係指用在化學或功能上相似之胺基酸取代胺基酸。提供相似胺基酸之保守取代表為業內所熟知。藉助實例，表2-4中所提供之胺基酸組在一些實施例中視為彼此之保守取代。

表2. 在某些實施例中視為彼此之保守取代之所選胺基酸組.

酸性殘基	D及E
鹼性殘基	K、R及H
親水性不帶電殘基	S、T、N及Q
脂肪族不帶電殘基	G、A、V、L及I
非極性不帶電殘基	C、M及P

芳香族殘基	F、Y及W

表3. 在某些實施例中視為彼此之保守取代之其他所選胺基酸組.

組1	A、S及T
組2	D及E
組3	N及Q
組4	R及K
組5	I、L及M
組6	F、Y及W

表4. 在某些實施例中視為彼此之保守取代之其他所選胺基酸組.

組A	A及G
組B	D及E
組C	N及Q
組D	R、K及H
組E	I、L、M、V
組F	F、Y及W
組G	S及T
組H	C及M

其他保守取代可參見例如Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties*第2版(1993) W. H. Freeman & Co., New York, NY。藉由製備親代ABP中胺基酸殘基之一或多個保守取代生成之ABP稱為「保守修飾變體」。

術語「胺基酸」係指20種基本天然胺基酸。天然胺基酸包括丙胺酸(Ala；A)、精胺酸(Arg；R)、天冬醯胺(Asn；N)、天冬胺酸(Asp；D)、半胱胺酸(Cys；C)；麩胺酸(Glu；E)、麩醯胺酸(Gln；Q)、甘胺酸(Gly；G)；組胺酸(His；H)、異白胺酸(Ile；I)、白胺酸(Leu；L)、離胺

酸(Lys；K)、甲硫胺酸(Met；M)、苯丙胺酸(Phe；F)、脯胺酸(Pro；P)、絲胺酸(Ser；S)、蘇胺酸(Thr；T)、色胺酸(Trp；W)、酪胺酸(Tyr；Y)及纈胺酸(Val；V)。

如本文所用術語「載體」係指能夠轉運與其連接之另一核酸的核酸分子。該術語包括呈自複製核酸結構之載體，以及納入引入其之宿主細胞基因組中之載體。某些載體能夠引導與其可操作地連接之核酸之表現。該等載體在本文中稱為「表現載體」。

術語「宿主細胞」、「宿主細胞系」及「宿主細胞培養物」可互換使用，且係指向其中引入外源核酸之細胞及該等細胞之子代。宿主細胞包括「轉變體」(或「經轉變細胞」)及「轉染子」(或「經轉染細胞」)，其各自包括原代經轉變或經轉染細胞及源自其之子代。該子代之核酸含量可不與親代細胞完全相同，且可含有突變。

術語「治療(treating)」(及其變化形式，例如「治療(treat)」或「治療(treatment)」)係指嘗試改變有需要個體之疾病或病況之自然病程的臨床干預。治療可出於預防目的及在臨床病理學病程期間實施。治療之期望效應包括預防疾病之發生或復發、減輕症狀、減弱疾病之任何直接或間接病理結果、預防轉移、降低疾病進展之速率、改善或緩和疾病狀態及緩解或改良預後。

如本文所用術語「治療有效量」或「有效量」係指本文所提供之ABP或醫藥組合物在投與個體時可有效地治療疾病或病症之量。

如本文所用術語「個體」意指哺乳動物個體。實例性個體包括人類、猴、狗、貓、小鼠、大鼠、牛、馬、駱駝、山羊、兔及綿羊。在某些實施例中，個體係人類。在一些實施例中，個體患有可用本文所提供之

ABP治療之疾病或病況。在一些態樣中，疾病或病況係癌症。在一些態樣中，疾病或病況係病毒感染。

術語「包裝插頁」用於指通常包括於治療或診斷產品(例如套組)之商業包裝中之說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌及/或關於該等治療或診斷產品之使用之警告的資訊。

如本文所用術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。

「化學治療劑」係指可用於治療癌症之化學化合物。化學治療劑包括用於調控、降低、阻斷或抑制可促進癌症生長之激素之效應的「抗激素劑」或「內分泌治療劑」。

術語「細胞生長抑制劑」係指阻止活體外或活體內細胞生長之化合物或組合物。在一些實施例中，細胞生長抑制劑係減小S期中之細胞百分比之藥劑。在一些實施例中，細胞生長抑制劑使S期中之細胞百分比減小至少約20%、至少約40%、至少約60%或至少約80%。

術語「腫瘤」係指所有贅瘤性細胞生長及增殖(無論係惡性的抑或良性的)以及所有癌前期及癌性細胞及組織。如本文所提及之術語「癌症」、「癌性」、「細胞增生性病症」、「增生性病症」及「腫瘤」並不相互排斥。術語「細胞增生性病症」及「增生性病症」係指與一定程度之異常細胞增殖相關之病症。在一些實施例中，細胞增生性病症係癌症。在一些態樣中，腫瘤係實體腫瘤。在一些態樣中，腫瘤係血液惡性病。

術語「醫藥組合物」係指如下製劑：其呈允許其中所含活性成份之生物活性有效之形式以有效地治療個體，且不含該醫藥組合物中所提供量之對該個體具有不可接受之毒性的其他組份。

術語「調節(modulate)」及「調節(modulation)」係指減少或抑制或或者活化或增加所列舉之變量。

術語「增加」及「活化」係指所列舉之變量增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍或更大。

術語「減少」及「抑制」係指所列舉之變量減小10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍或更大。

術語「激動」係指活化受體信號傳導以誘導與受體活化相關之生物反應。「激動劑」係結合至受體且使其激動之實體。

術語「拮抗」係指抑制受體信號傳導以抑制與受體活化相關之生物反應。「拮抗劑」係結合至受體且使其拮抗之實體。

術語「效應T細胞」包括T輔助(即，CD4+)細胞及細胞毒性(即，CD8+) T細胞。CD4+效應T細胞有助於若干免疫過程之發展，包括B細胞至漿細胞及記憶B細胞之成熟以及細胞毒性T細胞及巨噬細胞之活化。CD8+效應T細胞破壞病毒感染細胞及腫瘤細胞。關於效應T細胞之其他資訊參見Seder及Ahmed, *Nature Immunol.*, 2003, 4:835-842，其係全文以引用方式併入本文中。

術語「調控T細胞」包括例如藉由阻抑效應T細胞來調控免疫耐受之細胞。在一些態樣中，調控T細胞具有CD4+CD25+Foxp3+表型。在一些態樣中，調控T細胞具有CD8+CD25+表型。關於表現TIGIT之調控T細胞之其他資訊參見Nocentini等人，*Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165:2089-2099，其係全文以引用方式併入本文中。

術語「樹突細胞」係指能夠活化原初T細胞且刺激B細胞之生長及分化之專職抗原呈遞細胞。

2. TIGIT抗原結合蛋白

2.1. TIGIT結合及靶細胞

本文提供特異性結合至TIGIT之ABP。在一些態樣中，TIGIT係hTIGIT (SEQ ID NO:1)。在一些態樣中，TIGIT係cTIGIT (SEQ ID NO:2)。在一些態樣中，TIGIT係具有SEQ ID NO:3中所提供序列之mTIGIT。在一些態樣中，TIGIT係具有SEQ ID NO:138中所提供序列之mTIGIT。

在一些實施例中，本文所提供之ABP特異性結合至hTIGIT (SEQ ID NO:1)、cTIGIT (SEQ ID NO:2)及SEQ ID NO:3之mTIGIT。在一些實施例中，本文所提供之ABP特異性結合至hTIGIT (SEQ ID NO:1)、cTIGIT (SEQ ID NO:2)及SEQ ID NO:138之mTIGIT。在一些實施例中，本文所提供之ABP特異性結合至hTIGIT (SEQ ID NO:1)及cTIGIT (SEQ ID NO:2)。在一些實施例中，本文所提供之ABP特異性結合至hTIGIT (SEQ ID NO:1)。在一些實施例中，本文所提供之ABP不結合SEQ ID NO:3之mTIGIT。在一些實施例中，本文所提供之ABP不結合SEQ ID NO:138之mTIGIT。

在一些實施例中，本文所提供之ABP特異性結合至TIGIT之細胞外結構域。

在一些實施例中，本文所提供之ABP係抗體。在某些實施例中，本文所提供之ABP係抗體片段。在一些實施例中，本文所提供之ABP係替代支架。

TIGIT可在任何適宜靶細胞之表面上表現。在一些實施例中，靶細胞係T細胞。在一些實施例中，靶細胞係效應T細胞。在一些實施例中，靶細胞係調控T細胞。在一些實施例中，靶細胞係自然殺手(NK)細胞。在一些實施例中，靶細胞係自然殺手T (NKT)細胞。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含免疫球蛋白分子。在一些實施例中，本文所提供之ABP係由免疫球蛋白分子組成。在一些實施例中，本文所提供之ABP基本上係由免疫球蛋白分子組成。在一些態樣中，免疫球蛋白分子包含抗體。在一些態樣中，免疫球蛋白分子係由抗體組成。在一些態樣中，免疫球蛋白分子基本上係由抗體組成。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含輕鏈。在一些態樣中，輕鏈係κ輕鏈。在一些態樣中，輕鏈係λ輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含包括SEQ ID NO: 126之κ輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含重鏈。在一些態樣中，重鏈係IgA。在一些態樣中，重鏈係IgD。在一些態樣中，重鏈係IgE。在一些態樣中，重鏈係IgG。在一些態樣中，重鏈係IgM。在一些態樣中，重鏈係IgG1。在一些態樣中，重鏈係IgG2。在一些態樣中，重鏈係IgG3。在一些態樣中，重鏈係IgG4。在一些態樣中，重鏈係IgA1。在一些態樣中，重鏈係IgA2。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含包括選自SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56之序列之IgG4重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含包括選自SEQ ID NO:57及SEQ ID NO: 125之序列之IgG1重鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含抗體片段。在一些實施例

中，本文所提供之ABP係由抗體片段組成。在一些實施例中，本文所提供之ABP基本上係由抗體片段組成。在一些態樣中，抗體片段係Fv片段。在一些態樣中，抗體片段係Fab片段。在一些態樣中，抗體片段係$F(ab')_2$片段。在一些態樣中，抗體片段係Fab'片段。在一些態樣中，抗體片段係scFv (sFv)片段。在一些態樣中，抗體片段係scFv-Fc片段。在一些態樣中，抗體片段係單一結構域抗體之片段。

在一些實施例中，本文所提供之抗體片段源自本文所提供之說明性抗體。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段並非源自本文所提供之說明性抗體，且可例如根據本文所提供用於獲得抗體片段之方法從頭分離。

在一些實施例中，所提供之抗體片段特異性結合hTIGIT。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段特異性結合cTIGIT。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段特異性結合mTIGIT。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段特異性結合hTIGIT及cTIGIT。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段特異性結合hTIGIT及mTIGIT。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段特異性結合cTIGIT及mTIGIT。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段特異性結合hTIGIT、cTIGIT及mTIGIT。

在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供抗體之抗體片段對hTIGIT之親和力保持在該抗體親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供抗體之抗體片段對cTIGIT之親和力保持在該抗體親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供抗體之抗體片段對mTIGIT之親和力保持在該抗體親

和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供抗體之抗體片段對hTIGIT及cTIGIT二者之親和力保持在該抗體親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供抗體之抗體片段對hTIGIT及mTIGIT二者之親和力保持在該抗體親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供抗體之抗體片段對cTIGIT及mTIGIT二者之親和力保持在該抗體親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供抗體之抗體片段對hTIGIT、cTIGIT及mTIGIT中所有三者之親和力保持在該抗體親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。

在一些實施例中，本文所提供之抗體片段保留拮抗TIGIT之能力，如藉由本文所述之一或多種分析或生物效應所量測。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段保留防止TIGIT與其一或多種配體相互作用之能力，如本文所述。

在一些實施例中，本文所提供之抗體片段與選自以下之抗體競爭結合至TIGIT：MAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB7、MAB8、MAB9、MAB10、MAB11、MAB12、MAB13、MAB14、MAB15、MAB16、MAB17、MAB18、MAB19、MAB20或MAB21，其各自如本發明表5中所提供。

在一些實施例中，本文所提供之抗體片段抑制CD155與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段抑制CD112與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段抑制CD226與TIGIT之締合。

在一些實施例中，本文所提供之抗體片段活化效應T細胞或自然殺手(NK)細胞。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段減少組織中或循環中調控T細胞之數量。在一些實施例中，本文所提供之抗體片段抑制調控T細胞對效應T細胞之阻抑。

在一些實施例中，本文所提供之抗體片段不與PVRL1、PVRL2、PVRL3或PVRL4中之任一者特異性結合。

在一些實施例中，本文所提供之抗體片段以低於(如藉由較高K_D所指示)抗體片段對hTIGIT之親和力之親和力結合鼠類TIGIT (mTIGIT；SEQ ID NO: 3)，或不結合mTIGIT。

在一些實施例中，本文所提供抗體之片段與該抗體結合相同的TIGIT表位。

在一些實施例中，本文所提供之ABP係單株抗體。在一些實施例中，本文所提供之ABP係多株抗體。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含嵌合抗體。在一些實施例中，本文所提供之ABP係由嵌合抗體組成。在一些實施例中，本文所提供之ABP基本上係由嵌合抗體組成。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含人類化抗體。在一些實施例中，本文所提供之ABP係由人類化抗體組成。在一些實施例中，本文所提供之ABP基本上係由人類化抗體組成。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含人類抗體。在一些實施例中，本文

所提供之ABP係由人類抗體組成。在一些實施例中，本文所提供之ABP基本上係由人類抗體組成。

在一些實施例中，本文所提供之ABP係親和力成熟的。在一些態樣中，親和力成熟ABP係源自本文所提供之說明性ABP之親和力成熟ABP。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含替代支架。在一些實施例中，本文所提供之ABP係由替代支架組成。在一些實施例中，本文所提供之ABP基本上係由替代支架組成。可使用任一適宜替代支架。在一些態樣中，替代支架選自Adnectin™、iMab、Anticalin®、EETI-II/AGRP、Kunitz結構域、硫氧還蛋白肽適配體、Affibody®、DARPin、載脂蛋白擬抗體、四聯蛋白、Fynomer及厄維體。

在一些實施例中，本文所提供之ABP抑制TIGIT與一或多種TIGIT配體之結合。在一些態樣中，TIGIT之配體選自脊髓灰白質炎病毒受體(PVR；CD155)及結合素-2 (CD112、PVRL2)中之一或多者。在一些態樣中，ABP抑制至少約50%的TIGIT與一或多種TIGIT配體之結合。在一些態樣中，ABP抑制至少約75%的TIGIT與一或多種TIGIT配體之結合。在一些態樣中，ABP抑制至少約90%的TIGIT與一或多種TIGIT配體之結合。在一些態樣中，ABP抑制至少約95%的TIGIT與一或多種TIGIT配體之結合。

在一些實施例中，本發明ABP係與本文所提供之說明性ABP競爭之ABP。在一些態樣中，與本文所提供之說明性ABP競爭之ABP與本文所提供之說明性ABP結合相同表位。

在一些實施例中，本文所提供之ABP不結合PVRL4。

業內已知當抗體在細胞中表現時，該抗體在轉譯後經修飾。轉譯後

修飾之實例包括藉由羧肽酶裂解重鏈C末端之離胺酸；藉由焦麩胺醯化將重鏈及輕鏈N末端之麩醯胺酸或麩胺酸修飾成焦麩胺酸；醣基化；氧化；去醯胺；及醣化，且已知該等轉譯後修飾發生在各種抗體中(參見Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008，第97卷，第2426-2447頁，其係全文以引用方式併入本文中)。在一些實施例中，本發明ABP係已經歷轉譯後修飾之抗體或其抗原結合片段。已經歷轉譯後修飾之抗體或其抗原結合片段之實例包括已經歷重鏈可變區N末端焦麩胺醯化及/或重鏈C末端離胺酸缺失之抗體或其抗原結合片段。業內已知因N末端焦麩胺醯化及C末端離胺酸缺失所致之該轉譯後修飾對抗體或其片段之活性不具任何影響(Analytical Biochemistry, 2006，第348卷，第24-39頁，其係全文以引用方式併入本文中)。

2.2. TIGIT抗原結合蛋白之序列

2.2.1. V_H結構域

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 4-24之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:4之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:5之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:6之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:7之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:8之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:9之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:10之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:11之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:12之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之

ABP包含SEQ ID NO:13之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:14之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:15之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:16之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:17之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:18之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:19之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:20之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:21之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:22之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:23之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:24之V_H序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含與SEQ ID NO: 4-24中所提供之說明性V_H序列具有至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%一致性之V_H序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO: 4-24中所提供之V_H序列，其具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個或25個胺基酸取代。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

2.2.2. V_L結構域

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 25-28之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含與SEQ ID NO: 25-28中所提供之說明性V_L序列具有至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%一致性之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO: 25-28中所提供之V_L序列，其具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個或25個胺基酸取代。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

2.2.3. V_H - V_L組合

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 4-24之V_H序列及選自SEQ ID NO: 25-28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:4之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:5之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所

提供之ABP包含SEQ ID NO:6之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:7之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:8之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:9之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:10之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:11之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:12之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:13之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:14之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:15之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:16之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:17之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:18之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:19之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:20之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:21之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:22之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:23之V_H序列及SEQ ID

NO:28之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:24之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:4之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:4之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:4之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:5之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:5之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:5之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:6之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:6之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:6之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:7之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:7之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:7之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:8之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:8之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:8之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:9之V_H序列及

SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:9之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:9之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:10之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:10之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:10之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:11之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:11之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:11之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:12之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:12之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:12之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:13之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:13之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:13之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:14之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:14之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:14之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:15之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:15之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:15之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:16之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:16之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:16之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:17之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:17之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:17之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:18之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:18之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:18之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:19之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:19之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:19之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:20之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:20之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文

所提供之ABP包含SEQ ID NO:20之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:21之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:21之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:21之V_H序列及SEQ ID NO:28之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:22之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:22之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:22之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:23之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:23之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:23之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:24之V_H序列及SEQ ID NO:25之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:24之V_H序列及SEQ ID NO:26之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:24之V_H序列及SEQ ID NO:27之V_L序列。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含與SEQ ID NO: 4-24中所提供之說明性V_H序列具有至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%一致性之V_H序列，及與SEQ ID NO: 25-28中所提供之說明性V_L序列具有至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%一致性之V_L序列。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO: 4-24中所提供之V_H序列，其具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9

個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個或25個胺基酸取代；及SEQ ID NO: 25-28中所提供之V_L序列，其具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個或25個胺基酸取代。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

2.2.4. CDR

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含1至3個選自SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含2至3個選自SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含3個選自SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR。在一些態樣中，CDR係Kabat CDR。在一些態樣中，CDR係Chothia CDR。在一些態樣中，CDR係IMGT CDR。

在一些實施例中，CDR係與SEQ ID NO: 4-24之CDR-H1、CDR-H2或CDR-H3具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性之CDR。在一些實施例中，CDR-H1係選自具有至多1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代之SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR-H1。在一些實施例中，CDR-H2係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個胺基酸取代之SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR-H2。在一些實施例

中，CDR-H3係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個胺基酸取代之SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR-H3。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含1至3個選自SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含2至3個選自SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含3個選自SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR。在一些態樣中，CDR係Kabat CDR。在一些態樣中，CDR係Chothia CDR。在一些態樣中，CDR係IMGT CDR。

在一些實施例中，CDR係與SEQ ID NO: 25-28之CDR-L1、CDR-L2或CDR-L3具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性之CDR。在一些實施例中，CDR-L1係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個或6個胺基酸取代之SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR-L1。在一些實施例中，CDR-L2係選自具有至多1個、2個、3個或4個胺基酸取代之SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR-L2。在一些實施例中，CDR-L3係選自具有至多1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代之SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR-L3。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或

本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含1至3個選自SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR及1至3個選自SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含2至3個選自SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR及2至3個選自SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含3個選自SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR及3個選自SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR。在一些態樣中，CDR係Kabat CDR。在一些態樣中，CDR係Chothia CDR。在一些態樣中，CDR係IMGT CDR。

在一些實施例中，CDR係與SEQ ID NO: 4-24之CDR-H1、CDR-H2或CDR-H3具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性且與SEQ ID NO: 25-28之CDR-L1、CDR-L2或CDR-L3具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性之CDR。在一些實施例中，CDR-H1係選自至多1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代之SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR-H1；CDR-H2係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個胺基酸取代之SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR-H2；CDR-H3係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個胺基酸取代之SEQ ID NO: 4-24之V_H結構域之CDR-H3；CDR-L1係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個或6個胺基酸取代之SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR-L1；CDR-L2係選自具有至多1個、2個、3個或4個胺基酸取代之SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR-L2；且CDR-L3

係選自具有至多1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代之SEQ ID NO: 25-28之V_L結構域之CDR-L3。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 29-35之CDR-H3。在一些態樣中，CDR-H3與SEQ ID NO: 29-35之CDR-H3具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性。在一些態樣中，CDR-H3係根據IMGT編號系統之CDR-H3。在一些實施例中，CDR-H3係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個胺基酸取代之SEQ ID NO: 29-35之CDR-H3。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 36-47之CDR-H2。在一些態樣中，CDR-H2與SEQ ID NO: 36-47之CDR-H2具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性。在一些態樣中，CDR-H2係根據Kabat編號系統之CDR-H2。在一些實施例中，CDR-H2係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個胺基酸取代之

SEQ ID NO: 36-47之CDR-H2。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 48-54或58-62之CDR-H1。在一些態樣中，CDR-H1與SEQ ID NO: 48-54或58-62之CDR-H1具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性。在一些態樣中，CDR-H1係跨越如藉由Chothia及Kabat編號系統二者所定義之CDR-H1之CDR-H1。在一些實施例中，CDR-H1係選自具有至多1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代之SEQ ID NO: 48-54或58-62之CDR-H1。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 29-35之CDR-H3及選自SEQ ID NO: 36-47之CDR-H2。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 29-35之CDR-H3、選自SEQ ID NO: 36-47之CDR-H2、及選自SEQ ID NO: 48-54或58-62之CDR-H1。在一些實施例中，CDR-H3與SEQ ID NO: 29-35之CDR-H3具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性，CDR-H2與SEQ ID NO: 36-47之

CDR-H2具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性，且CDR-H1與SEQ ID NO: 48-54或58-62之CDR-H1具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性。在一些實施例中，CDR-H3係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個胺基酸取代之SEQ ID NO: 29-35之CDR-H3；CDR-H2係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個胺基酸取代之SEQ ID NO: 36-47之CDR-H2；且CDR-H1係選自具有至多1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代之SEQ ID NO: 48-54或58-62之CDR-H1。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 63-66之CDR-L3。在一些態樣中，CDR-L3與SEQ ID NO: 63-66之CDR-L3具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性。在一些態樣中，CDR-L3係根據Kabat、Chothia及IMGT編號系統之CDR-L3。在一些實施例中，CDR-L3係選自具有至多1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代之SEQ ID NO: 63-66之CDR-L3。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於

獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 67-69之CDR-L2。在一些態樣中，CDR-L2與SEQ ID NO: 67-69之CDR-L2具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性。在一些態樣中，CDR-L2係根據Kabat及Chothia編號系統之CDR-L2。在一些實施例中，CDR-L2係選自具有至多1個、2個、3個或4個胺基酸取代之SEQ ID NO: 67-69之CDR-L2。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 70-72之CDR-L1。在一些態樣中，CDR-L1與SEQ ID NO: 70-72之CDR-L1具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性。在一些態樣中，CDR-L1係根據Kabat及Chothia編號系統之CDR-L1。在一些實施例中，CDR-L1係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個或6個胺基酸取代之SEQ ID NO: 70-72之CDR-L1。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 63-66之CDR-L3及選自SEQ ID NO: 67-69之CDR-L2。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 63-66之CDR-L3、選自SEQ ID NO: 67-69之CDR-L2、及選自SEQ ID NO: 70-72之CDR-L1。在一些實施例中，CDR-L3與SEQ ID NO: 63-66之CDR-L3具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性，CDR-L2與SEQ ID NO: 67-69之CDR-L2具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性，且CDR-L1與SEQ ID NO: 70-72之CDR-L1具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性。在一些實施例中，CDR-L3係選自具有至多1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代之SEQ ID NO: 63-66之CDR-L3；CDR-L2係選自具有至多1個、2個、3個或4個胺基酸取代之SEQ ID NO: 67-69之CDR-L2；且CDR-L1係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個或6個胺基酸取代之SEQ ID NO: 70-72之CDR-L1。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO: 29-35之CDR-H3、選自SEQ ID NO: 36-47之CDR-H2、選自SEQ ID NO: 48-54或58-62之CDR-H1、選自SEQ ID NO: 63-66之CDR-L3、選自SEQ ID NO: 67-69之CDR-L2、及選自SEQ ID NO: 70-72之CDR-L1。在一些實施例中，CDR-H3與SEQ ID NO: 29-35之CDR-H3具有至少約50%、

75%、80%、85%、90%或95%一致性，CDR-H2與SEQ ID NO: 36-47之CDR-H2具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性，CDR-H1與SEQ ID NO: 48-54或58-62之CDR-H1具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性，CDR-L3與SEQ ID NO: 63-66之CDR-L3具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性，CDR-L2與SEQ ID NO: 67-69之CDR-L2具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性，且CDR-L1與SEQ ID NO: 70-72之CDR-L1具有至少約50%、75%、80%、85%、90%或95%一致性。在一些實施例中，CDR-H3係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個胺基酸取代之SEQ ID NO: 29-35之CDR-H3；CDR-H2係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個胺基酸取代之SEQ ID NO: 36-47之CDR-H2；CDR-H1係選自具有至多1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代之SEQ ID NO: 48-54或58-62之CDR-H1；CDR-L3係選自具有至多1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代之SEQ ID NO: 63-66之CDR-L3；CDR-L2係選自具有至多1個、2個、3個或4個胺基酸取代之SEQ ID NO: 67-69之CDR-L2；且CDR-L1係選自具有至多1個、2個、3個、4個、5個或6個胺基酸取代之SEQ ID NO: 70-72之CDR-L1。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，此段中所述之ABP在本文中稱為「變體」。在一些實施例中，該等變體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或業內已知或本文所述之任何其他方法源自本文所提供之序列。在一些實施例中，該等變體並非源自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供用於獲得ABP之方法從頭分離。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:29之CDR-

H3、SEQ ID NO:36之CDR-H2、SEQ ID NO:48之CDR-H1、SEQ ID NO:63之CDR-L3、SEQ ID NO:67之CDR-L2、及SEQ ID NO:70之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:29之CDR-H3、SEQ ID NO:37之CDR-H2、SEQ ID NO:49之CDR-H1、SEQ ID NO:63之CDR-L3、SEQ ID NO:67之CDR-L2、及SEQ ID NO:70之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:29之CDR-H3、SEQ ID NO:37之CDR-H2、SEQ ID NO:50之CDR-H1、SEQ ID NO:63之CDR-L3、SEQ ID NO:67之CDR-L2、及SEQ ID NO:70之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:30之CDR-H3、SEQ ID NO:37之CDR-H2、SEQ ID NO:50之CDR-H1、SEQ ID NO:63之CDR-L3、SEQ ID NO:67之CDR-L2、及SEQ ID NO:70之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:29之CDR-H3、SEQ ID NO:38之CDR-H2、SEQ ID NO:50之CDR-H1、SEQ ID NO:63之CDR-L3、SEQ ID NO:67之CDR-L2、及SEQ ID NO:70之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:31之CDR-H3、SEQ ID NO:39之CDR-H2、SEQ ID NO:51之CDR-H1、SEQ ID NO:64之CDR-L3、SEQ ID NO:68之CDR-L2、及SEQ ID NO:71之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:31之CDR-H3、SEQ ID NO:40之CDR-H2、SEQ ID NO:52之CDR-H1、SEQ ID NO:64之CDR-L3、SEQ ID NO:68之CDR-L2、及SEQ ID NO:71之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:31之CDR-H3、SEQ ID NO:41之CDR-H2、SEQ ID NO:53之CDR-H1、SEQ ID NO:64之CDR-L3、SEQ ID NO:68之CDR-L2、及SEQ ID NO:71之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:31之CDR-H3、SEQ ID NO:40之CDR-H2、SEQ ID NO:54之CDR-H1、SEQ ID NO:64之CDR-L3、SEQ ID NO:68之CDR-L2、及SEQ ID NO:71之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:32之CDR-H3、SEQ ID NO:40之CDR-H2、SEQ ID NO:54之CDR-H1、SEQ ID NO:64之CDR-L3、SEQ ID NO:68之CDR-L2、及SEQ ID NO:71之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:32之CDR-H3、SEQ ID NO:40之CDR-H2、SEQ ID NO:54之CDR-H1、SEQ ID NO:64之CDR-L3、SEQ ID NO:68之CDR-L2、及SEQ ID NO:71之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:32之CDR-H3、SEQ ID NO:40之CDR-H2、SEQ ID NO:54之CDR-H1、SEQ ID NO:64之CDR-L3、SEQ ID NO:68之CDR-L2、及SEQ ID NO:71之CDR-

L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:33之CDR-H3、SEQ ID NO:42之CDR-H2、SEQ ID NO:58之CDR-H1、SEQ ID NO:65之CDR-L3、SEQ ID NO:69之CDR-L2、及SEQ ID NO:72之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:33之CDR-H3、SEQ ID NO:42之CDR-H2、SEQ ID NO:59之CDR-H1、SEQ ID NO:65之CDR-L3、SEQ ID NO:69之CDR-L2、及SEQ ID NO:72之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:33之CDR-H3、SEQ ID NO:43之CDR-H2、SEQ ID NO:60之CDR-H1、SEQ ID NO:65之CDR-L3、SEQ ID NO:69之CDR-L2、及SEQ ID NO:72之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:34之CDR-H3、SEQ ID NO:43之CDR-H2、SEQ ID NO:60之CDR-H1、SEQ ID NO:65之CDR-L3、SEQ ID NO:69之CDR-L2、及SEQ ID NO:72之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:34之CDR-H3、SEQ ID NO:44之CDR-H2、SEQ ID NO:61之CDR-H1、SEQ ID NO:65之CDR-L3、SEQ ID NO:69之CDR-L2、及SEQ ID NO:72之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:33之CDR-H3、SEQ ID NO:44之CDR-H2、SEQ ID NO:59之CDR-H1、SEQ ID

NO:65之CDR-L3、SEQ ID NO:69之CDR-L2、及SEQ ID NO:72之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:35之CDR-H3、SEQ ID NO:45之CDR-H2、SEQ ID NO:62之CDR-H1、SEQ ID NO:66之CDR-L3、SEQ ID NO:69之CDR-L2、及SEQ ID NO:72之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:35之CDR-H3、SEQ ID NO:46之CDR-H2、SEQ ID NO:62之CDR-H1、SEQ ID NO:66之CDR-L3、SEQ ID NO:69之CDR-L2、及SEQ ID NO:72之CDR-L1。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:35之CDR-H3、SEQ ID NO:47之CDR-H2、SEQ ID NO:62之CDR-H1、SEQ ID NO:66之CDR-L3、SEQ ID NO:69之CDR-L2、及SEQ ID NO:72之CDR-L1。

2.2.5. 重鏈及輕鏈

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO:4-24 (或本文所述變體)之V_H之V_H及選自SEQ ID NO: 55-57或125之恆定區。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含選自SEQ ID NO:25-28 (或本文所述變體)之V_L之V_L及SEQ ID NO:126之恆定區。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:79之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:80之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:81之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:79之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕

鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:80之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:82之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:83之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:82之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:83之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:84之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:85之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:84之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:85之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:86之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:87之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:86之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:87之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:88之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:89之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:88之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:89之重鏈及SEQ ID NO: 81之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:90之重鏈。在

一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:91之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:92之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:90之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:91之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:93之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:94之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:93之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:94之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:95之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:96之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:95之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:96之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:97之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:98之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:97之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:98之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:99之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:100之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:99之重鏈及SEQ ID NO:92之

輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:100之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:101之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:102之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:101之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:102之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:103之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:104之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:103之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:104之重鏈及SEQ ID NO:92之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:105之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:106之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:107之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:105之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:106之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:108之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:109之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:108之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:109之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:110之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:111之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:110之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:111之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:112之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:113之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:112之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:113之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:114之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:115之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:114之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:115之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:116之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:117之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:116之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:117之重鏈及SEQ ID NO:107之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:118之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:119之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:120之輕鏈。在一些實施例

中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:118之重鏈及SEQ ID NO:120之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:119之重鏈及SEQ ID NO:120之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:121之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:122之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:121之重鏈及SEQ ID NO:120之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:122之重鏈及SEQ ID NO:120之輕鏈。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:123之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:124之重鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:123之重鏈及SEQ ID NO:120之輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含SEQ ID NO:124之重鏈及SEQ ID NO:120之輕鏈。

2.2.6. 共有序列

在一些實施例中，本文提供第一ABP家族，其中該家族之ABP包含以下六個CDR序列：(a) CDR-H3，其具有序列A-R-D-G-V-L-X_1-L-N-K-R-S-F-D-I，其中X_1係A或T (SEQ ID NO: 128)；(b) CDR-H2，其具有序列S-I-Y-Y-S-G-X_2-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S，其中X_2係S、Q或G (SEQ ID NO: 129)；(c) CDR-H1，其具有序列G-S-I-X_3-S-G-X_4-Y-Y-W-G，其中X_3係E或A，且X_4係L、V或S (SEQ ID NO: 130)；(d) CDR-L3，其具有序列QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)；(e) CDR-L2，其具有序列GASSRAT (SEQ ID NO: 68)；及(f) CDR-L1，其具有序列RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)。在一些實施例中，本文提供在該第

一家族內之ABP。

在一些實施例中，本文提供第二ABP家族，其中該家族之ABP包含以下六個CDR序列：(a) CDR-H3，其具有序列A-R-D-A-N-Y-Y-G-X_1-A-W-A-F-D-P，其中X_1係S或G (SEQ ID NO: 131)；(b) CDR-H2，其具有序列S-I-Y-Y-S-G-X_2-T-F-Y-N-P-S-L-K-X_3，其中X_2係S或A，且X_3係S或G (SEQ ID NO: 132)；(c) CDR-H1，其具有序列G-S-I-X_4-S-X_5-X_6-X_7-Y-W-G，其中X_4係S或T，X_5係S或T，X_6係S或K，且X_7係H或Y (SEQ ID NO: 133)；(d) CDR-L3，其具有序列QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)；(e) CDR-L2，其具有序列DASNRAT (SEQ ID NO: 67)；及(f) CDR-L1，其具有序列RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)。在一些實施例中，本文提供在該第二家族內之ABP。

在一些實施例中，本文提供第三ABP家族，其中該家族之ABP包含以下六個CDR序列：(a) CDR-H3，其具有序列A-R-G-G-R-T-T-W-I-G-A-X_1-D-I，其中X_1係F或L (SEQ ID NO: 134)；(b) CDR-H2，其具有序列I-I-N-P-S-X_2-G-L-T-S-Y-A-X_3-K-F-Q-G，其中X_2係L或I，且X_3係Q或R (SEQ ID NO: 135)；(c) CDR-H1，其具有序列Y-T-F-X_4-X_5-Y-Y-X_6-H，其中X_4係G、P或R，X_5係N、A或E，且X_6係M或I (SEQ ID NO: 136)；(d) CDR-L3，其具有序列QQYVVWPPLT (SEQ ID NO:65)；(e) CDR-L2，其具有序列GASTRAT (SEQ ID NO:69)；及(f) CDR-L1，其具有序列RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:72)。在一些實施例中，本文提供在該第三家族內之ABP。

在一些實施例中，本文提供第四ABP家族，其中該家族之ABP包含以下六個CDR序列：(a) CDR-H3，其具有序列ARLHVSGSYYPAYLDY

(SEQ ID NO: 35)；(b) CDR-H2，其具有序列X_1-I-N-P-S-M-G-A-T-S-Y-X_2-Q-K-F-X_3-G，其中X_1係V或I，X_2係A或T，且X_3係Q或R (SEQ ID NO: 137)；(c) CDR-H1，其具有序列YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62)；(d) CDR-L3，其具有序列QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66)；(e) CDR-L2，其具有序列GASTRAT (SEQ ID NO: 69)；及(f) CDR-L1，其具有序列RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)。在一些實施例中，本文提供在該第四家族內之ABP。

2.2.7. ABP變體之功能性質

如上文及本揭示內容別處所述，本文提供基於與本文所提供之說明性ABP序列之一致性%或與本文所提供之說明性ABP序列相比之胺基酸殘基取代定義的ABP變體。

在一些實施例中，本文所提供ABP之變體具有針對hTIGIT之特異性。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體具有針對cTIGIT之特異性。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體具有針對mTIGIT之特異性。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體具有針對hTIGIT及cTIGIT之特異性。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體具有針對hTIGIT及mTIGIT之特異性。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體具有針對cTIGIT及mTIGIT之特異性。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體具有針對hTIGIT、cTIGIT及mTIGIT之特異性。

在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供之說明性ABP序列之ABP變體對hTIGIT之親和力保持在該說明性ABP親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供之說明性

ABP序列之ABP變體對cTIGIT之親和力保持在該說明性ABP親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供之說明性ABP序列之ABP變體對mTIGIT之親和力保持在該說明性ABP親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供之說明性ABP序列之ABP變體對hTIGIT及cTIGIT二者之親和力保持在該說明性ABP親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供之說明性ABP序列之ABP變體對hTIGIT及mTIGIT二者之親和力保持在該說明性ABP親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供之說明性ABP序列之ABP變體對cTIGIT及mTIGIT二者之親和力保持在該說明性ABP親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。在一些實施例中，如藉由K_D所量測，源自本文所提供之說明性ABP序列之ABP變體對hTIGIT、cTIGIT及mTIGIT中所有三者之親和力保持在該說明性ABP親和力之約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍或約10倍內。

在一些實施例中，本文所提供ABP之變體保留拮抗TIGIT之能力，如藉由本文所述之一或多種分析或生物效應所量測。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體保留防止TIGIT與其一或多種配體相互作用之能力，如本文所述。

在一些實施例中，本文所提供ABP之變體與選自以下之抗體競爭結合至TIGIT：MAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB7、MAB8、MAB9、MAB10、MAB11、MAB12、MAB13、MAB14、MAB15、MAB16、MAB17、MAB18、MAB19、MAB20或MAB21，其各自如本發明表5中所提供。

在一些實施例中，本文所提供ABP之變體抑制CD155與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體抑制CD112與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體抑制CD226與TIGIT之締合。

在一些實施例中，本文所提供ABP之變體活化效應T細胞或自然殺手(NK)細胞。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體減少組織中或循環中調控T細胞之數量。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體抑制調控T細胞對效應T細胞之阻抑。

在一些實施例中，本文所提供ABP之變體不與PVRL1、PVRL2、PVRL3或PVRL4中之任一者特異性結合。

在一些實施例中，本文所提供ABP之變體以低於(如藉由較高K_D所指示) ABP對hTIGIT之親和力之親和力結合鼠類TIGIT (SEQ ID NO: 3)，或不結合mTIGIT。在一些實施例中，本文所提供ABP之變體以低於(如藉由較高K_D所指示) ABP對hTIGIT之親和力之親和力結合鼠類TIGIT (SEQ ID NO: 138)，或不結合mTIGIT。

在一些實施例中，本文所提供ABP之變體與該ABP結合相同的TIGIT表位。

2.2.8. ABP之其他功能性質

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有以下(a)-(j)中所列示之一或多個特徵：(a) 與選自以下之抗體競爭結合至TIGIT：MAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB7、MAB8、MAB9、MAB10、MAB11、MAB12、MAB13、MAB14、MAB15、MAB16、MAB17、MAB18、MAB19、MAB20或MAB21，其各自如本發明表5中所提供；(b) 抑制CD155與TIGIT之結合；(c) 抑制CD112與TIGIT之結合；(d) 抑制CD226與TIGIT之締合；(e) 活化效應T細胞或自然殺手(NK)細胞；(f) 減少組織中或循環中調控T細胞之數量；(g) 抑制調控T細胞對效應T細胞之阻抑；(h) 不與PVRL1、PVRL2、PVRL3或PVRL4中之任一者特異性結合；(i) 特異性結合食蟹猴TIGIT (cTIGIT；SEQ ID NO: 2)；或(j) 以低於(如藉由較高K_D所指示) ABP對hTIGIT之親和力之親和力結合鼠類TIGIT (mTIGIT；SEQ ID NO: 3)，或不結合mTIGIT。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有上述(a)-(j)中所列示之兩個或更多個特徵。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有上述(a)-(j)中所列示之三個或更多個特徵。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有上述(a)-(j)中所列示之四個或更多個特徵。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有上述(a)-(j)中所列示之五個或更多個特徵。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有上述(a)-(j)中所列示之六個或更多個特徵。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有上述(a)-(j)中所列示之七個或更多個特徵。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有上述(a)-(j)中所列示之八個或更多個特徵。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有上述(a)-(j)中所列示之九個或更多個特徵。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有上述(a)-(j)中所列示之所有十個特徵。

在一些實施例中，本文所提供之ABP展現以下(a)-(j)中所列示特徵之組合：(a) 與選自以下之抗體競爭結合至TIGIT：MAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB7、MAB8、MAB9、MAB10、MAB11、MAB12、MAB13、MAB14、MAB15、MAB16、MAB17、MAB18、MAB19、MAB20或MAB21，其各自如本發明表5中所提供；(b) 抑制CD155與TIGIT之結合；(c) 抑制CD112與TIGIT之結合；(d) 抑制CD226與TIGIT之締合；(e) 活化效應T細胞或自然殺手(NK)細胞；(f) 減少組織中或循環中調控T細胞之數量；(g) 抑制調控T細胞對效應T細胞之阻抑；(h) 不與PVRL1、PVRL2、PVRL3或PVRL4中之任一者特異性結合；(i) 特異性結合食蟹猴TIGIT (cTIGIT；SEQ ID NO: 2)；或(j) 以低於(如藉由較高K_D所指示) ABP對hTIGIT之親和力之親和力結合鼠類TIGIT (mTIGIT；SEQ ID NO: 3)，或不結合mTIGIT。在一些實施例中，該ABP展現選自以下之特徵組合：(a及b)、(a及c)、(a及d)、(a及e)、(a及f)、(a及g)、(a及h)、(a及i)、(a及j)、(b及a)、(b及c)、(b及d)、(b及e)、(b及f)、(b及g)、(b及h)、(b及i)、(b及j)、(c及a)、(c及b)、(c及d)、(c及e)、(c及f)、(c及g)、(c及h)、(c及i)、(c及j)、(d及a)、(d及b)、(d及c)、(d及e)、(d及f)、(d及g)、(d及h)、(d及i)、(d及j)、(e及a)、(e及b)、(e及c)、(e及d)、(e及f)、(e及g)、(e及h)、(e及i)、(e及j)、(f及a)、(f及b)、(f及c)、(f及d)、(f及e)、(f及g)、(f及h)、(f及i)、(f及j)、(g及a)、(g及b)、(g及c)、(g及d)、(g及e)、(g及f)、(g及h)、(g及i)、(g及j)、(h及a)、(h及b)、(h及c)、(h及d)、(h及e)、(h及f)、(h及g)、(h及i)、(h及j)、(i及a)、(i及b)、(i及c)、(i及d)、(i及e)、(i及f)、(i及g)、(i及h)、(i及j)、(j及a)、(j及b)、(j及c)、(j及d)、(j及e)、(j及f)、(j及g)、(j及h)、及(j及

i)。在一些實施例中，該ABP展現選自以下之特徵組合：(a及b及c)、(a及b及d)、(a及b及e)、(a及b及f)、(a及b及g)、(a及b及h)、(a及b及i)、(a及b及j)、(a及c及b)、(a及c及d)、(a及c及e)、(a及c及f)、(a及c及g)、(a及c及h)、(a及c及i)、(a及c及j)、(a及d及b)、(a及d及c)、(a及d及e)、(a及d及f)、(a及d及g)、(a及d及h)、(a及d及i)、(a及d及j)、(a及e及b)、(a及e及c)、(a及e及d)、(a及e及f)、(a及e及g)、(a及e及h)、(a及e及i)、(a及e及j)、(a及f及b)、(a及f及c)、(a及f及d)、(a及f及e)、(a及f及g)、(a及f及h)、(a及f及i)、(a及f及j)、(a及g及b)、(a及g及c)、(a及g及d)、(a及g及e)、(a及g及f)、(a及g及h)、(a及g及i)、(a及g及j)、(a及h及b)、(a及h及c)、(a及h及d)、(a及h及e)、(a及h及f)、(a及h及g)、(a及h及i)、(a及h及j)、(a及i及b)、(a及i及c)、(a及i及d)、(a及i及e)、(a及i及f)、(a及i及g)、(a及i及h)、(a及i及j)、(a及j及b)、(a及j及c)、(a及j及d)、(a及j及e)、(a及j及f)、(a及j及g)、(a及j及h)、(a及j及i)、(b及a及j)、(b及a及c)、(b及a及d)、(b及a及e)、(b及a及f)、(b及a及g)、(b及a及h)、(b及a及i)、(b及c及j)、(b及c及a)、(b及c及d)、(b及c及e)、(b及c及f)、(b及c及g)、(b及c及h)、(b及c及i)、(b及d及j)、(b及d及a)、(b及d及c)、(b及d及e)、(b及d及f)、(b及d及g)、(b及d及h)、(b及d及i)、(b及e及j)、(b及e及a)、(b及e及c)、(b及e及d)、(b及e及f)、(b及e及g)、(b及e及h)、(b及e及i)、(b及f及j)、(b及f及a)、(b及f及c)、(b及f及d)、(b及f及e)、(b及f及g)、(b及f及h)、(b及f及i)、(b及g及j)、(b及g及a)、(b及g及c)、(b及g及d)、(b及g及e)、(b及g及f)、(b及g及h)、(b及g及i)、(b及h及j)、(b及h及a)、(b及h及c)、(b及h及d)、(b及h及e)、(b及h及f)、(b及h及g)、(b及h及i)、(b及i及j)、(b及i及a)、(b及i及c)、(b及i及d)、(b及i及e)、(b及i及f)、(b及i及

g)、(b及i及h)、(b及j及i)、(b及j及a)、(b及j及c)、(b及j及d)、(b及j及e)、(b及j及f)、(b及j及g)、(b及j及h)、(c及a及i)、(c及a及j)、(c及a及b)、(c及a及d)、(c及a及e)、(c及a及f)、(c及a及g)、(c及a及h)、(c及b及i)、(c及b及j)、(c及b及a)、(c及b及d)、(c及b及e)、(c及b及f)、(c及b及g)、(c及b及h)、(c及d及i)、(c及d及j)、(c及d及a)、(c及d及b)、(c及d及e)、(c及d及f)、(c及d及g)、(c及d及h)、(c及e及i)、(c及e及j)、(c及e及a)、(c及e及b)、(c及e及d)、(c及e及f)、(c及e及g)、(c及e及h)、(c及f及i)、(c及f及j)、(c及f及a)、(c及f及b)、(c及f及d)、(c及f及e)、(c及f及g)、(c及f及h)、(c及g及i)、(c及g及j)、(c及g及a)、(c及g及b)、(c及g及d)、(c及g及e)、(c及g及f)、(c及g及h)、(c及h及i)、(c及h及j)、(c及h及a)、(c及h及b)、(c及h及d)、(c及h及e)、(c及h及f)、(c及h及g)、(c及i及h)、(c及i及j)、(c及i及a)、(c及i及b)、(c及i及d)、(c及i及e)、(c及i及f)、(c及i及g)、(c及j及h)、(c及j及i)、(c及j及a)、(c及j及b)、(c及j及d)、(c及j及e)、(c及j及f)、(c及j及g)、(d及a及h)、(d及a及i)、(d及a及j)、(d及a及b)、(d及a及c)、(d及a及e)、(d及a及f)、(d及a及g)、(d及b及h)、(d及b及i)、(d及b及j)、(d及b及a)、(d及b及c)、(d及b及e)、(d及b及f)、(d及b及g)、(d及c及h)、(d及c及i)、(d及c及j)、(d及c及a)、(d及c及b)、(d及c及e)、(d及c及f)、(d及c及g)、(d及e及h)、(d及e及i)、(d及e及j)、(d及e及a)、(d及e及b)、(d及e及c)、(d及e及f)、(d及e及g)、(d及f及h)、(d及f及i)、(d及f及j)、(d及f及a)、(d及f及b)、(d及f及c)、(d及f及e)、(d及f及g)、(d及g及h)、(d及g及i)、(d及g及j)、(d及g及a)、(d及g及b)、(d及g及c)、(d及g及e)、(d及g及f)、(d及h及g)、(d及h及i)、(d及h及j)、(d及h及a)、(d及h及b)、(d及h及c)、(d及h及e)、(d及h及f)、(d及i及g)、(d及i及

h)、(d及i及j)、(d及i及a)、(d及i及b)、(d及i及c)、(d及i及e)、(d及i及f)、(d及j及g)、(d及j及h)、(d及j及i)、(d及j及a)、(d及j及b)、(d及j及c)、(d及j及e)、(d及j及f)、(e及a及g)、(e及a及h)、(e及a及i)、(e及a及j)、(e及a及b)、(e及a及c)、(e及a及d)、(e及a及f)、(e及b及g)、(e及b及h)、(e及b及i)、(e及b及j)、(e及b及a)、(e及b及c)、(e及b及d)、(e及b及f)、(e及c及g)、(e及c及h)、(e及c及i)、(e及c及j)、(e及c及a)、(e及c及b)、(e及c及d)、(e及c及f)、(e及d及g)、(e及d及h)、(e及d及i)、(e及d及j)、(e及d及a)、(e及d及b)、(e及d及c)、(e及d及f)、(e及f及g)、(e及f及h)、(e及f及i)、(e及f及j)、(e及f及a)、(e及f及b)、(e及f及c)、(e及f及d)、(e及g及f)、(e及g及h)、(e及g及i)、(e及g及j)、(e及g及a)、(e及g及b)、(e及g及c)、(e及g及d)、(e及h及f)、(e及h及g)、(e及h及i)、(e及h及j)、(e及h及a)、(e及h及b)、(e及h及c)、(e及h及d)、(e及i及f)、(e及i及g)、(e及i及h)、(e及i及j)、(e及i及a)、(e及i及b)、(e及i及c)、(e及i及d)、(e及j及f)、(e及j及g)、(e及j及h)、(e及j及i)、(e及j及a)、(e及j及b)、(e及j及c)、(e及j及d)、(f及a及e)、(f及a及g)、(f及a及h)、(f及a及i)、(f及a及j)、(f及a及b)、(f及a及c)、(f及a及d)、(f及b及e)、(f及b及g)、(f及b及h)、(f及b及i)、(f及b及j)、(f及b及a)、(f及b及c)、(f及b及d)、(f及c及e)、(f及c及g)、(f及c及h)、(f及c及i)、(f及c及j)、(f及c及a)、(f及c及b)、(f及c及d)、(f及d及e)、(f及d及g)、(f及d及h)、(f及d及i)、(f及d及j)、(f及d及a)、(f及d及b)、(f及d及c)、(f及e及d)、(f及e及g)、(f及e及h)、(f及e及i)、(f及e及j)、(f及e及a)、(f及e及b)、(f及e及c)、(f及g及d)、(f及g及e)、(f及g及h)、(f及g及i)、(f及g及j)、(f及g及a)、(f及g及b)、(f及g及c)、(f及h及d)、(f及h及e)、(f及h及g)、(f及h及i)、(f及h及

j)、(f及h及a)、(f及h及b)、(f及h及c)、(f及i及d)、(f及i及e)、(f及i及g)、(f及i及h)、(f及i及j)、(f及i及a)、(f及i及b)、(f及i及c)、(f及j及d)、(f及j及e)、(f及j及g)、(f及j及h)、(f及j及i)、(f及j及a)、(f及j及b)、(f及j及c)、(g及a及d)、(g及a及e)、(g及a及f)、(g及a及h)、(g及a及i)、(g及a及j)、(g及a及b)、(g及a及c)、(g及b及d)、(g及b及e)、(g及b及f)、(g及b及h)、(g及b及i)、(g及b及j)、(g及b及a)、(g及b及c)、(g及c及d)、(g及c及e)、(g及c及f)、(g及c及h)、(g及c及i)、(g及c及j)、(g及c及a)、(g及c及b)、(g及d及c)、(g及d及e)、(g及d及f)、(g及d及h)、(g及d及i)、(g及d及j)、(g及d及a)、(g及d及b)、(g及e及c)、(g及e及d)、(g及e及f)、(g及e及h)、(g及e及i)、(g及e及j)、(g及e及a)、(g及e及b)、(g及f及c)、(g及f及d)、(g及f及e)、(g及f及h)、(g及f及i)、(g及f及j)、(g及f及a)、(g及f及b)、(g及h及c)、(g及h及d)、(g及h及e)、(g及h及f)、(g及h及i)、(g及h及j)、(g及h及a)、(g及h及b)、(g及i及c)、(g及i及d)、(g及i及e)、(g及i及f)、(g及i及h)、(g及i及j)、(g及i及a)、(g及i及b)、(g及j及c)、(g及j及d)、(g及j及e)、(g及j及f)、(g及j及h)、(g及j及i)、(g及j及a)、(g及j及b)、(h及a及c)、(h及a及d)、(h及a及e)、(h及a及f)、(h及a及g)、(h及a及i)、(h及a及j)、(h及a及b)、(h及b及c)、(h及b及d)、(h及b及e)、(h及b及f)、(h及b及g)、(h及b及i)、(h及b及j)、(h及b及a)、(h及c及b)、(h及c及d)、(h及c及e)、(h及c及f)、(h及c及g)、(h及c及i)、(h及c及j)、(h及c及a)、(h及d及b)、(h及d及c)、(h及d及e)、(h及d及f)、(h及d及g)、(h及d及i)、(h及d及j)、(h及d及a)、(h及e及b)、(h及e及c)、(h及e及d)、(h及e及f)、(h及e及g)、(h及e及i)、(h及e及j)、(h及e及a)、(h及f及b)、(h及f及c)、(h及f及d)、(h及f及e)、(h及f及g)、(h及f及i)、(h及f及j)、(h及f及

a)、(h及g及b)、(h及g及c)、(h及g及d)、(h及g及e)、(h及g及f)、(h及g及i)、(h及g及j)、(h及g及a)、(h及i及b)、(h及i及c)、(h及i及d)、(h及i及e)、(h及i及f)、(h及i及g)、(h及i及j)、(h及i及a)、(h及j及b)、(h及j及c)、(h及j及d)、(h及j及e)、(h及j及f)、(h及j及g)、(h及j及i)、(h及j及a)、(i及a及b)、(i及a及c)、(i及a及d)、(i及a及e)、(i及a及f)、(i及a及g)、(i及a及h)、(i及a及j)、(i及b及a)、(i及b及c)、(i及b及d)、(i及b及e)、(i及b及f)、(i及b及g)、(i及b及h)、(i及b及j)、(i及c及a)、(i及c及b)、(i及c及d)、(i及c及e)、(i及c及f)、(i及c及g)、(i及c及h)、(i及c及j)、(i及d及a)、(i及d及b)、(i及d及c)、(i及d及e)、(i及d及f)、(i及d及g)、(i及d及h)、(i及d及j)、(i及e及a)、(i及e及b)、(i及e及c)、(i及e及d)、(i及e及f)、(i及e及g)、(i及e及h)、(i及e及j)、(i及f及a)、(i及f及b)、(i及f及c)、(i及f及d)、(i及f及e)、(i及f及g)、(i及f及h)、(i及f及j)、(i及g及a)、(i及g及b)、(i及g及c)、(i及g及d)、(i及g及e)、(i及g及f)、(i及g及h)、(i及g及j)、(i及h及a)、(i及h及b)、(i及h及c)、(i及h及d)、(i及h及e)、(i及h及f)、(i及h及g)、(i及h及j)、(i及j及a)、(i及j及b)、(i及j及c)、(i及j及d)、(i及j及e)、(i及j及f)、(i及j及g)、(i及j及h)、(j及a及i)、(j及a及b)、(j及a及c)、(j及a及d)、(j及a及e)、(j及a及f)、(j及a及g)、(j及a及h)、(j及b及i)、(j及b及a)、(j及b及c)、(j及b及d)、(j及b及e)、(j及b及f)、(j及b及g)、(j及b及h)、(j及c及i)、(j及c及a)、(j及c及b)、(j及c及d)、(j及c及e)、(j及c及f)、(j及c及g)、(j及c及h)、(j及d及i)、(j及d及a)、(j及d及b)、(j及d及c)、(j及d及e)、(j及d及f)、(j及d及g)、(j及d及h)、(j及e及i)、(j及e及a)、(j及e及b)、(j及e及c)、(j及e及d)、(j及e及f)、(j及e及g)、(j及e及h)、(j及f及i)、(j及f及a)、(j及f及b)、(j及f及c)、(j及f及d)、(j及f

及e)、(j及f及g)、(j及f及h)、(j及g及i)、(j及g及a)、(j及g及b)、(j及g及c)、(j及g及d)、(j及g及e)、(j及g及f)、(j及g及h)、(j及h及i)、(j及h及a)、(j及h及b)、(j及h及c)、(j及h及d)、(j及h及e)、(j及h及f)、(j及h及g)、(j及i及h)、(j及i及a)、(j及i及b)、(j及i及c)、(j及i及d)、(j及i及e)、(j及i及f)、及(j及i及g)。

2.3. 種系

本文所提供之ABP可包含任何適宜V_H及V_L種系序列。

在一些實施例中，本文所提供ABP之V_H區來自VH4種系。在一些實施例中，本文所提供ABP之V_H區來自VH1種系。

在一些實施例中，本文所提供ABP之V_H區來自VH4-39種系。在一些實施例中，本文所提供ABP之V_H區來自VH4-31種系。在一些實施例中，本文所提供ABP之V_H區來自VH1-46種系。

在一些實施例中，本文所提供ABP之V_L區來自VK3種系。

在一些實施例中，本文所提供ABP之V_L區來自VK3-11種系。在一些實施例中，本文所提供ABP之V_L區來自VK3-20種系。在一些實施例中，本文所提供ABP之V_L區來自VK3-15種系。

2.4. 單特異性及多特異性TIGIT抗原結合蛋白

在一些實施例中，本文所提供之ABP係單特異性ABP。

在一些實施例中，本文所提供之ABP係多特異性ABP。

在一些實施例中，本文所提供之多特異性ABP結合一種以上之抗原。在一些實施例中，多特異性抗體結合2種抗原。在一些實施例中，多特異性抗體結合3種抗原。在一些實施例中，多特異性抗體結合4種抗原。在一些實施例中，多特異性抗體結合5種抗原。

在一些實施例中，本文所提供之多特異性抗體結合TIGIT抗原上一個以上之表位。在一些實施例中，多特異性抗體結合TIGIT抗原上之2個表位。在一些實施例中，多特異性抗體結合TIGIT抗原上之3個表位。

許多多特異性ABP構築體為業內已知，且本文所提供之ABP可以任何適宜多特異性構築體形式來提供。

在一些實施例中，多特異性ABP包含包括至少兩個不同重鏈可變區之免疫球蛋白，該等重鏈可變區各自與共同輕鏈可變區(即，「共同輕鏈抗體」)配對。共同輕鏈可變區與兩個不同重鏈可變區中之每一者形成不同的抗原結合結構域。參見Merchant等人，*Nature Biotechnol.*, 1998, 16:677-681，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含包括抗體或其片段之免疫球蛋白，該抗體或其片段附接至該免疫球蛋白重鏈或輕鏈之N末端或C末端中之一或多者。參見Coloma及Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163，其係全文以引用方式併入本文中。在一些態樣中，該ABP包含四價雙特異性抗體。

在一些實施例中，多特異性ABP包含包括至少兩個不同重鏈可變區及至少兩個不同輕鏈可變區之雜合免疫球蛋白。參見Milstein及Cuello, *Nature*, 1983, 305:537-540；以及Staerz及Bevan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83:1453-1457；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含具有多個變化以減少不具多特異性之副產物形成之免疫球蛋白鏈。在一些態樣中，ABP包含一或多個「杵臼結構」修飾，如美國專利第5,731,168號中所述，其係全文以引用

方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含具有一或多個靜電修飾以幫助組裝Fc異多聚體之免疫球蛋白鏈。參見WO 2009/089004，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含雙特異性單鏈分子。參見Traunecker等人，*EMBO J.*, 1991, 10:3655-3659；及Gruber等人，*J. Immunol.*, 1994, 152:5368-5374；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含藉由多肽連接體連結之重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域，其中該連接體之長度經選擇以幫助組裝具有期望多特異性之多特異性ABP。舉例而言，單特異性scFv通常在重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域藉由12個以上胺基酸殘基之多肽連接體連結時形成。參見美國專利第4,946,778號及第5,132,405號，該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，多肽連接體長度縮短至不到12個胺基酸殘基防止同一多肽鏈上之重鏈及輕鏈可變結構域配對，由此容許一個鏈之重鏈及輕鏈可變結構域與另一鏈上之互補結構域配對。因此，所得ABP具有多特異性，且每一結合位點之特異性係由一個以上之多肽鏈貢獻。包含藉由3至12個胺基酸殘基之連接體聯結之重鏈及輕鏈可變結構域的多肽鏈主要形成二聚體(稱為雙價抗體)。使用0至2個胺基酸殘基之連接體、三聚體(稱為三價抗體)及四聚體(稱為四價抗體)係有利的。然而，確切寡聚類型似乎取決於胺基酸殘基組成及每一多肽鏈中可變結構域之順序(例如，V_H-連接體-V_L對V_L-連接體-V_H)以及連接體長度。熟習此項技術者可基於期望多特異性選擇適宜連接體長度。

在一些實施例中，多特異性ABP包含雙價抗體。參見Hollinger等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90:6444-6448，其係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，多特異性ABP包含三價抗體。參見Todorovska等人，*J. Immunol. Methods*, 2001, 248:47-66，其係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，多特異性ABP包含四價抗體。參見上文，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含三特異性F(ab')3衍生物。參見Tutt等人，*J. Immunol.*, 1991, 147:60-69，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含交聯抗體。參見美國專利第4,676,980號；Brennan等人，*Science*, 1985, 229:81-83；Staerz等人，*Nature*, 1985, 314:628-631；及EP 0453082；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含藉由白胺酸拉鍊組裝之抗原結合結構域。參見Kostelny等人，*J. Immunol.*, 1992, 148:1547-1553，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含互補蛋白質結構域。在一些態樣中，互補蛋白質結構域包含錨定結構域(AD)及二聚化對接結構域(DDD)。在一些實施例中，AD及DDD彼此結合且由此使得能夠經由「對接及鎖定」(DNL)方式組裝多特異性ABP結構。可組裝許多特異性ABP，包括雙特異性ABP、三特異性ABP、四特異性ABP、五特異性ABP及六特異性ABP。包含互補蛋白質結構域之多特異性ABP闡述於例如美國專利第7,521,056號、第7,550,143號、第7,534,866號及第7,527,787號中；該等

文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含雙作用Fab (DAF)抗體，如美國專利公開案第2008/0069820號中所述，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含藉由以下方式形成之抗體：還原兩個親代分子，然後混合兩個親代分子且再氧化以組裝雜合結構。參見Carlring等人，*PLoS One*, 2011, 6:e22533，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含DVD-Ig™。DVD-Ig™係可結合至兩種或更多種抗原之雙可變結構域免疫球蛋白。DVD-Igs™闡述於美國專利第7,612,181號中，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含DART™。DARTs™闡述於Moore等人，*Blood*, 2011, 117:454-451中，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含DuoBody®。DuoBodies®闡述於以下文獻中：Labrijn等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110:5145-5150；Gramer等人，*mAbs*, 2013, 5:962-972；及Labrijn等人，*Nature Protocols*, 2014, 9:2450-2463；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含附接至另一抗體或片段之抗體片段。附接可為共價或非共價。當附接為共價時，其可呈融合蛋白或經由化學連接體形式。包含附接至其他抗體之抗體片段之多特異性ABP的說明性實例包括四價雙特異性抗體，其中scFv融合至IgG C_{H3}之C末端。參見

Coloma及Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163。其他實例包括Fab分子附接至免疫球蛋白之恆定區之抗體。參見Miler等人，*J. Immunol.*, 2003, 170:4854-4861，其係全文以引用方式併入本文中。可使用任何適宜片段，包括本文所述或業內已知之任一片段。

在一些實施例中，多特異性ABP包含CovX體。CovX體闡述於例如Doppalapudi等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107:22611-22616中，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含Fcab抗體，其中將一或多個抗原結合結構域引入Fc區中。Fcab抗體闡述於Wozniak-Knopp等人，*Protein Eng. Des. Sel.*, 2010, 23:289-297中，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含TandAb®抗體。TandAb®抗體闡述於Kipriyanov等人，*J. Mol. Biol.*, 1999, 293:41-56及Zhukovsky等人，*Blood*, 2013, 122:5116中，該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含串聯Fab。串聯Fab闡述於WO 2015/103072中，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，多特異性ABP包含Zybody™。Zybodies™闡述於LaFleur等人，*mAbs*, 2013, 5:208-218中，其係全文以引用方式併入本文中。

2.5. TIGIT拮抗作用

在一些實施例中，本文所提供之ABP在結合時拮抗TIGIT。

在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可二聚化及

/或活化CD226 (亦稱為DNAM-1)，CD226係二聚化及功能因與TIGIT之直接相互作用而受損之共刺激受體。參見Grogan等人，*J. Immunol.*, 2014, 192 (增刊1) 2013.15，其係全文以引用方式併入本文中。圖2提供CD226-TIGIT路徑與具有相似共刺激/共抑制生物學之CD28/CTLA4路徑相比之圖解說明。

在一些實施例中，與ABP不存在下之相互作用量相比，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用增加CD226及CD155之相互作用量。

在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可活化效應T細胞。在一些態樣中，效應T細胞係CD8+ T細胞。在一些態樣中，效應T細胞係CD4+ T細胞。

在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可活化NK細胞。在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可活化NKT細胞。

在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可降低抑制調控T細胞對效應T細胞之活性。

在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可增加靶細胞對IL-2、IL-6、GM-CSF、TNF、LT-α及/或IFN-γ之分泌。

在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用增加效應T細胞之增殖、存活及/或功能。在一些態樣中，效應T細胞係CD4+效應T細胞。在一些態樣中，效應T細胞係CD8+效應T細胞。

在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用消除調控T細胞對效應T細胞之阻抑。在一些態樣中，調控T細胞係CD4+CD25+Foxp3+調控T細胞。在一些態樣中，調控T細胞係

CD8+CD25+調控T細胞。

在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可增強免疫反應。

在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可預防腫瘤。在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可延遲腫瘤之發作。在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可減小腫瘤之大小。在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可消除腫瘤。在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可減少轉移數。

在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可預防病毒疾病。在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可延遲病毒疾病之發作。在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可減小個體之病毒負荷。在一些實施例中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可消除病毒感染。

2.6. 抗原結合蛋白對TIGIT之親和力及動力學；功效

在一些實施例中，如藉由K_D所指示，本文所提供之ABP對TIGIT之親和力小於約10^{-5} M、小於約10^{-6} M、小於約10^{-7} M、小於約10^{-8} M、小於約10^{-9} M、小於約10^{-10} M、小於約10^{-11} M或小於約10^{-12} M。在一些實施例中，ABP之親和力介於約10^{-7} M與10^{-12} M之間。在一些實施例中，ABP之親和力介於約10^{-7} M與10^{-11} M之間。在一些實施例中，ABP之親和力介於約10^{-7} M與10^{-10} M之間。在一些實施例中，ABP之親和力介於約10^{-7} M與10^{-9} M之間。在一些實施例中，ABP之親和力介於約10^{-7} M與10^{-8} M之間。在一些實施例中，ABP之親和力介於約10^{-8} M與10^{-12} M之

間。在一些實施例中，ABP之親和力介於約10^{-8} M與10^{-11} M之間。在一些實施例中，ABP之親和力介於約10^{-9} M與10^{-11} M之間。在一些實施例中，ABP之親和力介於約10^{-10} M與10^{-11} M之間。

在一些實施例中，如實例4中所述，如藉由ForteBio量測之K_D所指示，本文所提供之ABP對hTIGIT之親和力選自約5.24×10^{-10} M、約4.57×10^{-10} M、約3.32×10^{-10} M、約2.46×10^{-10} M、約1.96×10^{-10} M、約3.11×10^{-9} M、約2.54×10^{-9} M、約3.13×10^{-9} M、約2.83×10^{-9} M、約1.71×10^{-9} M、約2.47×10^{-9} M、約2.35×10^{-9} M、約1.44×10^{-9} M、約1.23×10^{-9} M、約5.26×10^{-10} M、約3.78×10^{-10} M、約4.29×10^{-10} M或約4.48×10^{-10} M。在一些實施例中，該親和力介於約3.13×10^{-9} M至約1.96×10^{-10} M範圍內。在一些實施例中，該K_D為約3.13×10^{-9} M或更小。

在一些實施例中，如實例4中所述，如藉由ForteBio量測之K_D所指示，本文所提供之ABP對cTIGIT之親和力選自約2.64×10^{-9} M、約6.55×10^{-9} M、約8.14×10^{-9} M、約6.57×10^{-9} M、約7.94×10^{-8} M、約7.04×10^{-8} M、約1.10×10^{-7} M、約7.20×10^{-8} M、約1.57×10^{-9} M、約8.02×10^{-10} M、約3.67×10^{-10} M、約8.98×10^{-10} M、約1.75×10^{-8} M或約2.58×10^{-8} M、約9.35×10^{-9} M。在一些實施例中，該親和力介於約1.10×10^{-7} M至約3.69×10^{-10} M範圍內。在一些實施例中，該K_D為約1.10×10^{-7} M或更小。

在一些實施例中，如實例4中所述，如藉由溶液平衡方法(MSD-SET)量測之K_D所指示，本文所提供之ABP對hTIGIT之親和力選自約5.40×10^{-11} M、約1.10×10^{-10} M、約1.50×10^{-10} M、約5.60×10^{-11} M、約$4.00 \times$

10^{-10} M、約3.80 × 10^{-10} M、約2.10 × 10^{-10} M、約7.00 × 10^{-11} M、約4.10 × 10^{-11} M、約2.50 × 10^{-11} M、約3.00 × 10^{-11} M、約8.00 × 10^{-11} M、約8.10 × 10^{-12} M、約5.00 × 10^{-12} M或約4.90 × 10^{-12} M。在一些實施例中，該親和力介約4.00 × 10^{-10} M至約4.90 × 10^{-12} M於範圍內。在一些實施例中，該K_D為約4.00 × 10^{-10} M或更小。

在一些實施例中，如實例4中所述，如藉由MSD-SET量測之K_D所指示，本文所提供之ABP對cTIGIT之親和力選自約3.20 × 10^{-10} M、約2.30 × 10^{-10} M、約3.50 × 10^{-11} M、約1.50 × 10^{-11} M或約4.60 × 10^{-11} M。在一些實施例中，該親和力介於約3.20 × 10^{-10} M至約1.50 × 10^{-11} M範圍內。在一些實施例中，該K_D為約3.20 × 10^{-10} M或更小。

在一些實施例中，如實例6中所述，如藉由ForteBio量測之K_D所指示，本文所提供之ABP對hTIGIT之親和力選自約7.1 × 10^{-10} M、約8.1 × 10^{-11} M、約1.9 × 10^{-10} M、約5.6 × 10^{-10} M、約2.4 × 10^{-10} M、約2.8 × 10^{-10} M、約1.6 × 10^{-10} M、約5.8 × 10^{-10} M、約1.1 × 10^{-9} M、約8.1 × 10^{-10} M、約4.6 × 10^{-10} M或約3.6 × 10^{-10} M。在一些實施例中，該親和力介於約1.1 × 10^{-9} M至約8.1 × 10^{-11} M範圍內。在一些實施例中，該K_D為約1.1 × 10^{-9} M或更小。

在一些實施例中，如實例6中所述，如藉由ForteBio量測之K_D所指示，本文所提供之ABP對hTIGIT之親和力為約2.4 × 10^{-10} M。在一些實施例中，如實例6中所述，如藉由ForteBio量測之K_D所指示，本文所提供之ABP對cTIGIT之親和力為約6.2 × 10^{-9} M。在一些實施例中，該K_D為約6.2 × 10^{-9} M或更小。

在一些實施例中，如實例6中所述藉由K_D所指示，本文所提供之ABP

對在Jurkat細胞表面上表現之hTIGIT之親和力為約5.1 × 10^{-10} M。在一些實施例中，該K_D為約5.1 × 10^{-10} M或更小。

在一些實施例中，如實例6中所述藉由K_D所指示，本文所提供之ABP對在Jurkat細胞表面上表現之cTIGIT之親和力為約4.0 × 10^{-10} M。在一些實施例中，該K_D為約4.0 × 10^{-10} M或更小。

在一些實施例中，如實例6中所述藉由K_D所指示，本文所提供之ABP對在Jurkat細胞表面上表現之mTIGIT (SEQ ID NO: 3)之親和力為約9.8 × 10^{-9} M。在一些實施例中，該K_D為約9.8 × 10^{-9} M或更小。在一些實施例中，該K_D為約9.8 × 10^{-9} M或更大。

在一些實施例中，如實例6中所述藉由K_D所指示，本文所提供之ABP對在人類CD8+ T細胞表面上表現之hTIGIT之親和力為約1.3 × 10^{-9} M。在一些實施例中，該K_D為約1.3 × 10^{-9} M或更小。

在一些實施例中，如實例6中所述藉由K_D所指示，本文所提供之ABP對在食蟹猴CD8+ T細胞表面上表現之cTIGIT之親和力為約2.8 × 10^{-9} M。在一些實施例中，該K_D為約2.8 × 10^{-9} M或更小。

在一些實施例中，如實例6中所述藉由K_D所指示，本文所提供之ABP對在鼠類T調控細胞表面上表現之mTIGIT (即，mTIGIT如同其天然存在於該等細胞上一樣，無論該mTIGIT是否具有SEQ ID NO: 3或138，但包括該等SEQ ID NO)之親和力為約2.5 × 10^{-8} M。在一些實施例中，該K_D為約2.5 × 10^{-8} M或更小。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以K_D X特異性結合至hTIGIT (SEQ ID NO:1)且以≤10X之K_D特異性結合至cTIGIT (SEQ ID NO:2)或mTIGIT (SEQ ID NO:3或138)。在一些實施例中，本文所提供之ABP以

K_D X特異性結合至hTIGIT (SEQ ID NO:1)且以≤5X之K_D特異性結合至cTIGIT (SEQ ID NO:2)或mTIGIT (SEQ ID NO:3或138)。在一些實施例中，本文所提供之ABP以K_D X特異性結合至hTIGIT (SEQ ID NO:1)且以≤2X之K_D特異性結合至cTIGIT (SEQ ID NO:2)或mTIGIT (SEQ ID NO:3或138)。在一些態樣中，X係本發明中所述之任一K_D。在一些態樣中，X係0.01 nM、0.1 nM、1 nM、10 nM、20 nM、50 nM或100 nM。

在一些實施例中，如實例4中所述如藉由ForteBio所量測，本文所提供ABP之$K_{D(hTIGIT)}$：$K_{D(cTIGIT)}$之比率選自約1.98×10^{-1}、約2.61×10^{-1}、約3.03×10^{-1}、約3.58×10^{-1}、約6.62×10^{-3}、約1.98×10^{-1}、約5.37×10^{-3}、約3.90×10^{-3}、約6.22×10^{-3}、約2.91×10^{-1}、約4.14×10^{-1}、約6.67×10^{-1}、約2.18×10^{-1}、約1.78×10^{-1}、約1.21×10^{-1}或約3.03×10^{-1}。在一些實施例中，該比率介於約3.90×10^{-3}至約6.67×10^{-1}範圍內。

在一些實施例中，如實例中所述如藉由ForteBio所量測，本文所提供ABP之$K_{D(hTIGIT)}$：$K_{D(cTIGIT)}$之比率為約3.87×10^{-2}。

在一些實施例中，如實例4中所述如藉由MSD-SET所量測，本文所提供ABP之$K_{D(hTIGIT)}$：$K_{D(cTIGIT)}$之比率選自約3.33×10^{-1}、約2.31×10^{-1}、約1.09×10^{-1}、約1.07×10^{-1}或約1.69×10^{-1}。在一些實施例中，該比率介於約1.07×10^{-1} M至約3.33×10^{-1} M範圍內。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有至少約10^4 $M^{-1} \times sec^{-1}$之k_a。在一些實施例中，ABP具有至少約10^5 $M^{-1} \times sec^{-1}$之k_a。在一些實施例中，ABP具有至少約10^6 $M^{-1} \times sec^{-1}$之k_a。在一些實施例中，ABP具有介於約10^4 $M^{-1} \times sec^{-1}$與約10^5 $M^{-1} \times sec^{-1}$之間之k_a。在一些實施例中，ABP具有介於約10^5 $M^{-1} \times sec^{-1}$與約10^6 $M^{-1} \times sec^{-1}$之間之k_a。在一些實施例中，該k_a為

至少約10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$。

在一些實施例中，如實例6中所述如藉由ForteBio所量測，本文所提供之ABP對hTIGIT具有選自以下之k_a：約3.2 × 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$、約7.0 × 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$、約7.7 × 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$、約1.6 × 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$、約2.0 × 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$、約1.3 × 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$、約1.5 × 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$、約1.1 × 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$、約4.5 × 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$、約7.5 × 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$、約8.9 × 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$或約1.4 × 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$。在一些實施例中，該k_a介於約3.2 × 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$至約2.0 × 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$範圍內。在一些實施例中，該k_a為約2.0 × 10^6 M或更小。

在一些實施例中，如實例6中所述如藉由ForteBio所量測，本文所提供之ABP對hTIGIT具有約2.0 × 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$之k_a。在一些實施例中，該k_a為至少約2.0 × 10^6 $M^{-1}\times sec^{-1}$。

在一些實施例中，如實例6中所述如藉由ForteBio所量測，本文所提供之ABP對cTIGIT具有約7.9 × 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$之k_a。在一些實施例中，該k_a為至少約7.9 × 10^5 $M^{-1}\times sec^{-1}$。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有約10^{-5} sec^{-1}或更小之k_d。在一些實施例中，ABP具有約10^{-4} sec^{-1}或更小之k_d。在一些實施例中，ABP具有約10^{-3} sec^{-1}或更小之k_d。在一些實施例中，ABP具有介於約10^{-2} sec^{-1}與約10^{-5} sec^{-1}之間之k_d。在一些實施例中，ABP具有介於約10^{-2} sec^{-1}與約10^{-4} sec^{-1}之間之k_d。在一些實施例中，ABP具有介於約10^{-3} sec^{-1}與約10^{-5} sec^{-1}之間之k_d。

在一些實施例中，如實例6中所述如藉由ForteBio所量測，本文所提供之ABP對hTIGIT具有選自以下之k_d：約2.3 × 10^{-4} sec^{-1}、約6.3 × 10^{-5}

sec^{-1}、約1.4×10^{-4} sec^{-1}、約8.5×10^{-4} sec^{-1}、約3.8×10^{-4} sec^{-1}、約3.5×10^{-4} sec^{-1}、約2.4×10^{-4} sec^{-1}、約6.6×10^{-4} sec^{-1}、約5.9×10^{-4} sec^{-1}或約5.0×10^{-4} sec^{-1}。在一些實施例中，該k_d介於約6.3×10^{-5} sec^{-1}至約8.5×10^{-4} sec^{-1}範圍內。在一些實施例中，該k_d小於約8.5×10^{-4} sec^{-1}。

在一些實施例中，如實例6中所述如藉由ForteBio所量測，本文所提供之ABP對hTIGIT具有約3.8×10^{-4} sec^{-1}之k_d。在一些實施例中，該k_d小於約3.8×10^{-4} sec^{-1}。

在一些實施例中，如實例6中所述如藉由ForteBio所量測，本文所提供之ABP對cTIGIT具有約4.6×10^{-3} sec^{-1}之k_d。在一些實施例中，該k_d小於約4.6×10^{-3} sec^{-1}。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約3.2×10^{5} $M^{-1} \times sec^{-1}$之k_a、對hTIGIT約2.3×10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約7.1×10^{-10} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約7.0×10^{5} $M^{-1} \times sec^{-1}$之k_a、對hTIGIT約6.3×10^{-5} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約8.1×10^{-11} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約7.7×10^{5} $M^{-1} \times sec^{-1}$之k_a、對hTIGIT約1.4×10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約1.9×10^{-10} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約1.6×10^{6} $M^{-1} \times sec^{-1}$之k_a、對hTIGIT約8.5×10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約5.6×10^{-10} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約2.0×10^{6} $M^{-1} \times sec^{-1}$之k_a、對hTIGIT約3.8×10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約2.4×10^{-10} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約1.3×10^{6} $M^{-1} \times sec^{-1}$之k_a、對hTIGIT約3.5×10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約2.8×10^{-10} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約1.5×10^{6} M^{-1}

×sec^{-1}之k_a、對hTIGIT約2.4 × 10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約1.6 × 10^{-10} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約1.1 × 10^6 M^{-1}×sec^{-1}之k_a、對hTIGIT約6.6 × 10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約5.8 × 10^{-10} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約4.5 × 10^5 M^{-1}×sec^{-1}之k_a、對hTIGIT約3.5 × 10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約1.1 × 10^{-9} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約7.5 × 10^5 M^{-1}×sec^{-1}之k_a、對hTIGIT約5.9 × 10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約8.1 × 10^{-10} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約8.9 × 10^5 M^{-1}×sec^{-1}之k_a、對hTIGIT約3.8 × 10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約4.6 × 10^{-10} M之K_D。在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約1.4 × 10^6 M^{-1}×sec^{-1}之k_a、對hTIGIT約5.0 × 10^{-4} sec^{-1}之k_d及對hTIGIT約3.6 × 10^{-10} M之K_D。在一些實施例中，該等k_a、k_d及K_D係根據實例6中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有對hTIGIT約2.0 × 10^6 M^{-1}×sec^{-1}之k_a、對hTIGIT約3.8 × 10^{-4} sec^{-1}之k_d、對hTIGIT約2.4 × 10^{-10} M之k_d、對cTIGIT約7.9 × 10^5 M^{-1}×sec^{-1}之k_a、對cTIGIT約4.6 × 10^{-3} sec^{-1}之k_d、對cTIGIT約6.2 × 10^{-9} M之k_d及對mTIGIT (SEQ ID NO: 3)大於約7.0 × 10^{-7} M之K_D。在一些實施例中，該等k_a、k_d及K_D係根據實例6中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，K_D、k_a及k_d係使用表面電漿共振(SPR)來測定。在一些態樣中，SPR分析利用BIACORE®儀器。在一些態樣中，將抗原固定於羧甲基化聚葡萄糖生物感測器晶片(CM4或CM5)上且與本文所提供之ABP接觸。可使用BIAevaluation®軟體及1:1 Langmuir結合模型來計算締

合及解離速率常數。在一些態樣中，分析係在25℃下實施。在一些態樣中，分析係在37℃下實施。

在一些實施例中，K_D、k_a及k_d係使用生物膜干涉技術(BLI)來測定。可使用任一適宜BLI方法。在一些態樣中，BLI分析利用FORTEBIO®儀器。在一些態樣中，使用抗人類IgG Fc捕獲(AHC)生物感測器將ABP捕獲至感測器之表面上。隨後，藉由使經固定ABP與不同濃度之TIGIT接觸來監測ABP與抗原之締合。然後在不含TIGIT之緩衝液中量測抗原與ABP之解離。使用FORTEBIO®分析軟體之動力學模組來計算締合及解離速率常數。在一些態樣中，分析係在30℃下實施。

在其他實施例中，K_D可藉由經放射標記之抗原結合分析來測定，如Chen等人，*J. Mol. Biol.*, 1999, 293:865-881中所述，其係全文以引用方式併入本文中。

在其他實施例中，K_D可如實例4中所述藉由使用MSD-SET來測定。

在一些實施例中，如實例7中所述如藉由人類TIGIT Jurkat共培養分析中之IL-2產生所量測，本文所提供之ABP具有以下EC_{50}：約0.22 nM、約0.31 nM、約0.33 nM、約0.34 nM、約0.25 nM、約0.24 nM、約0.11 nM、約0.06 nM、約0.14 nM、約0.16 nM、約1.40 nM、約0.71 nM、約0.21 nM、約1.11 nM、約0.13 nM、約0.20 nM、約0.68 nM或約0.61 nM。在一些實施例中，該EC_{50}介於約0.06 nM至約1.40 nM範圍內。在一些實施例中，該EC_{50}為約1.40 nM或更小。

在一些實施例中，如實例7中所述如藉由食蟹猴TIGIT Jurkat共培養分析中之IL-2產生所量測，本文所提供之ABP具有約2.87 nM之EC_{50}。在一些實施例中，該EC_{50}為約2.87 nM或更小。在一些實施例中，在該分析

中$EC_{50(cTIGIT)}$：$EC_{50(hTIGIT)}$之比率介於約2.05至約47.8範圍內。

在一些實施例中，如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之TNF產生所量測，本文所提供之ABP具有介於約5.02 nM至約18.86 nM範圍內之EC_{10}。在一些實施例中，該EC_{10}為約18.86 nM或更小。

在一些實施例中，如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之TNF產生所量測，本文所提供之ABP具有介於約12.60 nM至約20.60 nM範圍內之EC_{50}。在一些實施例中，該EC_{50}為約20.60 nM或更小。

在一些實施例中，如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之TNF產生所量測，本文所提供之ABP具有介於約22.49 nM至約31.59 nM範圍內之EC_{90}。在一些實施例中，該EC_{90}為約31.59 nM或更小。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有介於約5.02 nM至約18.86 nM範圍內之EC_{10}、介於約12.60 nM至約20.60 nM範圍內之EC_{50}及介於約22.49 nM至約31.59 nM範圍內之EC_{90}，在每一情形下如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之TNF產生所量測。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有約11.94 nM或更小之EC_{10}、約16.60 nM或更小之EC_{50}及約27.04 nM或更小之EC_{90}，在每一情形下如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之TNF產生所量測。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有約18.86 nM或更小之EC_{10}、約20.06 nM或更小之EC_{50}及約31.59 nM或更小之EC_{90}，在每一情

形下如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之TNF產生所量測。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有約5.02 nM或更小之EC_{10}、約12.60 nM或更小之EC_{50}及約22.49 nM或更小之EC_{90}約，在每一情形下如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之TNF產生所量測。

在一些實施例中，如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之CD4+ T細胞中之IFN-γ產生所量測，本文所提供之ABP具有介於約0.37 nM至約1.05 nM範圍內之EC_{10}。在一些實施例中，該EC_{10}為約1.05 nM或更小。

在一些實施例中，如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之CD4+ T細胞中之IFN-γ產生所量測，本文所提供之ABP具有介於約0.94 nM至約1.12 nM範圍內之EC_{50}。在一些實施例中，該EC_{50}為約1.12 nM或更小。

在一些實施例中，如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之CD4+ T細胞中之IFN-γ產生所量測，本文所提供之ABP具有介於約1.04 nM至約2.72 nM範圍內之EC_{90}。在一些實施例中，該EC_{90}為約2.72 nM或更小。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有介於約0.37 nM至約1.05 nM範圍內之EC_{10}、介於約0.94 nM至約1.12 nM範圍內之EC_{50}及介於約1.04 nM至約2.72 nM範圍內之EC_{90}，在每一情形下如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之IFN-γ產生所量測。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有約0.37 nM或更小之EC_{10}、

約1.00 nM或更小之EC_{50}及約2.72 nM或更小之EC_{90}，在每一情形下如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之IFN-γ產生所量測。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有約0.85 nM或更小之EC_{10}、約0.94 nM或更小之EC_{50}及約1.04 nM或更小之EC_{90}，在每一情形下如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之IFN-γ產生所量測。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有約1.05 nM或更小之EC_{10}、約1.12 nM或更小之EC_{50}及約1.19 nM或更小之EC_{90}，在每一情形下如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之IFN-γ產生所量測。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有約0.75 nM或更小之EC_{10}、約1.02 nM或更小之EC_{50}及約1.65 nM或更小之EC_{90}，在每一情形下如藉由自人類供體分離且如實例9中所述處理之PBMC中之IFN-γ產生所量測。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約5.24×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約2.64×10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，以約5.40×10^{-11} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，且以約3.20×10^{-10} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合cTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約4.57×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約1.57×10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，以約2.50×10^{-11} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，且以約2.30×10^{-10} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合cTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約3.32×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約8.02×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，以約8.10×10^{-12} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，且以約3.50×10^{-1} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合cTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.46×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約3.69×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，以約5.00×10^{-12} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，且以約1.50×10^{-11} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合cTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1.96×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約8.98×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，以約4.90×10^{-12} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，且以約4.60×10^{-11} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合cTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約3.11×10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT且以約1.75×10^{-8} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.54×10^{-9} M之K_D結合hTIGIT，如根據實例4中所提供之方法藉由ForteBio所測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約3.13 × 10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT且以約2.58 × 10^{-8} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.83 × 10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT且以約9.35 × 10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1.71 × 10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約6.55 × 10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，且以約1.10 × 10^{-10} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.47 × 10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約8.14 × 10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，且以約1.50 × 10^{-10} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.35 × 10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約6.57 × 10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，且以約5.60 × 10^{-11} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1.44×10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT且以約4.00×10^{-10} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1.23×10^{-9} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT且以約3.80×10^{-10} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約5.26×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約7.94×10^{-8} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，且以約2.10×10^{-10} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約3.78×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約7.04×10^{-8} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，且以約7.00×10^{-11} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約4.29×10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT，以約1.10×10^{-7} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，且以約4.10×10^{-11} M之K_D (如藉由MSD-SET所測定)結合hTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約4.48 × 10^{-10} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合hTIGIT且以約7.20 × 10^{-8} M之K_D (如藉由ForteBio所測定)結合cTIGIT，在每一情形下係根據實例4中所提供之方法來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約3.00 × 10^{-11} M之K_D結合hTIGIT，如根據實例4中所提供之方法藉由MSD-SET所測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約8.00 × 10^{-11} M之K_D結合hTIGIT，如根據實例4中所提供之方法藉由MSD-SET所測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以下列IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合：約2.2 nM、約2.3 nM、約1.6 nM、約1.9 nM、約1.7 nM、約3.2 nM、約2.6 nM、約2.9 nM、約3.3 nM、約2 nM、約2.2 nM、約2.1 nM、約1.8 nM、約6.4 nM或約1 nM。在一些實施例中，該IC_{50}介於約1 nM至約6.4 nM範圍內。在一些實施例中，該IC_{50}為約6.4 nM或更小。在一些實施例中，該IC_{50}係如實例5中所述來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以下列IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合：約1.4 nM、約1.3 nM、約1.2 nM、約1.6 nM、約2 nM、約1.2 nM、約1.1 nM、約1 nM、約1.8 nM、約1.9 nM、約2 nM或約0.8 nM。在一些實施例中，該IC_{50}介於約0.8 nM至約2 nM範圍內。在一些實施例中，該IC_{50}為約2 nM或更小。在一些實施例中，該IC_{50}係如實例5中所述來測定。

在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.2 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.4 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.3 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且

以約1.3 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1.6 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.2 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1.9 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.6 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1.7 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.4 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約3.2 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.4 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.6 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約2 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.9 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.2 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1.9 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.1 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約3.3 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.2 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1.7 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.2 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.1 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.8 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.6 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.6 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.2 nM之IC_{50}抑制PVR

與TIGIT之結合且以約1.1 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.1 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.3 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.6 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.9 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1.8 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.9 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約6.4 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約2 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約2.3 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約1.9 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，本文所提供之ABP以約1 nM之IC_{50}抑制PVR與TIGIT之結合且以約0.8 nM之IC_{50}抑制PVRL2與TIGIT之結合。在一些實施例中，該IC_{50}為約2 nM或更小。在一些實施例中，該IC_{50}係如實例5中所述來測定。

2.6.1. 醣基化變體

在某些實施例中，可改變本文所提供之ABP以增加、減小或消除其醣基化之程度。多肽之醣基化通常為「N-連接」或「O-連接」。

「N-連接」醣基化係指碳水化合物部分與天冬醯胺殘基之側鏈之附接。三肽序列天冬醯胺-X-絲胺酸及天冬醯胺-X-蘇胺酸(其中X係除脯胺酸外之任一胺基酸)係碳水化合物部分與天冬醯胺側鏈酶促附接之識別序列。因此，多肽中存在該等三肽序列中之任一者皆會產生潛在醣基化位點。

「O-連接」醣基化係指糖N-乙醯基半乳糖胺、半乳糖或木糖中之一者與羥基胺基酸(最通常為絲胺酸或蘇胺酸，但亦可使用5-羥基脯胺酸或

5-羥基離胺酸)之附接。

將N-連接醣基化位點添加至本文所提供之ABP中或自本文所提供之ABP缺失N-連接醣基化位點可藉由改變胺基酸序列、使得產生或移除上述三肽序列中之一或多者來實現。O-連接醣基化位點之添加或缺失可藉由在ABP序列中或向(視情況) ABP序列中添加、缺失或取代一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基來實現。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含不同於天然ABP之醣基化基序。可在本文所提供之ABP中改質任何適宜天然醣基化基序。免疫球蛋白之結構及醣基化性質例如為業內已知且匯總於例如Schroeder及Cavacini, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125:S41-52中，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含附接至天冬醯胺297 (Asn 297)之寡醣經修飾之IgG1 Fc區。由哺乳動物細胞產生之天然IgG1抗體通常包含通常藉由N鏈接附接至Fc區之C_{H2}結構域的Asn297之具支鏈二分枝寡糖。參見Wright等人，*TIBTECH*, 1997, 15:26-32，其係全文以引用方式併入本文中。附接至Asn 297之寡糖可包括多種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附接至二分枝寡糖結構之「主幹」中之GlcNAc的岩藻糖。

在一些實施例中，附接至Asn 297之寡醣經改質以產生具有經改變之ADCC之ABP。在一些實施例中，寡醣經改變以改良ADCC。在一些實施例中，寡醣經改變以降低ADCC。

在一些態樣中，本文所提供之ABP包含與天然IgG1結構域相比在位置Asn 297具有減少的岩藻糖含量之IgG1結構域。已知該等Fc結構域具有

經改良之ADCC。參見Shields等人，*J. Biol. Chem.*, 2002, 277:26733-26740，其係全文以引用方式併入本文中。在一些態樣中，該等ABP不包含位置Asn 297之任何岩藻糖。岩藻糖之量可使用例如如WO 2008/077546中所述之任何適宜方法來測定，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含二等分寡醣，例如附接至ABP之Fc區且由GlcNAc二等分之二分枝寡醣。該等ABP變體可具有降低的岩藻糖基化及/或經改良之ADCC功能。該等ABP變體之實例闡述於例如以下文獻中：WO 2003/011878；美國專利第6,602,684號；及美國專利公開案第2005/0123546號；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

可納入本文所提供ABP中之其他說明性醣基化變體闡述於例如以下文獻中：美國專利公開案第2003/0157108號、第2004/0093621號、第2003/0157108號、第2003/0115614號、第2002/0164328號、第2004/0093621號、第2004/0132140號、第2004/0110704號、第2004/0110282號、第2004/0109865號；國際專利公開案第2000/61739號、第2001/29246號、第2003/085119號、第2003/084570號、第2005/035586號、第2005/035778號、第2005/053742號、第2002/031140號；Okazaki等人，*J. Mol. Biol.*, 2004, 336:1239-1249；及Yamane-Ohnuki等人，*Biotech. Bioeng.*, 2004, 87: 614-622；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含在附接至Fc區之寡醣中具有至少一個半乳糖殘基之Fc區。該等ABP變體可具有經改良之CDC功

能。該等ABP變體之實例闡述於例如WO 1997/30087；WO 1998/58964；及WO 1999/22764中；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

能夠產生去岩藻糖基化ABP之細胞系之實例包括缺失蛋白質岩藻糖基化之Lec13 CHO細胞(參見Ripka等人，*Arch. Biochem. Biophys.*, 1986, 249:533-545；美國專利公開案第2003/0157108號；第WO 2004/056312號；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中)，及剔除細胞系，例如α-1,6-岩藻糖基轉移酶基因或FUT8剔除CHO細胞(參見Yamane-Ohnuki等人，*Biotech. Bioeng.*, 2004, 87: 614-622；Kanda等人，*Biotechnol. Bioeng.*, 2006, 94:680-688；及WO 2003/085107；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中)。

在一些實施例中，本文所提供之ABP係無醣基化ABP。無醣基化ABP可使用業內已知或本文所述之任何方法來產生。在一些態樣中，無醣基化ABP係藉由改質ABP以移除所有醣基化位點來產生。在一些態樣中，僅移除ABP Fc區之醣基化位點。在一些態樣中，無醣基化ABP係藉由在不能醣基化之生物體(例如大腸桿菌(*E. coli*))中表現ABP或藉由在無細胞反應混合物中表現ABP來產生。

在一些實施例中，本文所提供之ABP具有與天然IgG1抗體相比降低的效應物功能之恆定區。在一些實施例中，本文所提供ABP之Fc區之恆定區對Fc受體之親和力小於天然IgG1恆定區對該Fc受體之親和力。

2.7. Fc區胺基酸序列變體

在某些實施例中，本文所提供之ABP包含與天然Fc區相比具有一或多個胺基酸取代、插入或缺失之Fc區。在一些態樣中，該等取代、插入或

缺失產生具有經改變之穩定性、醣基化或其他特徵之ABP。在一些態樣中，該等取代、插入或缺失產生無醣基化ABP。

在一些態樣中，本文所提供ABP之Fc區經改質以產生具有經改變之Fc受體親和力之ABP或更具免疫惰性之ABP。在一些實施例中，本文所提供之ABP變體具有一些但非所有效應物功能。該等ABP可用於例如ABP之半衰期在活體內至關重要時，而非某些效應物功能(例如，補體活化及ADCC)為非必需或有害時。

在一些實施例中，本文所提供ABP之Fc區係包含鉸鏈穩定突變S228P及L235E中之一或多者之人類IgG4 Fc區。參見Aalberse等人，*Immunology*, 2002, 105:9-19，其係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，IgG4 Fc區包含以下突變中之一或多者：E233P、F234V及L235A。參見Armour等人，*Mol. Immunol.*, 2003, 40:585-593，其係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，IgG4 Fc區包含位置G236之缺失。

在一些實施例中，本文所提供ABP之Fc區係包含一或多個突變以減少Fc受體結合之人類IgG1 Fc區。在一些態樣中，一或多個突變處於選自以下之殘基中：S228 (例如，S228A)、L234 (例如，L234A)、L235 (例如，L235A)、D265 (例如，D265A)及N297 (例如，N297A)。在一些態樣中，ABP包含PVA236突變。PVA236意指IgG1之胺基酸位置233至236之胺基酸序列ELLG或IgG4之EFLG經PVA替代。參見美國專利第9,150,641號，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，本文所提供ABP之Fc區係如以下文獻中所述來改質：Armour等人，*Eur. J. Immunol.*, 1999, 29:2613-2624；WO

1999/058572;及/或英國專利申請案第98099518號；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，本文所提供ABP之Fc區係包含突變A330S及P331S中之一或多者之人類IgG2 Fc區。

在一些實施例中，本文所提供ABP之Fc區在選自以下之一或多個位置具有胺基酸取代：238、265、269、270、297、327及329。參見美國專利第6,737,056號，其係全文以引用方式併入本文中。該等Fc突變體包括在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或更多者處具有取代之Fc突變體，包括在殘基265及297處經丙胺酸取代之所謂「DANA」突變體。參見美國專利第7,332,581號，其係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，ABP包含在胺基酸位置265之丙胺酸。在一些實施例中，ABP包含在胺基酸位置297之丙胺酸。

在某些實施例中，本文所提供之ABP包含具有一或多個改良ADCC之胺基酸取代(例如Fc區之位置298、333及334中之一或多者處之取代)之Fc區。在一些實施例中，本文所提供之ABP包含具有位置239、332及330之一或多個胺基酸取代之Fc區，如Lazar等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006,103:4005-4010中所述，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含一或多個改良或減少C1q結合及/或CDC之變化。參見美國專利第6,194,551號；第WO 99/51642號；及Idusogie等人，*J. Immunol.*, 2000, 164:4178-4184；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含一或多個變化以延長半衰期。具有延長的半衰期及經改良之與新生Fc受體(FcRn)結合之ABP闡述於

例如Hinton等人，*J. Immunol.*, 2006, 176:346-356；及美國專利公開案第2005/0014934號中；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。該等Fc變體包括在Fc區殘基中之一或多者處具有取代之彼等：IgG之238、250、256、265、272、286、303、305、307、311、312、314、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424、428及434。

在一些實施例中，本文所提供之ABP包含一或多種Fc區變體，如美國專利第7,371,826號、第5,648,260號及第5,624,821號；Duncan及Winter, *Nature*, 1988, 322:738-740；及WO 94/29351中所述；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

2.8. 焦麩胺酸

如業內已知，重組蛋白N末端之麩胺酸(E)及麩醯胺酸(Q)二者可在活體外及活體內自發環化形成焦麩胺酸(pE)。參見Liu等人，*J. Biol. Chem.*, 2011, 286:11211-11217，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，本文提供包含在N末端位置具有pE殘基之多肽序列之ABP。在一些實施例中，本文提供包含N末端殘基已自Q轉化成pE之多肽序列之ABP。在一些實施例中，本文提供包含N末端殘基已自E轉化成pE之多肽序列之ABP。

在一些實施例中，本文提供包含在N末端位置具有pE殘基之V_H序列之ABP。在一些實施例中，本文提供包含N末端殘基已自Q轉化成pE之V_H序列之ABP。在一些實施例中，本文提供包含選自SEQ ID NO: 4-24之V_H序列之ABP，其中N末端Q殘基已轉化成pE。在一些實施例中，本文提供包含ABP之組合物，其中該ABP包含選自SEQ ID NO: 4-24之V_H，其中在

該組合物中該V_H之至少約20%、至少約40%、至少約60%、至少約80%、至少約90%、至少約95%或至少約99%之N末端殘基已自Q轉化成pE。

在一些實施例中，本文提供包含在N末端位置具有pE殘基之V_L序列之ABP。在一些實施例中，本文提供包含N末端殘基已自E轉化成pE之V_L序列之ABP。在一些實施例中，本文提供包含選自SEQ ID NO: 25-28之V_L序列之ABP，其中N末端E殘基已轉化成pE。在一些實施例中，本文提供包含ABP之組合物，其中該ABP包含選自SEQ ID NO: 25-28之V_L，其中在該組合物中該V_L之至少約20%、至少約40%、至少約60%、至少約80%、至少約90%、至少約95%或至少約99%之N末端殘基已自E轉化成pE。

在一些實施例中，本文提供包含在N末端位置具有pE殘基之重鏈序列之ABP。在一些實施例中，本文提供包含N末端殘基已自Q轉化成pE之重鏈序列之ABP。在一些實施例中，本文提供包含選自以下之重鏈序列之ABP：SEQ ID NO: 79、80、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、121、122、123或124，其中N末端Q殘基已轉化成pE。在一些實施例中，本文提供包含ABP之組合物，其中該ABP包含選自以下之重鏈：SEQ ID NO: 79、80、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、121、122、123或124，其中在該組合物中該重鏈之至少約20%、至少約40%、至少約60%、至少約80%、至少約90%、至少約95%

或至少約99%之N末端殘基已自Q轉化成pE。

在一些實施例中，本文提供包含在N末端位置具有pE殘基之輕鏈序列之ABP。在一些實施例中，本文提供包含N末端殘基已自E轉化成pE之輕鏈序列之ABP。在一些實施例中，本文提供包含選自SEQ ID NO: 81、92、107或120之輕鏈序列之ABP，其中N末端E殘基已轉化成pE。在一些實施例中，本文提供包含ABP之組合物，其中該ABP包含選自SEQ ID NO: 81、92、107或120之輕鏈，其中在該組合物中該輕鏈之至少約20%、至少約40%、至少約60%、至少約80%、至少約90%、至少約95%或至少約99%之N末端殘基已自E轉化成pE。

2.9. 經半胱胺酸改造之抗原結合蛋白變體

在某些實施例中，本文提供經半胱胺酸改造之ABP，亦稱為「thioMAb」，其中ABP之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在具體實施例中，經取代殘基係出現在ABP之溶劑可觸及位點。藉由用半胱胺酸取代該等殘基，將反應性硫醇基團引入ABP之溶劑可觸及位點且可用於將ABP偶聯至其他部分，例如藥物部分或連接體-藥物部分，例如以產生免疫偶聯物。

在某些實施例中，可用半胱胺酸取代以下殘基中之任一或多者：輕鏈之V205；重鏈Fc區之A118；及重鏈Fc區之S400。經半胱胺酸改造之ABP可如例如美國專利第7,521,541號中所述來生成，該專利係全文以引用方式併入本文中。

2.9.1. 免疫偶聯物

2.9.1.1. 抗原結合蛋白-聚合物偶聯物

在一些實施例中，本文所提供之ABP係藉由與聚合物偶聯衍生而

來。可將任何適宜聚合物偶聯至ABP。

在一些實施例中，聚合物係水溶性聚合物。水溶性聚合物之說明性實例包括聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、聚葡萄糖、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚-1,3-二氧雜環戊烷、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)、聚(n-乙烯基吡咯啶酮)-共-聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。在一些態樣中，聚乙二醇丙醛因其在水中之穩定性而可用於製造目的。

聚合物可具有任何分子量，且可為具支鏈或不具支鏈。附接至每一ABP之聚合物的數量可有所變化，且若附接一個以上之聚合物，則其可為相同聚合物或不同聚合物。一般而言，用於衍生化之聚合物之數量及/或類型可基於包括以下在內之考慮因素來確定：欲改良ABP之具體性質或功能及ABP之預期用途。

2.9.1.2. 抗原結合蛋白-藥物偶聯物

在一些實施例中，本文所提供之ABP偶聯至一或多種治療劑。可將任何適宜治療劑偶聯至ABP。實例性治療劑包括細胞介素、趨化介素及誘導期望T細胞活性之其他藥劑，例如OX40L、4-1BBL、TNF-α (如本文所用「TNF」)、IL-2、IL-15融合物、CXCL9、CXCL10、IL-10陷阱、IL-27陷阱及IL-35陷阱。細胞介素陷阱及其用途為業內已知且闡述於例如Economides等人，*Nature Medicine*, 2003, 9:47-52中，其係全文以引用方式併入本文中。

3. 製備TIGIT抗原結合蛋白之方法

3.1. TIGIT抗原製備

用於分離本文所提供ABP之TIGIT抗原可為完整TIGIT或TIGIT之片段。TIGIT抗原可呈例如經分離蛋白質或在細胞表面上表現之蛋白質形式。

在一些實施例中，TIGIT抗原係TIGIT之非天然變體，例如具有不存在於自然界中之胺基酸序列或轉譯後修飾之TIGIT蛋白。

在一些實施例中，TIGIT抗原藉由移除例如細胞內或跨膜序列或信號序列來截短。在一些實施例中，TIGIT抗原在其C末端融合至人類IgG1 Fc結構域或多組胺酸標籤。

3.2. 製備單株抗體之方法

單株抗體可例如使用首次由Kohler等人，*Nature*, 1975, 256:495-497(其係全文以引用方式併入本文中)闡述之雜交瘤方法及/或藉由重組DNA方法(例如，參見美國專利第4,816,567號，其係全文以引用方式併入本文中)來獲得。單株抗體亦可例如使用基於噬菌體或酵母之文庫來獲得。例如，參見美國專利第8,258,082號及第8,691,730號，其中之每一者係全文以引用方式併入本文中。

在雜交瘤方法中，對小鼠或其他適宜宿主動物實施免疫以引發產生或能夠產生抗體之淋巴球，該等抗體將特異性結合至用於免疫之蛋白質。或者，可在活體外免疫淋巴球。然後使用適宜融合劑(例如聚乙二醇)將淋巴球與骨髓瘤細胞融合，以形成雜交瘤細胞。參見Goding J.W., *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*第3版(1986) Academic Press, San Diego, CA，其係全文以引用方式併入本文中。

將雜交瘤細胞接種於含有一或多種抑制未融合親代骨髓瘤細胞之生長或存活之物質的適宜培養基中且使其在該培養基中生長。舉例而言，若

親代骨髓瘤細胞缺少次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶(HGPRT或HPRT)，則雜交瘤之培養基通常將包括次黃嘌呤、胺喋呤及胸苷(HAT培養基)，該等物質阻止HGPRT缺失細胞生長。

有用骨髓瘤細胞係有效地融合、支持所選抗體產生細胞之穩定大量抗體產生且為敏感培養基條件(例如存在或不存在HAT培養基)之彼等。在該等細胞中，較佳骨髓瘤細胞系係鼠類骨髓瘤系，例如源自MOP-21及MC-11小鼠腫瘤(可自Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CA購得)及SP-2或X63-Ag8-653細胞(可自American Type Culture Collection, Rockville, MD購得)之彼等。亦已闡述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞系。例如，參見Kozbor, *J. Immunol.*, 1984, 133:3001，其係全文以引用方式併入本文中。

在鑑別出產生期望特異性、親和力及/或生物活性之抗體之雜交瘤細胞後，所選純系可藉由限制性稀釋程序經亞選殖且藉由標準方法生長。參見Goding，參見上文。適用於此目的之培養基包括例如D-MEM或RPMI-1640培養基。此外，雜交瘤細胞可作為動物中之腹水腫瘤在活體內生長。

編碼單株抗體之DNA可容易地使用習用程序分離並測序(例如，藉由使用能夠特異性結合至編碼單株抗體之重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)。因此，雜交瘤細胞可用作編碼具有期望性質之抗體之DNA的有用來源。在分離後，可將DNA立即置於表現載體中，然後將該等表現載體轉染至宿主細胞中以產生單株抗體，該等宿主細胞係例如原本不產生抗體之細菌(例如，大腸桿菌)、酵母(例如，酵母菌屬(*Saccharomyces*)或畢赤酵母屬(*Pichia sp.*))、COS細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或骨髓瘤細胞。

3.3. 製備嵌合抗體之方法

製備嵌合抗體之說明性方法闡述於例如美國專利第4,816,567號；及Morrison等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81:6851-6855中；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。在一些實例中，嵌合抗體係藉由利用重組技術來組合非人類可變區(例如，源自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(例如猴)之可變區)與人類恆定區來製得。

3.4. 製備人類化抗體之方法

人類化抗體可藉由用相應人類抗體序列替代非人類單株抗體之大多數或所有結構部分來生成。由此生成僅抗原特異性可變區或CDR係由非人類序列構成之雜合分子。獲得人類化抗體之方法包括例如以下文獻中所述之彼等：Winter及Milstein, *Nature*, 1991, 349:293-299；Rader等人，*Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95:8910-8915；Steinberger等人，*J. Biol. Chem.*, 2000, 275:36073-36078；Queen等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86:10029-10033；及美國專利第5,585,089號、第5,693,761號、第5,693,762號及第6,180,370號；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

3.5. 製備人類抗體之方法

人類抗體可藉由業內已知之多種技術、例如藉由使用轉基因動物(例如，人類化小鼠)來生成。例如，參見Jakobovits等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90:2551；Jakobovits等人，*Nature*, 1993, 362:255-258；Bruggermann等人，*Year in Immuno.*, 1993, 7:33；及美國專利第5,591,669號、第5,589,369號及第5,545,807號；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。人類抗體亦可源自噬菌體展示文庫(例如，

參見Hoogenboom等人，*J. Mol. Biol.*, 1991, 227:381-388；Marks等人，*J. Mol. Biol.*, 1991, 222:581-597；及美國專利第5,565,332號及第5,573,905號；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中)。人類抗體亦可藉由活體外活化之B細胞來生成(例如，參見美國專利第5,567,610號及第5,229,275號，該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中)。人類抗體亦可源自基於酵母之文庫(例如，參見美國專利第8,691,730號，其係全文以引用方式併入本文中)。

3.6. 製備抗體片段之方法

本文所提供之抗體片段可藉由任何適宜方法(包括本文所述之說明性方法或業內已知之彼等)來製得。適宜方法包括重組技術及完整抗體之蛋白水解消化。製備抗體片段之說明性方法闡述於例如Hudson等人，*Nat. Med.*, 2003, 9:129-134中，其係全文以引用方式併入本文中。製備scFv抗體之方法闡述於例如Plückthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第113卷，Rosenburg及Moore編輯，Springer-Verlag, New York，第269-315頁(1994)；WO 93/16185；及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

3.7. 製備替代支架之方法

本文所提供之替代支架可藉由任何適宜方法(包括本文所述之說明性方法或業內已知之彼等)來製得。舉例而言，製備Adnectins™之方法闡述於Emanuel等人，*mAbs*, 2011, 3:38-48中，其係全文以引用方式併入本文中。製備iMab之方法闡述於美國專利公開案第2003/0215914號中，其係全文以引用方式併入本文中。製備Anticalins®之方法闡述於Vogt及Skerra, *Chem. Biochem.*, 2004, 5:191-199中，其係全文以引用方式併入

本文中。製備Kunitz結構域之方法闡述於Wagner等人，*Biochem. & Biophys. Res. Comm.*, 1992, 186:118-1145中，其係全文以引用方式併入本文中。製備硫氧還蛋白肽適配體之方法提供於Geyer及Brent, *Meth. Enzymol.*, 2000, 328:171-208中，其係全文以引用方式併入本文中。製備Affibodies之方法提供於Fernandez, *Curr. Opinion in Biotech.*, 2004, 15:364-373中，其係全文以引用方式併入本文中。製備DARPin之方法提供於Zahnd等人，*J. Mol. Biol.*, 2007, 369:1015-1028中，其係全文以引用方式併入本文中。製備載脂蛋白擬抗體之方法提供於Ebersbach等人，*J. Mol. Biol.*, 2007, 372:172-185中，其係全文以引用方式併入本文中。製備四聯蛋白之方法提供於Graversen等人，*J. Biol. Chem.*, 2000, 275:37390-37396中，其係全文以引用方式併入本文中。製備厄維體之方法提供於Silverman等人，*Nature Biotech.*, 2005, 23:1556-1561中，其係全文以引用方式併入本文中。製備Fynomer之方法提供於Silacci等人，*J. Biol. Chem.*, 2014, 289:14392-14398中，其係全文以引用方式併入本文中。

關於替代支架之其他資訊提供於Binz等人，*Nat. Biotechnol.*, 2005 23:1257-1268；及Skerra, *Current Opin. in Biotech.*, 2007 18:295-304中，該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

3.8. 製備多特異性ABP之方法

本文所提供之多特異性ABP可藉由任何適宜方法(包括本文所述之說明性方法或業內已知之彼等)來製得。製備共用輕鏈抗體之方法闡述於Merchant等人，*Nature Biotechnol.*, 1998, 16:677-681中，其係全文以引用方式併入本文中。製備四價雙特異性抗體之方法闡述於Coloma及

Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163中，其係全文以引用方式併入本文中。製備雜合免疫球蛋白之方法闡述於Milstein及Cuello, *Nature*, 1983, 305:537-540；及Staerz及Bevan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83:1453-1457中；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。製備具有杵臼結構修飾之免疫球蛋白之方法闡述於美國專利第5,731,168號中，其係全文以引用方式併入本文中。製備具有靜電修飾之免疫球蛋白之方法提供於WO 2009/089004中，其係全文以引用方式併入本文中。製備雙特異性單鏈抗體之方法闡述於Traunecker等人，*EMBO J.*, 1991, 10:3655-3659；及Gruber等人，*J. Immunol.*, 1994, 152:5368-5374中；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。製備可改變連接體長度之單鏈抗體之方法闡述於美國專利第4,946,778號及第5,132,405號中，該等專利中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。製備雙價抗體之方法闡述於Hollinger等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90:6444-6448中，其係全文以引用方式併入本文中。製備三價抗體及四價抗體之方法闡述於Todorovska等人，*J. Immunol. Methods*, 2001, 248:47-66中，其係全文以引用方式併入本文中。製備三特異性F(ab')3衍生物之方法闡述於Tutt等人，*J. Immunol.*, 1991, 147:60-69中，其係全文以引用方式併入本文中。製備交聯抗體之方法闡述於以下文獻中：美國專利第4,676,980號；Brennan等人，*Science*, 1985, 229:81-83；Staerz等人，*Nature*, 1985, 314:628-631；及EP 0453082；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。製備藉由白胺酸拉鍊組裝之抗原結合結構域之方法闡述於Kostelny等人，*J. Immunol.*, 1992, 148:1547-1553中，其係全文以引用方式併入本文中。經由DNL方法製備ABP之方法闡述於美

國專利第7,521,056號；第7,550,143號；第7,534,866號；及第7,527,787號中；該等專利中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。製備抗體及非抗體分子之雜合體(例如該等ABP)之方法闡述於WO 93/08829中，其係全文以引用方式併入本文中。製備DAF抗體之方法闡述於美國專利公開案第2008/0069820號中，其係全文以引用方式併入本文中。經由還原及氧化製備ABP之方法闡述於Carlring等人，*PLoS One*, 2011, 6:e22533中，其係全文以引用方式併入本文中。製備DVD-Igs™之方法闡述於美國專利第7,612,181號中，其係全文以引用方式併入本文中。製備DARTs™之方法闡述於Moore等人，*Blood*, 2011, 117:454-451中，其係全文以引用方式併入本文中。製備DuoBodies®之方法闡述於以下文獻中：Labrijn等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110:5145-5150；Gramer等人，*mAbs*, 2013, 5:962-972；及Labrijn等人，*Nature Protocols*, 2014, 9:2450-2463；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。製備包含融合至IgG C_{H3}之C末端之scFv的抗體之方法闡述於Coloma及Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163中，其係全文以引用方式併入本文中。製備Fab分子附接至免疫球蛋白恆定區之抗體之方法闡述於Miler等人，*J. Immunol.*, 2003, 170:4854-4861中，其係全文以引用方式併入本文中。製備CovX體之方法闡述於Doppalapudi等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107:22611-22616中，其係全文以引用方式併入本文中。製備Fcab抗體之方法闡述於Wozniak-Knopp等人，*Protein Eng. Des. Sel.*, 2010, 23:289-297中，其係全文以引用方式併入本文中。製備TandAb®抗體之方法闡述於Kipriyanov等人，*J. Mol. Biol.*, 1999, 293:41-56及Zhukovsky等人，*Blood*, 2013, 122:5116中，該等文獻中之每一者皆

係全文以引用方式併入本文中。製備串聯Fab之方法闡述於WO 2015/103072中，其係全文以引用方式併入本文中。製備Zybodies™之方法闡述於LaFleur等人，*mAbs*, 2013, 5:208-218中，其係全文以引用方式併入本文中。

3.9. 製備變體之方法

在一些實施例中，本文所提供之ABP係親代ABP之親和力成熟變體，其可例如使用基於噬菌體展示之親和力成熟技術來生成。簡言之，可突變一或多個CDR殘基及變體ABP或其部分，展示於噬菌體上且針對親和力進行篩選。該等變化可於CDR「熱點」或由在體細胞成熟過程期間經歷高頻突變之密碼子編碼之殘基(參見Chowdhury, *Methods Mol. Biol.*, 2008, 207:179-196，其係全文以引用方式併入本文中)及/或接觸抗原之殘基中製得。

可使用任何適宜方法將變異性引入編碼ABP之聚核苷酸序列中，該方法包括易錯PCR、鏈改組及諸如三核苷酸定向誘變(TRIM)等寡核苷酸定向誘變。在一些態樣中，將若干CDR殘基(例如，一次4-6個殘基)隨機化。可例如使用丙胺酸掃描誘變或建模特定鑑別參與抗原結合之CDR殘基。具體而言，CDR-H3及CDR-L3通常靶向突變。

將多樣性引入可變區及/或CDR中可用於產生二級文庫。然後對二級文庫進行篩選以鑑別出具有經改良親和力之ABP變體。藉由自二級文庫構築及重新選擇來達成親和力成熟已闡述於例如Hoogenboom等人，*Methods in Molecular Biology*, 2001, 178:1-37中，其係全文以引用方式併入本文中。

3.10. 載體、宿主細胞及重組方法

本文亦提供編碼TIGIT ABP之經分離核酸、包含該等核酸之載體、及包含該等載體及核酸之宿主細胞、以及用於產生該等ABP之重組技術。

對於ABP之重組產生，可將編碼其之核酸分離並插入可複製載體中以供進一步選殖(即，擴增DNA)或表現。在一些態樣中，核酸可藉由同源重組來產生，例如如美國專利第5,204,244號中所述，其係全文以引用方式併入本文中。

許多不同載體為業內已知。載體組份通常包括以下中之一或多者：信號序列、複製起點、一或多個標記物基因、增強子元件、啟動子及轉錄終止序列，例如如美國專利第5,534,615號中所述，其係全文以引用方式併入本文中。

適宜宿主細胞之說明性實例提供於下文中。該等宿主細胞不欲具有限制性，且可使用任何適宜宿主細胞來產生本文所提供之ABP。

適宜宿主細胞包括任何原核細胞(例如，細菌)、低等真核細胞(例如，酵母)或高等真核細胞(例如，哺乳動物)。適宜原核生物包括真細菌，例如革蘭氏陰性(Gram-negative)或革蘭氏陽性生物體，例如腸桿菌科(Enterobacteriaceae)，例如大腸桿菌屬(*Escherichia*) (大腸桿菌)、腸桿菌屬(*Enterobacter*)、伊文氏桿菌屬(*Erwinia*)、克留氏菌屬(*Klebsiella*)、變形桿菌屬(*Proteus*)、沙門桿菌屬(*Salmonella*) (鼠傷寒沙門桿菌(*S. typhimurium*))、沙雷氏菌屬(*Serratia*) (黏質沙雷氏菌(*S. marcescans*))、志賀桿菌屬(*Shigella*)、桿菌(*Bacilli*) (枯草桿菌(*B. subtilis*)及地衣芽胞桿菌(*B. licheniformis*))、假單胞菌屬(*Pseudomonas*) (綠膿桿菌(*P. aeruginosa*))及鏈黴菌屬(*Streptomyces*)。其他有用大腸桿菌選殖宿主係大腸桿菌294，但諸如大腸桿菌B、大腸桿菌X1776及大腸桿菌W3110等

其他菌株亦係適宜的。

除原核生物外，諸如絲狀真菌或酵母等真核微生物亦係適用於TIGIT ABP編碼載體之選殖或表現宿主。啤酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或常見烘焙酵母常用於低等真核宿主微生物。然而，可獲得且可使用多種其他屬、種及菌株，例如粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)、克魯維酵母屬(*Kluyveromyces*) (乳酸克魯維酵母(*K. lactis*)、脆壁克魯維酵母(*K. fragilis*)、乾酪克魯維酵母(*K. bulgaricus*)、威克海姆克魯維酵母(*K. wickeramii*)、瓦爾特克魯維酵母(*K. waltii*)、果蠅克魯維酵母(*K. drosophilarum*)、耐熱克魯維酵母(*K. thermotolerans*)及馬克斯克魯維酵母(*K. marxianus*))、解脂耶氏酵母(*Yarrowia*)、巴斯德畢赤酵母(*Pichia pastoris*)、念珠菌屬(*Candida*) (白色念珠菌(*C. albicans*))、裡氏木黴菌(*Trichoderma reesia*)、紅麵包黴菌(*Neurospora crassa*)、許旺酵母屬(*Schwanniomyces*) (西方許旺酵母(*S. occidentalis*))及絲狀真菌(例如青黴菌屬(*Penicillium*)、彎頸黴(*Tolypocladium*)及麴菌屬(*Aspergillus*) (小巢狀麴菌(*A. nidulans*)及黑麴菌(*A. niger*)))。

有用哺乳動物宿主細胞包括COS-7細胞、HEK293細胞；幼小倉鼠腎(BHK)細胞；中國倉鼠卵巢(CHO)；小鼠支持細胞；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)及諸如此類。

用於產生本發明TIGIT ABP之宿主細胞可培養於多種培養基中。市售培養基(例如Ham's F10、最小必需培養基(MEM)、RPMI-1640及達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium，DMEM))適於培養宿主細胞。此外，可使用以下文獻中所述之任一培養基：Ham等人，*Meth. Enz.*, 1979, 58:44；Barnes等人，*Anal. Biochem.*, 1980,

102:255；及美國專利第4,767,704號、第4,657,866號、第4,927,762號、第4,560,655號及第5,122,469號；或WO 90/03430及WO 87/00195。上述參考文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

該等培養基中之任一者可視需要補充有激素及/或其他生長因子(例如胰島素、運鐵蛋白或表皮生長因子)、鹽(例如氯化鈉、氯化鈣、氯化鎂及磷酸鹽)、緩衝液(例如HEPES)、核苷酸(例如腺苷及胸苷)、抗生素、微量元素(定義為通常以微莫耳濃度範圍內之最終濃度存在之無機化合物)及葡萄糖或等效能源。亦可包括熟習此項技術者已知之適宜濃度之任何其他所需補充物。

培養條件(例如溫度、pH及諸如此類)係先前與經選擇用於表現之宿主細胞一起使用之彼等，且將為熟習此項技術者所明瞭。

當使用重組技術時，ABP可在細胞內、在周質空間中產生或直接分泌至培養基中。若ABP係在細胞內產生，則作為第一步驟例如藉由離心或超濾移除顆粒碎片，即宿主細胞或溶解片段。舉例而言，Carter等人(*Bio/Technology*, 1992, 10:163-167，其係全文以引用方式併入本文中)闡述分離分泌至大腸桿菌之周質空間之ABP之程序。簡言之，在乙酸鈉(pH 3.5)、EDTA及苯基甲基磺醯氟(PMSF)存在下經約30 min解凍細胞團。可藉由離心移除細胞碎片。

在一些實施例中，ABP係在無細胞系統中產生。在一些態樣中，無細胞系統係如Yin等人，*mAbs*, 2012, 4:217-225中所述之活體外轉錄及轉譯系統，該文獻係全文以引用方式併入本文中。在一些態樣中，無細胞系統利用來自真核細胞或來自原核細胞之無細胞提取物。在一些態樣中，原核細胞係大腸桿菌。ABP之無細胞表現可用於例如ABP在細胞中積聚為不

溶性聚集物或周質表現之產量較低時。

倘若ABP分泌至培養基中，則通常首先使用市售蛋白質濃縮過濾器(例如Amicon®或Millipore® Pellcon®超濾單元)來濃縮來自該等表現系統之上清液。可在任一上述步驟中納入諸如PMSF等蛋白酶抑制劑以抑制蛋白水解，且可納入抗生素以防止外來污染物生長。

可使用例如羥基磷灰石層析、凝膠電泳、透析及親和層析來純化自細胞製備之ABP組合物，其中親和層析係尤其有用之純化技術。蛋白質A作為親和配體之適宜性取決於存在於ABP中之任一免疫球蛋白Fc結構域之種類及同型。蛋白質A可用於純化包含人類γ1、γ2或γ4重鏈之ABP (Lindmark等人，*J. Immunol. Meth.*, 1983, 62:1-13，其係全文以引用方式併入本文中)。蛋白質G可用於所有小鼠同型及人類γ3 (Guss等人，*EMBO J.*, 1986, 5:1567-1575，其係全文以引用方式併入本文中)。

親和配體所附接之基質最常為瓊脂糖，但可使用其他基質。機械穩定基質(例如定孔玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯)容許達成比使用瓊脂糖可達成更快之流速及更短之處理時間。倘若ABP包含C_{H3}結構域，則BakerBond ABX®樹脂可用於純化。

亦可使用其他蛋白質純化技術，例如在離子交換管柱上分級分離、乙醇沈澱、反相HPLC、在二氧化矽上層析、在肝素Sepharose®上層析、層析聚焦、SDS-PAGE及硫酸銨沈澱，且可由熟習此項技術者來施加。

在任何初步純化步驟後，可使用pH介於約2.5至約4.5之間之溶析緩衝液使包含所關注ABP及污染物之混合物經受低pH疏水相互作用層析，其通常係在低鹽濃度(例如，約0 M至約0.25 M鹽)下實施。

4. 分析

可使用業內已知之多種分析來鑑別及表徵本文所提供之TIGIT ABP。

4.1. 結合、競爭及表位映射分析

本文所提供ABP之特異性抗原結合活性可藉由任何適宜方法(包括使用SPR、BLI、RIA及MSD-SET)來評估，如本揭示內容別處所述。另外，抗原結合活性可藉由ELISA分析及西方墨點(Western blot)分析來評估。

用於量測兩種ABP或ABP與另一分子(例如，TIGIT之一或多種配體)之間之競爭的分析闡述於本揭示內容別處及例如Harlow及Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*第14章，1988, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y中，其係全文以引用方式併入本文中。

用於映射本文所提供之ABP所結合表位之分析闡述於例如Morris「Epitope Mapping Protocols」, *Methods in Molecular Biology*第66卷，1996, Humana Press, Totowa, N.J.中，其係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，表位係藉由肽競爭來確定。在一些實施例中，表位係藉由質譜來確定。在一些實施例中，表位係藉由結晶學來確定。

4.2. TIGIT拮抗作用分析

在一些實施例中，篩選本文所提供之ABP以鑑別或表徵具有針對TIGIT之拮抗活性之ABP。可使用任何適宜分析來鑑別或表徵該等ABP。在一些態樣中，該分析量測在效應T細胞與本文所提供之ABP接觸後由效應T細胞分泌之細胞介素之量。在一些態樣中，細胞介素選自IL-2、IL-6、LT-α、TNF、GM-CSF、IFNγ及其組合。在一些態樣中，細胞介素選

自sCD40L、VEGF、TGF-α、RANTES、PDGF-AB/BB、PDGF-AA、MIP-1β、MIP-1α、MDC (CCL22)、MCP-3、MCP-1、IP-10、IL-17A、IL-2Rα、IL-15、IL-13、IL-12 (p70)、IL-12 (p40)、IL-10、IL-9、IL-8、IL-7、IL-5、IL-4、IL-3、IL-2、IL-2Rα、IL-1RA、IL-1β、IL-1α、IFNγ、IFNα2、GRO、GM-CSF、G-CSF、弗萊托肯(fractalkine)、Flt-3配體、FGF-2、伊紅趨素(eotaxin)、EGF及其組合。

在一些實施例中，效應細胞與CD3之激動劑共刺激以幫助效應細胞分泌細胞介素。在一些態樣中，CD3激動劑係以次最大量提供。

在一些態樣中，該等分析可量測在效應T細胞與本文所提供之ABP接觸後效應T細胞之增殖。在一些態樣中，效應T細胞之增殖係藉由稀釋染料(例如，羧基螢光黃二乙酸鹽琥珀醯亞胺基酯；CFSE)、藉由氚化胸苷攝取、藉由發光細胞活力分析或藉由業內已知之其他分析來量測。

在一些態樣中，該等分析可量測在調控T細胞與本文所提供之ABP接觸後調控T細胞之分化、細胞介素產生、活力(例如，存活)、增殖或阻抑活性。

在一些態樣中，該等分析可量測在NK細胞與本文所提供之ABP接觸後NK細胞之細胞毒性活性。在一些態樣中，NK細胞之細胞毒性活性係使用量化NK介導之靶細胞(例如，K562細胞系)殺死之細胞毒性分析來量測。參見Jang等人，*Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2012, 42:42-49，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些態樣中，該等分析可量測顆粒酶B之量。在一些態樣中，該等分析可量測穿孔蛋白之量。

4.3. 用於效應物功能之分析

可使用業內已知之多種活體外及活體內分析來評估經本文所提供之ABP治療後之效應物功能，該等分析包括以下文獻中所述之彼等：Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.*, 1991, 9:457-492；美國專利第5,500,362號、第5,821,337號；Hellstrom等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1986, 83:7059-7063；Hellstrom等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1985, 82:1499-1502；Bruggemann等人，*J. Exp. Med.*, 1987, 166:1351-1361；Clynes等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1998, 95:652-656；WO 2006/029879；WO 2005/100402；Gazzano-Santoro等人，*J. Immunol. Methods*, 1996, 202:163-171；Cragg等人，*Blood*, 2003, 101:1045-1052；Cragg等人，*Blood*, 2004, 103:2738-2743；及Petkova等人，*Int'l. Immunol.*, 2006, 18:1759-1769；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

5. 醫藥組合物

本文所提供之ABP可調配於任何適宜醫藥組合物中且可藉由任何適宜投與途徑來投與。適宜投與途徑包括(但不限於)動脈內、真皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、鼻、非經腸、肺及皮下途徑。

醫藥組合物可包含一或多種醫藥賦形劑。可使用任何適宜醫藥賦形劑，且熟習此項技術者能夠選擇適宜醫藥賦形劑。因此，下文所提供之醫藥賦形劑意欲具有說明性而非限制性。其他醫藥賦形劑包括例如*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe等人(編輯)第6版(2009)中所述之彼等，該文獻係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，醫藥組合物包含消泡劑。可使用任何適宜消泡劑。在一些態樣中，消泡劑選自醇、醚、油、蠟、聚矽氧、表面活性劑及

其組合。在一些態樣中，消泡劑選自礦物油、植物油、乙烯雙硬脂醯胺、石蠟、酯蠟、脂肪醇蠟、長鏈脂肪醇、脂肪酸皂、脂肪酸酯、矽二醇、氟聚矽氧、聚乙二醇-聚丙二醇共聚物、聚二甲基矽氧烷-二氧化矽、醚、辛基醇、辛醯基醇、去水山梨醇三油酸酯、乙醇、2-乙基-己醇、聚二甲基矽氧烷、油醇、二甲基矽油及其組合。

在一些實施例中，醫藥組合物包含共溶劑。共溶劑之說明性實例包括乙醇、聚(乙烯)二醇、丁二醇、二甲基乙醯胺、甘油、丙二醇及其組合。

在一些實施例中，醫藥組合物包含緩衝液。緩衝液之說明性實例包括乙酸鹽、硼酸鹽、碳酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽、氫氧化物、二乙醇胺、單乙醇胺、甘胺酸、甲硫胺酸、瓜爾膠、麩胺酸單鈉及其組合。

在一些實施例中，醫藥組合物包含載劑或填充劑。載劑或填充劑之說明性實例包括乳糖、麥芽糊精、甘露醇、山梨醇、幾丁聚醣、硬脂酸、黃原膠、瓜爾膠及其組合。

在一些實施例中，醫藥組合物包含表面活性劑。表面活性劑之說明性實例包括*d*-α生育酚、氯化苄烷銨、氯化本索寧(benzethonium chloride)、溴化十六烷基三甲銨、氯化十六烷基吡啶鎓、多庫酯鈉、山嵛酸甘油酯、單油酸甘油酯、月桂酸、15羥基硬脂酸聚乙二醇酯、肉豆蔻基醇、磷脂、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚烴氧基甘油酯、月桂基硫酸鈉、去水山梨醇酯、維生素E聚乙烯(二醇)琥珀酸酯及其組合。

在一些實施例中，醫藥組合物包含抗結塊劑。抗結塊劑之說明性實

例包括磷酸(三)鈣、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、氧化鎂及其組合。

可與醫藥組合物一起使用之其他賦形劑包括例如白蛋白、抗氧化劑、抗細菌劑、抗真菌劑、生物吸收性聚合物、螯合劑、控制釋放劑、稀釋劑、分散劑、溶解增強劑、乳化劑、膠凝劑、軟膏基、滲透促進劑、防腐劑、增溶劑、溶劑、穩定劑、糖及其組合。該等藥劑中每一者之特定實例闡述於例如*Handbook of Pharmaceutical Excipients,* Rowe等人(編輯)第6版(2009), The Pharmaceutical Press中，其係全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，醫藥組合物包含溶劑。在一些態樣中，溶劑係鹽水溶液，例如無菌等滲鹽水溶液或右旋糖溶液。在一些態樣中，溶劑係注射用水。

在一些實施例中，醫藥組合物呈顆粒(例如微粒或奈米粒子)形式。微粒及奈米粒子可自任何適宜材料(例如聚合物或脂質)形成。在一些態樣中，微粒或奈米粒子係膠束、脂質體或聚合物囊泡。

本文進一步提供包含ABP之無水醫藥組合物及劑型，此乃因水可促進一些ABP之降解。

可使用無水或含低水分之成份及低水分或低濕度條件來製備本文所提供之無水醫藥組合物及劑型。若預期在製造、包裝及/或儲存期間與水分及/或濕度實質接觸，則包含乳糖及至少一種包含一級或二級胺之活性成份之醫藥組合物及劑型可為無水的。

無水醫藥組合物應經製備並儲存使得維持其無水性質。因此，可使用已知防止暴露於水之材料來包裝無水組合物，所得其可納入適宜配方套組中。適宜包裝之實例包括(但不限於)氣密性密封箔、塑膠、單位劑量容

器(例如，小瓶)、泡罩包裝及條帶包裝。

5.1. 非經腸劑型

在某些實施例中，本文所提供之ABP調配為非經腸劑型。非經腸劑型可藉由多個途徑投與個體，該等途徑包括(但不限於)皮下、靜脈內(包括輸注及濃注注射)、肌內及動脈內。由於其投與通常繞過個體針對污染物之天然防禦，故非經腸劑型通常係無菌的或能夠在投與個體之前被滅菌。非經腸劑型之實例包括(但不限於)即注射型溶液、欲溶解或懸浮於醫藥上可接受之媒劑中之即注射型無水(例如)產品、即注射型懸浮液及乳液。

可用於提供非經腸劑型之適宜媒劑為熟習此項技術者所熟知。實例包括(但不限於) USP注射用水；水性媒劑，例如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水可混溶媒劑，例如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，例如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苄基酯。

增加一或多種本文所揭示ABP之溶解度之賦形劑亦可納入非經腸劑型中。

在一些實施例中，非經腸劑型係凍乾的。實例性凍乾調配物闡述於例如美國專利第6,267,958號及第6,171,586號；及WO 2006/044908中；該等文獻中之每一者皆係全文以引用方式併入本文中。

6. 劑量及單位劑型

在人類治療學中，醫師將根據預防性或治癒性治療並根據欲治療個體所特有之年齡、體重、病況及其他要素來確定其認為最合適之劑量學。

在某些實施例中，本文所提供之組合物係醫藥組合物或單一單位劑型。本文所提供之醫藥組合物及單一單位劑型包含預防性或治療有效量之一或多種預防性或治療性ABP。

將可有效地預防或治療病症或其一或多種症狀之ABP或組合物之量將隨疾病或病況之性質及嚴重程度以及投與ABP之途徑而變化。頻率及劑量亦將根據特異性針對每一個體之要素、端視所投與之特定療法(例如，治療劑或預防劑)、病症、疾病或病況之嚴重程度、投與途徑以及個體之年齡、身體、體重、反應及過去病歷而變化。可根據源自活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線來推斷有效劑量。

在某些實施例中，組合物之實例性劑量包括毫克或微克量之ABP/公斤個體或樣品重量(例如，約10微克/公斤至約50毫克/公斤、約100微克/公斤至約25毫克/公斤或約100微克/公斤至約10毫克/公斤)。在某些實施例中，基於ABP之重量，經投與以預防、治療、管控或改善個體之病症或其一或多種症狀之本文所提供ABP之劑量係0.1 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、10 mg/kg或15 mg/kg或以上之個體體重。在一些情形下可能需要使用在本文所揭示範圍外之ABP劑量，如熟習此項技術者將明瞭。另外，應注意，臨床醫師或治療醫師將結合個體反應知曉如何及何時中斷、調節或終止療法。

不同的治療有效量可適用於不同的疾病及病況，如熟習此項技術者容易地知曉。類似地，本文所提供之劑量量及劑量頻率時間表亦涵蓋足以預防、管控、治療或改善該等病症、但不足以引起或足以減輕與本文所提供ABP相關之不利效應的量。此外，當向個體投與多個劑量之本文所提供組合物時，所有劑量無需相同。舉例而言，可增加投與個體之劑量以改良

組合物之預防或治療效應或其可減小以減輕具體個體正經歷之一或多種副效應。

在某些實施例中，治療或預防可起始於本文所提供ABP或組合物之一或多個負載劑量、然後為一或多個維持劑量。

在某些實施例中，可投與一定劑量之本文所提供ABP或組合物以在個體之血液或血清中達成ABP之穩態濃度。穩態濃度可藉由根據熟習此項技術者可獲得之技術量測來測定或可基於個體之身體特徵(例如身高、體重及年齡)。

在某些實施例中，可重複投與同一組合物且投與可間隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2個月、75天、3個月或6個月。

如本揭示內容別處更詳細論述，本文所提供之ABP可視情況與一或多種可用於預防或治療疾病或病症之其他藥劑一起投與。該等其他藥劑之有效量可端視調配物中所存在ABP之量、病症或治療之類型及業內已知或本文所述之其他要素而定。

7. 治療應用

對於治療應用，本發明之ABP係以醫藥上可接受之劑型(例如業內已知之彼等及上文所論述之彼等)投與哺乳動物、通常人類。舉例而言，本發明之ABP可以濃注形式經靜脈內投與人類或藉由在一段時間內連續輸注、藉由肌內、腹膜內、腦脊內、皮下、關節內、滑膜內、鞘內或腫瘤內途徑投與人類。ABP亦適宜地藉由瘤周、病灶內或病灶周圍途徑來投與，以發揮局部以及全身治療效應。腹膜內途徑可尤其可用於例如治療卵巢腫瘤。

本文所提供之ABP可應用治療涉及TIGIT之任何疾病或病況。在一些實施例中，疾病或病況係可受益於抗TIGIT ABP治療之疾病或病況。在一些實施例中，疾病或病況係腫瘤。在一些實施例中，疾病或病況係細胞增生性病症。在一些實施例中，疾病或病況係癌症。在一些實施例中，疾病或病況係病毒感染。

在一些實施例中，提供本文所提供之ABP用作藥劑。在一些實施例中，提供本文所提供之ABP用於製造或製備藥劑。在一些實施例中，藥劑用於治療可受益於抗TIGIT ABP之疾病或病況。在一些實施例中，疾病或病況係腫瘤。在一些實施例中，疾病或病況係細胞增生性病症。在一些實施例中，疾病或病況係癌症。在一些實施例中，疾病或病況係病毒感染。

在一些實施例中，本文提供治療有需要之個體之疾病或病況之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供ABP來實施。在一些態樣中，疾病或病況係癌症。在一些態樣中，疾病或病況係病毒感染。

可使用本文所提供之ABP來治療任何適宜癌症。說明性適宜癌症包括例如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性類骨髓性白血病(AML)、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星細胞瘤、基底細胞癌、腦瘤、膽管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、支氣管腫瘤、未知原發源性癌、心臟腫瘤、子宮頸癌、脊索瘤、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、導管癌、胚胎瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、敏感性神經胚細胞瘤、纖維性組織細胞瘤、尤恩氏肉瘤(Ewing sarcoma)、眼癌、生殖細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌性腫瘤、胃腸基質瘤、妊娠滋養層疾病、神經膠質瘤、頭頸癌、肝細胞癌症、組織球增生症、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、下嚥癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、蘭

格罕細胞組織球增生症(Langerhans cell histiocytosis)、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌、肺癌、巨球蛋白血症、惡性纖維性組織細胞瘤、黑色素瘤、默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)、間皮瘤、隱匿性原發性轉移性鱗狀頸癌、涉及*NUT*基因之中線道癌、口癌、多發性內分泌贅瘤形成症候群、多發性骨髓瘤、蕈狀肉芽腫、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經胚細胞瘤、非小細胞肺癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、垂體瘤、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂及輸尿管癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌樣瘤、唾液腺癌、塞紮裡症候群(Sezary syndrome)、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、脊髓瘤、胃癌、T細胞淋巴瘤、類畸胎瘤、睪丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、尿道癌、子宮癌、陰道癌、外陰癌及威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)。

可使用本文所提供之ABP來治療任何適宜病毒。說明性適宜病毒包括例如腺相關病毒、愛知病毒(Aichi virus)、澳洲蝙蝠麗莎病毒(Australian bat lyssavirus)、BK多瘤病毒、版納病毒(Banna virus)、巴馬森林病毒(Barmah forest virus)、本揚維拉病毒(Bunyamwera virus)、拉克羅斯本揚病毒(Bunyavirus La Crosse)、雪鞋野兔本揚病毒(Bunyavirus snowshoe hare)、獼猴皰疹病毒(Cercopithecine herpesvirus)、章地埔拉病毒(Chandipura virus)、屈公病病毒(Chikungunya virus)、寇沙病毒A(Cosavirus A)、牛痘病毒、柯薩奇病毒(Coxsackievirus)、克裡米亞-剛果出血熱病毒(Crimean-Congo hemorrhagic fever virus)、登革熱病毒

(Dengue virus)、多裡病毒(Dhori virus)、杜比病毒(Dugbe virus)、杜文海病毒(Duvenhage virus)、東方馬腦炎病毒(eastern equine encephalitis virus)、伊波拉病毒(ebolavirus)、埃可病毒(echovirus)、腦心肌炎病毒、艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)、歐洲蝙蝠麗莎病毒(European bat lyssavirus)、C型GB病毒/G型肝炎病毒、漢江病毒(Hantaan virus)、亨德拉病毒(Hendra virus)、A型肝炎病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、E型肝炎病毒、δ型肝炎病毒、馬痘病毒、人類腺病毒、人類星狀病毒、人類冠狀病毒、人類巨細胞病毒、人類腸病毒、人類皰疹病毒1、人類皰疹病毒2、人類皰疹病毒6、人類皰疹病毒7、人類皰疹病毒8、人類免疫缺失病毒、人類乳頭瘤病毒1、人類乳頭瘤病毒2、人類乳頭瘤病毒、人類副流行性感冒病毒、人類小病毒B19、人類呼吸道融合病毒、人類鼻病毒、人類SARS冠狀病毒、人類泡沫反轉錄病毒、人類嗜T淋巴球病毒、人類曲狀病毒、A型流行性感冒病毒、B型流行性感冒病毒、C型流行性感冒病毒、伊斯法罕病毒(Isfahan virus)、JC多瘤病毒、日本腦炎病毒、呼寧砂粒樣病毒(Junin arenavirus)、KI多瘤病毒、庫京病毒(Kunjin virus)、拉各斯蝙蝠病毒(Lagos bat virus)、維多利亞湖馬爾堡病毒(Lake Victoria marburgvirus)、蘭加特病毒(Langat virus)、拉薩病毒(Lassa virus)、洛茲達雷病毒(Lordsdale virus)、跳躍病病毒(Louping ill virus)、淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒、馬秋波病毒(Machupo virus)、馬亞羅病毒(Mayaro virus)、MERS冠狀病毒、麻疹病毒、門果腦心肌炎病毒(Mengo encephalomyocarditis virus)、默克細胞多瘤病毒、莫科拉病毒(Mokola virus)、傳染性軟疣病毒、猴痘病毒、腮腺炎病毒、墨累穀腦炎病毒(Murray valley encephalitis virus)、紐約病毒(New York virus)、立百病

毒(Nipah virus)、諾沃克病毒(Norwalk virus)、奧絨絨病毒(O'nyong-nyong virus)、羊口瘡病毒(Orf virus)、奧羅波克病毒(Oropouche virus)、皮欽德病毒(Pichinde virus)、脊髓灰白質炎病毒、龐塔托魯靜脈病毒(Punta toro phlebovirus)、普馬拉病毒(Puumala virus)、狂犬病病毒、裂谷熱病毒(Rift Valley fever virus)、羅薩病毒A (Rosavirus A)、羅氏河病毒(Ross River virus)、輪狀病毒A、輪狀病毒B、輪狀病毒C、德國麻疹病毒(rubella virus)、鷺山病毒(Sagiyama virus)、薩力病毒A (salivirus A)、沙蠅熱西西裡島病毒(sandfly fever Sicilian virus)、沙波病毒(Sapporo virus)、塞姆利基森林病毒(Semliki Forest virus)、漢城病毒(Seoul virus)、猴泡沫病毒(simian foamy virus)、猿猴病毒5、辛得比斯病毒(Sindbis virus)、南安普頓病毒(Southampton virus)、聖路易腦炎病毒(St. Louis encephalitis virus)、蜱傳播布氏病毒(tick-borne powassan virus)、細環病毒(torque teno virus)、托斯卡納病毒(Toscana virus)、烏庫尼米病毒(Uukuniemi virus)、牛痘病毒、水痘帶狀皰疹病毒、痘瘡病毒、委內瑞拉馬腦炎病毒(Venezuelan equine encephalitis virus)、水皰性口炎病毒、西方馬腦炎病毒(western equine encephalitis virus)、WU多瘤病毒、西尼羅病毒(West Nile virus)、亞巴猴腫瘤病毒(Yaba monkey tumor virus)、亞巴樣病病毒、黃熱病毒及茲卡病毒(Zika virus)。

在一些實施例中，本文提供拮抗有需要之個體之靶細胞之TIGIT的方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。在一些態樣中，本文所提供之ABP對TIGIT之拮抗作用可增加靶細胞對IL-2、LT-α、IL-6、TNF、GM-CSF、IFNγ或其組合之分泌。

在一些實施例中，本文提供增加有需要之個體之效應T細胞之增殖、

存活及/或功能的方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。在一些態樣中，效應T細胞係CD4+效應T細胞。在一些態樣中，效應T細胞係CD8+效應T細胞。

在一些實施例中，本文提供消除有需要之個體之調控T細胞對效應T細胞之阻抑的方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。在一些態樣中，調控T細胞係CD4+CD25+Foxp3+調控T細胞。在一些態樣中，調控T細胞係CD8+CD25+調控T細胞。

在一些實施例中，本文提供增加有需要之個體之自然殺手(NK)或自然殺手T (NKT)細胞之活性的方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供增強有需要之個體之免疫反應之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供延遲有需要之個體之腫瘤發作之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供預防有需要之個體之腫瘤發作之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供延遲有需要之個體之癌症發作之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供預防有需要之個體之癌症發作之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供減小有需要之個體之腫瘤大小之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供減少有需要之個體之轉移數之方法，其

係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供延遲有需要之個體之病毒感染發作之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供預防有需要之個體之病毒感染發作之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供降低有需要之個體之病毒效價之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供消除有需要之個體之病毒之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供延長有需要之個體之總存活時段、中值存活時間或無進展存活期之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。

在一些實施例中，本文提供治療已變得對標準護理治療劑具有抗性之個體之方法，其係藉由向個體投與有效量之本文所提供之ABP來實施。在一些實施例中，個體已變得對其具有抗性之標準護理治療劑係PD-1抑制劑。在其他實施例中，個體已變得對其具有抗性之標準護理治療劑係PD-L1抑制劑。在其他實施例中，個體已變得對其具有抗性之標準護理治療劑係CTLA-4抑制劑。

8. 組合療法

在一些實施例中，本文所提供之ABP係與至少一種其他治療劑一起投與。任何適宜其他治療劑可與本文所提供之ABP一起投與。在一些態樣中，其他治療劑選自輻射、細胞毒性劑、化學治療劑、細胞生長抑制劑、抗激素劑、EGFR抑制劑、免疫刺激劑、抗血管生成劑及其組合。

在一些實施例中，其他治療劑包含免疫刺激劑。

在一些實施例中，免疫刺激劑係阻斷免疫細胞之抑制受體或其配體之信號傳導的藥劑。在一些態樣中，抑制受體或配體選自CTLA-4、PD-1、PD-L1、LAG-3、Tim3、TIGIT、神經突蛋白、BTLA、KIR及其組合。在一些態樣中，藥劑選自抗PD-1抗體(例如，派姆單抗或尼沃魯單抗)及抗PD-L1抗體(例如，阿替珠單抗)、抗CTLA-4抗體(例如，伊匹單抗(ipilimumab))及其組合。在一些態樣中，藥劑係派姆單抗。在一些態樣中，藥劑係尼沃魯單抗。在一些態樣中，藥劑係阿替珠單抗。

在一些實施例中，其他治療劑係抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑。在一些態樣中，抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的其他治療劑選自抗體、肽模擬物及小分子。在一些態樣中，抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的其他治療劑選自派姆單抗、尼沃魯單抗、阿替珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、BMS-936559、磺胺間甲氧嘧啶1及磺胺甲噻二唑2。在一些實施例中，抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的其他治療劑係業內已知具有該活性之任何治療劑，例如如Weinmann等人，*Chem Med Chem*, 2016, 14:1576 (DOI: 10.1002/cmdc.201500566)中所述，其係全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑與本文所提供之ABP調配於同一醫藥組合物中。在一些實施例中，抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑與本文所提供之ABP調配於不同醫藥組合物中。在一些實施例中，抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑係在投與本文所提供之ABP之前投與。在一些實施例中，抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑係在投與本文所提供之ABP之後投與。在一些實施例中，抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑係與本文

所提供之ABP同時投與，但該藥劑與ABP係以單獨醫藥組合物投與。

在一些實施例中，免疫刺激劑係免疫細胞之共刺激受體之激動劑。在一些態樣中，共刺激受體選自OX40、ICOS、CD27、CD28、4-1BB或CD40。在一些實施例中，激動劑係抗體。

在一些實施例中，免疫刺激劑係細胞介素。在一些態樣中，細胞介素選自IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及其組合。

在一些實施例中，免疫刺激劑係溶瘤病毒。在一些態樣中，溶瘤病毒選自單純皰疹病毒、水皰性口炎病毒、腺病毒、新城雞瘟病毒、牛痘病毒及馬拉巴病毒。

在一些實施例中，免疫刺激劑係具有嵌合抗原受體之T細胞(CAR-T細胞)。在一些實施例中，免疫刺激劑係雙特異性或多特異性T細胞定向抗體。在一些實施例中，免疫刺激劑係抗TGF-β抗體。在一些實施例中，免疫刺激劑係TGF-β陷阱。

在一些實施例中，其他治療劑係針對腫瘤抗原之疫苗。疫苗可靶向任何適宜抗原，條件係該抗原存在於藉由本文所提供之方法治療之腫瘤中。在一些態樣中，腫瘤抗原係與其在正常組織中之表現量相比過表現之腫瘤抗原。在一些態樣中，腫瘤抗原選自睪丸癌抗原、分化抗原、NY-ESO-1、MAGE-A1、MART及其組合。

其他治療劑之其他實例包括紫杉烷(taxane) (例如，太平洋紫杉醇(paclitaxel)或多西他賽(docetaxel))；鉑藥劑(例如，卡鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)及/或順鉑)；拓撲異構酶抑制劑(例如，伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、依託泊苷(etoposide)及/或米托蒽醌(mitoxantrone))；醛葉酸(例如，甲醯四氫葉酸)；或核苷代謝抑制劑(例

如，氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)及/或吉西他濱(gemcitabine))。在一些實施例中，其他治療劑係醛葉酸、5-氟尿嘧啶及/或奧沙利鉑。在一些實施例中，其他治療劑係5-氟尿嘧啶及伊立替康。在一些實施例中，其他治療劑係紫杉烷及鉑藥劑。在一些實施例中，其他治療劑係太平洋紫杉醇及卡鉑。在一些實施例中，其他醫藥藥劑係培美曲塞(pemetrexate)。在一些實施例中，其他治療劑係靶向治療劑，例如EGFR、RAF或MEK靶向劑。

其他治療劑可藉由任何適宜方式來投與。在一些實施例中，本文所提供之ABP與其他治療劑包括於同一醫藥組合物中。在一些實施例中，本文所提供之ABP與其他治療劑包括於不同醫藥組合物中。

在本文所提供之ABP與其他治療劑包括於不同醫藥組合物中之實施例中，ABP之投與可在其他治療劑投與之前、同時及/或之後進行。在一些態樣中，本文所提供之ABP及其他治療劑之投與係在彼此之約一個月內進行。在一些態樣中，本文所提供之ABP及其他治療劑之投與係在彼此之約一週內進行。在一些態樣中，本文所提供之ABP及其他治療劑之投與係在彼此之約一天內進行。在一些態樣中，本文所提供之ABP及其他治療劑之投與係在彼此之約12小時內進行。在一些態樣中，本文所提供之ABP及其他治療劑之投與係在彼此之約1小時內進行。

9. 診斷方法

本文亦提供檢測個體細胞上之TIGIT之存在之方法。該等方法可用於例如預測及評估對本文所提供之ABP治療之反應性。

在一些實施例中，自個體獲得血液樣品且測定表現TIGIT之細胞部分。在一些態樣中，測定由該等細胞表現之TIGIT之相對量。表現TIGIT

之細胞部分及由該等細胞表現之TIGIT之相對量可藉由任何適宜方法來測定。在一些實施例中，使用流式細胞術來進行該等量測。在一些實施例中，使用螢光輔助細胞分選(FACS)來進行該量測。關於評估末梢血中TIGIT之表現之方法參見Li等人，*J. Autoimmunity*, 2003, 21:83-92。

10. 套組

本文亦提供包含本文所提供ABP之套組。該等套組可用於治療、預防及/或診斷疾病或病症，如本文所述。

在一些實施例中，該套組包含容器及處於該容器上或與該容器締合之標記或包裝插頁。適宜容器包括例如瓶子、小瓶、注射器及IV溶液袋。容器可自諸如玻璃或塑膠等各種材料形成。容器裝有自身或與另一組合物組合時可有效地治療、預防及/或診斷疾病或病症之組合物。容器可具有無菌輸液埠。舉例而言，若容器係靜脈內溶液袋或小瓶，則其可具有可由針刺穿之埠。組合物中之至少一種活性劑係本文所提供之ABP。標記或包裝插頁指示該組合物用於治療所選病況。

在一些實施例中，該套組包含(a) 其中含有第一組合物之第一容器，其中該第一組合物包含本文所提供之ABP；及(b) 其中含有第二組合物之第二容器，其中該第二組合物包含另一治療劑。本發明此實施例中之套組可進一步包含指示組合物可用於治療具體病況之包裝插頁。

或者或另外，該套組可進一步包含包含醫藥上可接受之賦形劑之第二(或第三)容器。在一些態樣中，賦形劑係緩衝液。該套組可進一步包括自商業及使用者角度來看期望之其他材料，包括過濾器、針及注射器。

11. 其他說明性實施例

下文所提供之實施例具有非限制性且係以說明除本發明通篇中所述

之實施例及態樣外之本發明某些實施例及態樣之方式來提供。

實施例1：抗原結合蛋白，其特異性結合至人類TIGIT (hTIGIT)且能夠實現以下中之至少一者：a) 抑制hTIGIT與CD155及CD112之結合；b) 增加T效應細胞功能；c) 增加自然殺手(NK)細胞功能；d) 減少組織中或循環中調控T細胞之數量；e) 阻抑調控T細胞或調控T細胞活性；f) 抑制TIGIT與CD226之締合；且不與結合素-4 (亦稱為類脊髓灰白質炎病毒受體4，PVRL4)特異性結合。

實施例2：如實施例1之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白具有以下特徵中之一或多者：a) 係單株抗體；b) 係人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體；c) 係雙特異性抗體、多特異性抗體、雙價抗體或多價抗體；d) 具有IgG1、IgG2、IgG3、IgG4類型、或具有S228P取代之IgG4同型；e) 係抗原結合抗體片段；f) 係Fab片段、Fab'片段、F(ab')2片段或Fv片段；g) 係單鏈抗體、單一結構域抗體或奈米抗體。

實施例3：醫藥組合物，其包含有效量之結合至hTIGIT且具有以下功能之抗體：(a) 增加細胞介導之免疫性；(b) 增加T細胞活性；(c) 增加細胞溶解T細胞(CTL)活性；(d) 增加自然殺手(NK)細胞活性；(e) 係TIGIT介導之信號傳導之拮抗劑；(f) 抑制TIGIT信號傳導；(g) 抑制或阻斷PVR與TIGIT之間之相互作用；(h) 抑制或阻斷TIGIT與CD155配體及/或CD112之間之相互作用；但不抑制PVR與CD226之間之相互作用。

實施例4：醫藥組合物，其包含如實施例1或實施例2之抗原結合蛋白。

實施例5：如實施例4之醫藥組合物，其進一步包含有效量之抗PD-1抗體。

實施例6：如實施例1之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白具有以下特徵中之一或多者：a) 以小於約20 nM之K_D結合至人類TIGIT多肽或其變體，或如本文以其他方式所提供；或b) 以小於約200 nM之K_D結合至食蟹猴(cynomolgus monkey) (亦稱「食蟹猴(cynomolgus或cyno)」) TIGIT多肽或其變體，或如本文以其他方式所提供；c) 以小於約200 nM之K_D結合至鼠類TIGIT多肽或其變體，或如本文以其他方式所提供；或d) a)、b)及c)中至少2者之組合。

實施例7：抗原結合蛋白，其與參考抗原結合蛋白競爭或能夠競爭結合至人類TIGIT，其中該參考抗原結合蛋白係如實施例1之抗原結合蛋白。

實施例8：如實施例7之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白及參考抗體交叉競爭或能夠交叉競爭結合至人類TIGIT。

實施例9：如實施例1之抗原結合蛋白，其包含包括人類重鏈恆定區或片段之重鏈恆定區或其變體，其中該恆定區變體包含至多20個保守修飾之胺基酸取代。

實施例10：如實施例1之抗原結合蛋白，其與CD155蛋白及/或CD112蛋白競爭或能夠競爭結合至人類TIGIT。

實施例11：如實施例1之抗原結合蛋白，其能夠以T細胞特異性方式拮抗TIGIT信號傳導。

實施例12：能夠結合至人類TIGIT (hTIGIT)之經分離抗體分子，其包含重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 48-62之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO:36-47之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO:29-35之VHCDR3胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO:70-72之

VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO:67-69之VLCDR2個胺基酸序列及SEQ ID NO:63-66之VLCDR3胺基酸序列。

實施例13：經分離核酸，其編碼如實施例1之抗原結合蛋白。

實施例14：表現載體，其包含如實施例13之核酸。

實施例15：原核或真核宿主細胞，其包含如實施例14之載體。

實施例16：產生重組蛋白之方法，其包含以下步驟：在原核或真核宿主細胞中表現如實施例13之核酸，及自該細胞或細胞培養上清液回收該蛋白質。

實施例17：治療患有癌症或發炎性疾病之個體之方法，包含向個體投與包含有效量之如實施例1之抗原結合蛋白之醫藥組合物的步驟。

實施例18：如實施例17之方法，其中癌症係實體癌症。

實施例19：如實施例17之方法，其中癌症係血液癌症。

實施例20：調節有需要之人類個體之免疫系統功能之方法，其包含以下步驟：使人類個體之T細胞群與包含有效量之如實施例1之抗原結合蛋白的醫藥組合物在一定條件下接觸，使得調節免疫系統。

實施例21：誘導或增強個體之免疫反應之方法，其包含以下步驟：向個體投與包含如前述實施例中任一者之抗原結合蛋白或雙特異性抗體或複合抗原結合蛋白的醫藥組合物，其中該免疫反應係針對腫瘤抗原來生成。

實施例22：如實施例21之方法，其中該抗原結合蛋白、雙特異性抗體或複合抗原結合蛋白係以足以在個體中達成以下中之一或多者的量來投與：a) 降低調控T細胞對效應T細胞活性之阻抑；b) 減少調控T細胞之量；c) 活化效應T細胞；d) 誘導或增強效應T細胞增殖；e) 抑制腫瘤生

長；及f) 誘導腫瘤消退。

實施例23：如實施例22之方法，其中該方法進一步包含以下中之一或多者：a) 投與化學療法；b) 投與輻射療法；或c) 投與一或多種其他治療劑。

實施例24：如實施例23之方法，其中其他治療劑包含免疫刺激劑。

實施例25：如實施例24之方法，其中免疫刺激劑包含針對免疫細胞之抑制受體之拮抗劑。

實施例26：如實施例25之方法，其中抑制受體係CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、Tim3、神經突蛋白、BTLA、CECAM-1、CECAM-5、VISTA、LAIR1、CD160、2B4、TGF-R或KIR。

實施例27：如實施例24之方法，其中免疫刺激劑包含免疫細胞之共刺激受體之激動劑。

實施例28：如實施例27之方法，其中共刺激受體係OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD28、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配體。

實施例29：如實施例24之方法，其中免疫刺激劑包含細胞介素。

實施例30：如實施例29之方法，其中細胞介素係IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15或IL-21。

實施例31：如實施例24之方法，其中免疫刺激劑包含溶瘤病毒。

實施例32：如實施例31之方法，其中溶瘤病毒係單純皰疹病毒、水皰性口炎病毒、腺病毒、新城雞瘟病毒、牛痘病毒或馬拉巴病毒。

實施例33：如實施例24之方法，其中免疫刺激劑包含經嵌合抗原改造之T細胞。

實施例34：如實施例24之方法，其中免疫刺激劑包含雙特異性或多特異性T細胞定向抗體。

實施例35：如實施例23之方法，其中其他治療劑包含抗TGF-β抗體或TGFβ受體陷阱。

實施例36：如實施例20-35中任一者之方法，其中投與醫藥組合物可誘導或增強T效應細胞之增殖、或T細胞中I-κB及/或NF-κB之調節、或T細胞中TIGIT活性之調節、或T效應細胞中T細胞受體誘導之信號傳導或其組合。

實施例37：篩選測試化合物之方法，該等化合物包含能夠抑制TIGIT配體與TIGIT之相互作用之如實施例1之抗原結合蛋白，該方法包含以下步驟：使含有TIGIT配體及TIGIT之樣品與化合物接觸；及確定該樣品中TIGIT配體與TIGIT之相互作用相對於未與化合物接觸之樣品中TIGIT配體與TIGIT之相互作用是否減小，藉助與化合物接觸之樣品中TIGIT配體與TIGIT之相互作用減小將化合物鑑別為抑制TIGIT配體與TIGIT之相互作用者。

實施例38：如實施例1之抗原結合蛋白，其能夠抑制TIGIT多肽之ITIM結構域之磷酸化。

實施例1A：特異性結合至TIGIT之經分離抗原結合蛋白(ABP)，其中該抗體：(a) 與選自以下之抗體競爭結合至TIGIT：MAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB7、MAB8、MAB9、MAB10、MAB11、MAB12、MAB13、MAB14、MAB15、MAB16、MAB17、

MAB18、MAB19、MAB20或MAB21，其各自如本發明表5中所提供；(b) 抑制CD155與TIGIT之結合；(c) 抑制CD112與TIGIT之結合；(d) 抑制CD226與TIGIT之締合；(e) 活化效應T細胞或NK細胞；(f) 減少組織中或循環中調控T細胞之數量；(g) 抑制調控T細胞對效應T細胞之阻抑；(h) 不與PVRL1、PVRL2、PVRL3或PVRL4中之任一者特異性結合；或(i) 能夠實現(a) - (h)之任一組合。

實施例2A：如實施例1A之ABP，其中該ABP包含選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區的CDR-H3，或與選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區之CDR-H3具有至少約80%一致性的CDR-H3。

實施例3A：如實施例2A之ABP，其中CDR-H3係根據Kabat、Chothia或IMGT編號方案來鑑別。

實施例4A：如實施例2A-3A中任一者之ABP，其中CDR-H3選自SEQ ID NO: 29-35。

實施例5A：如實施例1A-4A中任一者之ABP，其中ABP包含選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區的CDR-H2，或與選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區之CDR-H2具有至少約80%一致性的CDR-H2

實施例6A：如實施例5A之ABP，其中CDR-H2係根據Kabat、Chothia或IMGT編號方案來鑑別。

實施例7A：如實施例5A-6A中任一者之ABP，其中CDR-H2選自SEQ ID NO: 36-47。

實施例8A：如實施例1A-7A中任一者之ABP，其中ABP包含選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區的CDR-H1，或與選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區之CDR-H1具有至少約80%一致性的CDR-H1

實施例9A：如實施例8A之ABP，其中CDR-H1係根據Kabat、Chothia、Kabat加Chothia或IMGT編號方案來鑑別。

實施例10A：如實施例8A-9A中任一者之ABP，其中CDR-H1選自SEQ ID NO: 48-54及58-62。

實施例11A：如實施例1A-10A中任一者之ABP，其中ABP包含選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區的CDR-L3，或與選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區之CDR-L3具有至少約80%一致性的CDR-L3。

實施例12A：如實施例11A之ABP，其中CDR-L3係根據Kabat、Chothia或IMGT編號方案來鑑別。

實施例13A：如實施例11A-12A中任一者之ABP，其中CDR-L3選自SEQ ID NO: 63-66。

實施例14A：如實施例1A-13A中任一者之ABP，其中ABP包含選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區的CDR-L2，或與選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區之CDR-L2具有至少約80%一致性的CDR-L2。

實施例15A：如實施例14A之ABP，其中CDR-L2係根據Kabat、Chothia或IMGT編號方案來鑑別。

實施例16A：如實施例14A-15A中任一者之ABP，其中CDR-L2選自SEQ ID NO: 67-69。

實施例17A：如實施例1A-16A中任一者之ABP，其中ABP包含選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區的CDR-L1、或與選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區之CDR-L1具有至少約80%一致性的CDR-L1。

實施例18A：如實施例17A之ABP，其中CDR-L1係根據Kabat、Chothia或IMGT編號方案來鑑別。

實施例19A：如實施例17A-18A中任一者之ABP，其中CDR-L1選自SEQ ID NO: 70-72。

實施例20A：如實施例1A-19A中任一者之ABP，其中ABP包含選自SEQ ID NO: 4-24之V_H區。

實施例21A：如實施例1A-20A中任一者之ABP，其中ABP包含選自SEQ ID NO: 25-28之V_L區。

實施例22A：如實施例1A-21A中任一者之ABP，其中TIGIT選自hTIGIT (SEQ ID NO: 1)、cTIGIT (SEQ ID NO: 2)及mTIGIT (SEQ ID NO: 3或138)。

實施例23A：如實施例1A-22A中任一者之ABP，其中ABP包含抗體。

實施例24A：如實施例23A之ABP，其中抗體包含如針對選自以下之抗體所提供之配對V_H及V_L：MAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB7、MAB8、MAB9、MAB10、MAB11、MAB12、MAB13、MAB14、MAB15、MAB16、MAB17、MAB18、MAB19、MAB20或MAB21，該等抗體各自如本發明表5中所提供。

實施例25A：如實施例24A之ABP，其中ABP係選自以下之抗體：MAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB7、MAB8、MAB9、MAB10、MAB11、MAB12、MAB13、MAB14、MAB15、MAB16、MAB17、MAB18、MAB19、MAB20或MAB21，其各自如本發明表5中所提供。

實施例26A：如實施例23A-25A中任一者之ABP，其中抗體係單株抗體。

實施例27A：如實施例23A-26A中任一者之ABP，其中抗體係嵌合、人類化或人類抗體。

實施例28A：如實施例1A-27A中任一者之ABP，其中ABP具有多特異性。

實施例29A：如實施例1A-28A中任一者之ABP，其中ABP包含抗體片段。

實施例30A：如實施例1A-29A中任一者之ABP，其中ABP包含替代支架。

實施例31A：如實施例1A-30A中任一者之ABP，其中ABP包含免疫球蛋白恆定區。

實施例32A：如實施例1A-31A中任一者之ABP，其中ABP包含選自IgA、IgD、IgE、IgG或IgM之抗體。

實施例33A：如實施例32A之ABP，其中ABP包含選自IgG4、IgG1、IgG2或IgG3之IgG。

實施例34A：如實施例1A-33A中任一者之ABP，其中ABP以小於約20 nM之親和力結合hTIGIT (SEQ ID NO: 1)。

實施例35A：如實施例1A-34A中任一者之ABP，其中ABP以小於約200 nM之親和力結合cTIGIT (SEQ ID NO: 2)。

實施例36A：如實施例1A-35A中任一者之ABP，其中ABP以小於約200 nM之親和力結合mTIGIT (SEQ ID NO: 3或138)。

實施例37A：經分離聚核苷酸，其編碼如實施例1A-36A中任一者之ABP、其V_H或V_L或其抗原結合部分。

實施例38A：載體，其包含如實施例37A之聚核苷酸。

實施例39A：宿主細胞，其包含如實施例38A之載體。

實施例40A：產生如實施例1A-36A中任一者之ABP之方法，其包含在如實施例39A之宿主細胞中表現ABP及分離所表現之ABP。

實施例41A：醫藥組合物，其包含如實施例1A-36A中任一者之ABP。

實施例42A：如實施例41A之醫藥組合物，其中該醫藥組合物中ABP之量足以在個體中(a) 增加效應T細胞活性；(b) 增加細胞溶解T細胞活性；(c) 增加NK細胞活性；(d) 抑制TIGIT介導之信號傳導；(e) 抑制或阻斷CD155及或CD112與TIGIT之結合；或(f) (a)-(e)之任一組合。

實施例43A：如實施例41A-42A中任一者之醫藥組合物，其進一步包含拮抗PD-1之抗體。

實施例44A：治療或預防有需要之個體之疾病或病況之方法，其包含向個體投與有效量之如實施例1A-36A中任一者之ABP或如實施例41A-43A中任一者之醫藥組合物。

實施例45A：如實施例44A之方法，其中疾病或病況係癌症或病毒感染。

實施例46A：調節有需要之個體之免疫反應之方法，其包含向個體投與有效量之如實施例1A-36A中任一者之ABP或如實施例41A-43A中任一者之醫藥組合物。

實施例47A：如實施例44A-46A中任一者之方法，其進一步包含向個體投與一或多種其他治療劑。

實施例48A：如實施例47A之方法，其中其他治療劑選自PD-1拮抗劑抗體、化學療法、免疫刺激劑及輻射。

實施例49A：如實施例47A之方法，其中其他治療劑係阻斷免疫細胞之抑制受體或其配體之信號傳導之免疫刺激劑。

實施例50A：如實施例49A之方法，其中抑制受體或其配體選自CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、Tim3、神經突蛋白、BTLA、CECAM-1、CECAM-5、VISTA、LAIR1、CD160、2B4、TGF-R、KIR及其組合。

實施例51A：如實施例48A之方法，其中其他治療劑係為免疫細胞之刺激受體之激動劑的免疫刺激劑。

實施例52A：如實施例51A之方法，其中免疫細胞之刺激受體選自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD28、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、CD83配體及其組合。

實施例53A：如實施例48A之方法，其中其他治療劑係為細胞介素之免疫刺激劑。

實施例54A：如實施例53A之方法，其中細胞介素選自IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及其組合。

實施例55A：如實施例48A之方法，其中其他治療劑係為溶瘤病毒之免疫刺激劑。

實施例56A：如實施例55A之方法，其中溶瘤病毒選自單純皰疹病毒、水皰性口炎病毒、腺病毒、新城雞瘟病毒、牛痘病毒、馬拉巴病毒及其組合。

實施例57A：如實施例48A之方法，其中免疫刺激劑包含表現嵌合抗

原受體之T細胞。

實施例58A：如實施例48A之方法，其中免疫刺激劑包含雙特異性或多特異性T細胞定向抗體。

實施例59A：如實施例48A之方法，其中免疫刺激劑包含抗TGF-β抗體、TGF-β陷阱或其組合。

實施例60A：如實施例48A之方法，其中免疫刺激劑包含針對癌症相關抗原之疫苗。

實施例61A：篩選能夠抑制TIGIT配體與TIGIT之相互作用之ABP的方法，其包含(a) 使包含TIGIT配體及TIGIT之樣品與如實施例1A-36A中任一者之ABP接觸，及(b) 確定與在ABP不存在下TIGIT配體與TIGIT之結合相比，在ABP存在下TIGIT配體與TIGIT之結合是否減少。

實例

以下係本發明方法及組合物之實例。應理解，鑒於上文所提供之一般描述可實踐各種其他實施例。

實例1：TIGIT抗原結合蛋白之選擇

TIGIT ABP選自以IgG格式在酵母細胞表面上表現及展示之人類抗體之合成文庫，如通常例如WO2009036379；WO2010105256；WO2012009568；及Xu等人，*Protein Eng. Des. Sel.*, 2013, 26:663-670(其各自係全文以引用方式併入本文中)中所述，且更特定而言如下文所提供。自重組文庫分離之ABP之序列及特徵提供於表5中。

使各自約10^9多樣性之8個原初人類合成酵母文庫繁殖，如WO2009036379；WO2010105256；WO2012009568；及Xu等人，*Protein Eng. Des. Sel.*, 2013, 26:663-670中所述；該等文獻各自係全文以

引用方式併入本文中。對於前兩輪選擇，利用Miltenyi MACS®系統實施磁珠分選技術，如Siegel等人，*J. Immunol. Meth.*, 2004, 286:141-153中所述。簡言之，將酵母細胞(約10^{10}個細胞/文庫)與生物素化TIGIT-Fc抗原於FACS洗滌緩衝液(磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)/0.1%牛血清白蛋白(BSA))中一起培育。用50 ml冰冷洗滌緩衝液洗滌一次後，將細胞糰粒重懸浮於40 mL洗滌緩衝液中，且將500 μl鏈黴抗生物素蛋白MicroBeads™ (Miltenyi Biotec)添加至酵母中並在4℃下培育15 min。然後，使酵母沈澱，重懸浮於5 mL洗滌緩衝液中，且裝載至Miltenyi LS管柱上。裝載5 mL後，用3 ml FACS洗滌緩衝液將管柱洗滌3次。然後自磁場移除管柱，且用5 mL生長培養基溶析酵母，且然後使其生長過夜。使用流式細胞術實施以下分選週期。使約1×10^{8}個酵母沈澱，用洗滌緩衝液洗滌三次，且在室溫下在平衡條件下與遞減濃度之生物素化TIGIT-Fc融合抗原(100 nM至1 nM)一起培育。然後將酵母洗滌兩次，且在4℃下用LC-FITC (以1:100稀釋)及SA-633 (以1:500稀釋)或EA-PE (以1:50稀釋)二級試劑染色15 min。用冰冷洗滌緩衝液洗滌兩次後，將細胞糰粒重懸浮於0.4 mL洗滌緩衝液中且轉移至帶濾蓋之分選管中。使用FACS ARIA分選儀(BD Biosciences)實施分選，且分配分選門以相對於背景對照選擇特定結合劑。利用來自CHO細胞之可溶性膜蛋白採用後續選擇週期來減少非特異性結合劑之數量(參見WO2014179363及Xu等人，*Protein Eng. Des. Sel.*, 2013, 26:663-670，其各自係全文以引用方式併入本文中)，且使用TIGIT-Fc抗原鑑別具有經改良之TIGIT親和力之結合劑。在最後一輪分選後，將酵母平鋪且挑選個別菌落進行表徵及純系命名用於親和力成熟。

實例2：親和力成熟

利用三個成熟策略來實施原初純系之最佳化：輕鏈多樣化；CDR-H1及CDR-H2之多樣化；及實施VH誘變。

*輕鏈多樣化：*自原初輸出(上文所述)提取重鏈質體且以1 × 10^6之多樣性轉變至輕鏈文庫中。如上文所述利用一輪MACS分選及兩輪FACS分選實施選擇，對於各別週期使用10 nM或1 nM生物素化TIGIT-Fc抗原。

*CDR-H1及CDR-H2選擇：*將選自輕鏈多樣化程序之純系之CDR-H3重組至CDR-H1及CDR-H2變體之多樣性為1 × 10^8之預製備文庫中，且使用單體HIS-TIGIT抗原來實施選擇。藉由在室溫下在平衡條件下使用遞減濃度之生物素化HIS-TIGIT抗原(100至1 nM)來施加親和壓力。

*$V_H$mut選擇：*經由重鏈之基於易錯PCR之誘變使自CDR-H1及CDR-H2選擇程序獲得之純系經歷額外輪次之親和力成熟。使用HIS-TIGIT作為抗原通常如上文所述、但對於所有選擇週期添加採用FACS分選來實施選擇。

實例3：抗體產生及純化

為產生足量所選抗體進行進一步表徵，使酵母純系生長至飽和，且然後在30℃下在振盪的同時誘導48 h。誘導後，使酵母細胞沈澱且收穫上清液用於純化。使用蛋白質A管柱純化IgG且用乙酸(pH 2.0)溶析。藉由木瓜酶消化生成Fab片段且經KappaSelect® (GE Healthcare LifeSciences)純化。

亦藉由根據製造商之方案(Thermo Fisher)瞬時轉染Expi293細胞、瞬時轉染CHO細胞或穩定表現CHO細胞來產生抗體。藉由蛋白質A層析來純化抗體。

表5. TIGIT ABP之序列及種系(GL).

Ab	VH GL	CDR-H1[1]	CDR-H2[2]	CDR-H3[3]	VH蛋白	VL GL	CDR-L1[4]	CDR-L2[5]	CDR-L3[6]	VL蛋白
MAB1-IgG4	VH4-39	GSITSSSYYWG (SEQ ID NO: 48)	SIYYSGATFYNPSLKS (SEQ ID NO: 36)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 4)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB2-IgG4	VH4-39	GSISSSKYYWG (SEQ ID NO: 49)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 5)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)

MAB3-IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 6)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB4-IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDANYYGGAWAFDP (SEQ ID NO: 30)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)

MAB5-IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSGSTFYNPSLKG (SEQ ID NO: 38)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB6-IgG4	VH4-39	GSIESGSYYWG (SEQ ID NO: 51)	SIYYSGGTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 39)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO: 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 9)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)

MAB7-IgG4	VH4-31	GSIESGVYYWG (SEQ ID NO: 52)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO: 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 10)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB8-IgG4	VH4-39	GSIASGSYYWG (SEQ ID NO: 53)	SIYYSGQTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 41)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO: 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 11)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)

MAB9-IgG4	VH4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO: 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 12)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB10-IgG4	VH4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 13)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)

MAB11-IgG4	VH4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 14)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB12-IgG4	VH4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 15)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)

MAB13-IgG4	VH1-46	YTFGNYYMH (SEQ ID NO: 58)	IINPSLGLTSYAQKFQG (SEQ ID NO: 42)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 16)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB14-IgG4	VH1-46	YTFPAYYMH (SEQ ID NO: 59)	IINPSLGLTSYAQKFQG (SEQ ID NO: 42)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 17)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)

MAB15-IgG4	VH1-46	YTFREYYMH (SEQ ID NO: 60)	IINPSIGLTSYARKFQG (SEQ ID NO: 43)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 18)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB16-IgG4	VH1-46	YTFREYYMH (SEQ ID NO: 60)	IINPSIGLTSYARKFQG (SEQ ID NO: 43)	ARGGRTTWIGALDI (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 19)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)

MAB17-IgG4	VH1-46	YTFPAYYIH (SEQ ID NO: 61)	IINPSLGLTSYARKFQG (SEQ ID NO: 44)	ARGGRTTWIGALDI (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 20)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB18-IgG4	VH1-46	YTFPAYYMH (SEQ ID NO: 59)	IINPSLGLTSYARKFQG (SEQ ID NO: 44)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 21)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)

MAB19-IgG4	VH1-46	YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62)	VINPSMGATSYAQKFQG (SEQ ID NO: 45)	ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 22)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)
MAB20-IgG4	VH1-46	YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62)	IINPSMGATSYAQKFQG (SEQ ID NO: 46)	ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 23)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO; 28)

MAB21-IgG4	VH1-46	YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62)	IINPSMGATSYTQKFRG (SEQ ID NO: 47)	ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 24)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)

[1] 包括如藉由Chothia及Kabat編號系統二者所定義之CDR-H1，包括兩種編號系統之邊界。

[2] 根據Kabat編號系統。

[3] 根據IMGT編號系統。

[4] 根據Kabat及Chothia編號系統。

[5] 根據Kabat及Chothia編號系統。

[6] 根據Kabat、Chothia及IMGT編號系統。

實例4：抗體表徵

*ForteBio K_D量測：*使用生物膜干涉技術(BLI)與FORTEBIO®來量測抗體與重組單體人類TIGIT、小鼠TIGIT (SEQ ID NO: 3)、食蟹猴TIGIT之定量結合。所選抗體之親和力量測通常係如Estep等人，*Mabs*, 2013, 5:270-278中所述來實施，該文獻係全文以引用方式併入本文中。FORTEBIO親和力量測係藉由將IgG在線裝載至AHQ感測器上來實施。將感測器在分析緩衝液中離線平衡30 min，且然後在線監測60秒來建立基線。使裝載有IgG之感測器於單一濃度之抗原(100 nM)中暴露3分鐘。此後，將其轉移至分析緩衝液達3分鐘用於解離速率量測。使用1:1結合模型來分析動力學。結合單一濃度之人類TIGIT、食蟹猴TIGIT及小鼠TIGIT (SEQ ID NO: 3)之抗體之K_D量測的匯總顯示於下表6中。

*MSD-SET K_D量測：*所選抗體與單體重組人類及食蟹猴TIGIT結合之溶液平衡親和力量測通常係如先前所述來實施。參見Estep等人，參見上文，其係全文以引用方式併入本文中。簡言之，在PBS + 0.1%無IgG BSA (PBSF)中實施溶液平衡滴定(SET)，其中抗原(TIGIT單體)保持恆定在10-100 pM且與Fab或mAb之自10 pM-10 nM開始之3至5倍連續稀釋物一起培育。將抗體(20 nM於PBS中)塗覆至標準結合MSD-ECL板上在4℃下過夜或在室溫下保持30 min。然後在700 rpm下振盪的同時藉由BSA將板封阻30 min，然後用洗滌緩衝液(PBSF + 0.05% Tween 20)洗滌三次。施加SET樣品且在700 rpm下振盪的同時在板上培育150s，然後洗滌一次。用PBSF中之250 ng/mL經sulfotag標記之鏈黴抗生物素蛋白藉由在板上培育3 min來檢測板上所捕獲之抗原。用洗滌緩衝液將板洗滌三次，且然後在MSD Sector Imager 2400儀器上使用含有表面活性劑之1×讀取緩

衝液T來讀取。在Prism中將游離抗原%繪製為滴定抗體之函數且擬合至二次方程以提取K_D。為改良通量，在整個MSD-SET實驗中(包括SET樣品製備)使用液體處置機器人。

表6：人類TIGIT、食蟹猴TIGIT及小鼠TIGIT (SEQ ID NO: 3)之K_D量測

抗體	ForteBio K_D (M)人類TIGIT His	ForteBio K_D (M)食蟹猴TIGIT His	ForteBio K_D (M)小鼠TIGIT His	MSD-SET K_D (M)人類TIGIT His	MSD-SET K_D (M)食蟹猴TIGIT His
MAB1	5.24E-10	2.64E-09	N.B.	5.40E-11	3.20E-10
MAB2	4.57E-10	1.57E-09	N.B.	2.50E-11	2.30E-10
MAB3	3.32E-10	8.02E-10	N.B.	8.10E-12	3.50E-11
MAB4	2.46E-10	3.69E-10	N.B.	5.00E-12	1.50E-11
MAB5	1.96E-10	8.98E-10	N.B.	4.90E-12	4.60E-11
MAB6	3.11E-09	1.75E-08	N.B.	N.D	N.D
MAB7	2.54E-09	P.F.	N.B.	N.D	N.D
MAB8	3.13E-09	2.58E-08	N.B.	N.D	N.D
MAB9	2.83E-09	9.35E-09	N.B.	N.D	N.D
MAB10	1.71E-09	6.55E-09	P.F.	1.10E-10	N.D
MAB11	2.47E-09	8.14E-09	N.B.	1.50E-10	N.D
MAB12	2.35E-09	6.57E-09	P.F.	5.60E-11	N.D
MAB13	1.44E-09	N.B.	N.B.	4.00E-10	N.D
MAB14	1.23E-09	N.B.	N.B.	3.80E-10	N.D
MAB15	5.26E-10	7.94E-08	N.B.	2.10E-10	N.D
MAB16	3.78E-10	7.04E-08	N.B.	7.00E-11	N.D
MAB17	4.29E-10	1.10E-07	N.B.	4.10E-11	N.D
MAB18	4.48E-10	7.20E-08	N.B.	N.D	N.D
MAB19	P.F.	N.B.	N.B.	N.D	N.D
MAB20	P.F.	N.B.	N.B.	3.00E-11	N.D
MAB21	P.F.	N.B.	N.B.	8.00E-11	N.D

N.B.：非結合劑或弱結合劑

P.F.：較差擬合(基於1:1擬合模型具有無法報導K_D之良好結合反應)

N.D.：未實施MSD親和力量測

實例5：TIGIT配體之阻斷之評估

藉由使用細胞表面TIGIT結合分析來實施定量配體阻斷研究。藉由流式細胞術來量測經螢光標記之PVR-Fc或PVRL2-Fc與表現人類TIGIT之Jurkat細胞之結合。將每一測試抗體之稀釋系列與TIGIT Jurkat細胞一起培育以量測每一抗體阻斷PVR-Fc或PVRL2-Fc結合之能力且測定表7中所顯示之IC_{50}值。

表7：抗體組之配體阻斷IC_{50}值

抗體	PVR IC_{50} (nM)	PVRL2 IC_{50} (nM)
MAB1-IgG4	2.2	1.4
MAB2-IgG4	2.3	1.3
MAB3-IgG4	1.6	1.2
MAB4-IgG4	1.9	1.6
MAB5-IgG4	1.7	1.4
MAB6-IgG4	3.2	1.4
MAB7-IgG4	2.6	2
MAB8-IgG4	2.9	1.2
MAB9-IgG4	1.9	1.1
MAB10-IgG4	3.3	1
MAB11-IgG4	2	1.2
MAB12-IgG4	1.7	1.2
MAB13-IgG4	2.1	1.8
MAB14-IgG4	2.6	1.6
MAB15-IgG4	2.2	1.1
MAB16-IgG4	2.1	1.3

抗體	PVR IC_{50} (nM)	PVRL2 IC_{50} (nM)
MAB17-IgG4	2.6	1.9
MAB18-IgG4	1.8	1.9
MAB19-IgG4	6.4	2
MAB20-IgG4	2.3	1.9
MAB21-IgG4	1	0.8

實例6：量測抗體與TIGIT之親和力及交叉反應性之其他TIGIT結合分析

使用多個濃度之抗原來量測抗體與人類TIGIT結合之親和力以更精確地量測結合動力學。另外，使用生物膜干涉技術(BLI)及流式細胞術來量測MAB10與人類TIGIT、小鼠TIGIT(SEQ ID NO: 3)、食蟹猴TIGIT之定量結合。圖1A顯示來自不同物種之TIGIT之比對。整個TIGIT蛋白之一致性%匯總於下表8中。

表8：不同物種之TIGIT蛋白之間的一致性%.

	人類	食蟹猴	小鼠
人類	100	89.17	68.38
食蟹猴	89.17	100	66.67
小鼠	68.38	66.67	100

抗體與人類TIGIT、食蟹猴TIGIT及小鼠TIGIT結合之動力學量測

使用Octet® QKe儀器(ForteBio)以與上文實例4中所闡述類似之方法、但使用多個濃度之抗原來量測抗體與人類TIGIT-His結合之結合親和力及動力學。另外，量測MAB10與食蟹猴TIGIT-His及小鼠TIGIT-His (SEQ ID NO: 3)之結合。使用在單體TIGIT蛋白締合/解離後在感測器上捕獲抗TIGIT抗體之策略以避免分析中之親合力效應。在29℃下使用1×動力學緩衝液(ForteBio)作為分析緩衝液來實施BLI分析。首先將抗人類IgG Fc捕獲(AHC)生物感測器(ForteBio)於分析緩衝液中預浸漬5分鐘以上。

在感測器上捕獲抗TIGIT抗體(5 μg/mL)達300秒。然後將感測器浸於分析緩衝液中達120秒以建立基線，然後量測與每一TIGIT蛋白之結合。然後端視實驗，將感測器浸至不同濃度之人類TIGIT-His (12.4 nM至0.8 nM或6.2 nM至0.8 nM，2倍稀釋物於分析緩衝液中)、食蟹猴TIGIT-His (24.6 nM至1.5 nM或12.3 nM至1.5 nM，2倍稀釋物於分析緩衝液中，僅用於MAB10)或小鼠TIGIT-His (303 nM至4.7 nM，2倍稀釋物於分析緩衝液中，僅用於MAB10)中達300秒或600秒，以量測締合。藉由將感測器浸至分析緩衝液中達600秒、1200秒或1800秒來量測TIGIT之解離，此端視實驗(600秒僅用於小鼠TIGIT-His)而定。在所有步驟之攪動為1000 rpm。

利用Octet®數據分析軟體8.2.0.7版使用減去參考、基於解離之步驟間校正、1:1結合模型及全擬合(與感測器不相關R_{max})來生成動力學參數。將整個實驗之締合速率常數(k_a)、解離速率常數(k_d)及平衡常數(K_D)值個別地平均化，且抗體與人類TIGIT之結合數據之匯總顯示於表9中。MAB10與單體人類TIGIT、食蟹猴TIGIT及小鼠TIGIT (SEQ ID NO: 3)之結合之匯總顯示於表10中。

表9：TIGIT抗體結合人類TIGIT之多濃度動力學

抗體	k_a之平均值(1/Ms)	k_d之平均值(1/s)	K_D之平均值(M)	n
MAB2	3.2E+05	2.3E-04	7.1E-10	2
MAB4	7.0E+05	6.3E-05	8.1E-11	3
MAB5	7.7E+05	1.4E-04	1.9E-10	2
MAB9	1.6E+06	8.5E-04	5.6E-10	2
MAB10	2.0E+06	3.8E-04	2.4E-10	6
MAB11	1.3E+06	3.5E-04	2.8E-10	2
MAB12	1.5E+06	2.4E-04	1.6E-10	2
MAB15	1.1E+06	6.6E-04	5.8E-10	2

MAB16	4.5E+05	3.5E-04	1.1E-09	3
MAB18	7.5E+05	5.9E-04	8.1E-10	3
MAB20	8.9E+05	3.8E-04	4.6E-10	2
MAB21	1.4E+06	5.0E-04	3.6E-10	2

表10：MAB10結合人類、食蟹猴及小鼠之動力學參數

物種	平均k_a (1/Ms)	平均k_d (1/s)	平均K_D (M)	n
人類	2.0E+06	3.8E-04	2.4E-10	6
食蟹猴	7.9E+05	4.6E-03	6.2E-09	5
小鼠	-	-	>7.0E-07*	3

*K_D因最少結合(極弱結合反應)而無法測定，此指示任何結合弱於儀器靈敏度之限值。

與經改造以表現TIGIT之細胞結合之K_D量測

使用流式細胞術來量測MAB10與經改造細胞系中之細胞表面TIGIT結合之K_D。Jurkat細胞(急性T細胞白血病，ATCC® TIB-152™)經改造以穩定表現人類或食蟹猴TIGIT，且CHO-K1細胞經改造以穩定表現小鼠TIGIT (SEQ ID NO: 3)。K_D值顯示於表11中。MAB10與細胞表面人類及食蟹猴TIGIT結合之K_D值極為相似。

表11：MAB10與經改造細胞上之細胞表面TIGIT結合之K_D的量測

細胞系	平均K_D (M)	n
人類TIGIT Jurkat	5.1E-10	2
食蟹猴TIGIT Jurkat	4.0E-10	1
小鼠TIGIT CHO-K1	9.8E-9	1

與原代細胞結合之K_D量測

使用流式細胞術來量測MAB10與原代細胞上之細胞表面TIGIT結合之K_D。對於人類及食蟹猴PBMC二者，CD8+ T細胞具有最大可檢測

TIGIT表現，且因此用於計算MAB10與該等物種之原代細胞之結合。出於分析目的，CD8+ T細胞定義為具有淋巴球大小及粒度且表現以下分子標記物組合之細胞：CD3+CD4-CD8+。類似地，鼠類Treg展示最高的MAB10結合，且因此用於該等計算。鼠類Treg定義為具有淋巴球大小及粒度之CD4+CD8-CD25+FoxP3+細胞。K_D值顯示於表12中。MAB10與原代細胞上之細胞表面人類及食蟹猴TIGIT結合之K_D值極為相似。

表12：MAB10與原代細胞上之細胞表面TIGIT結合之K_D的量測

細胞	平均K_D (M)	n
人類CD8	1.3E-9	2
食蟹猴CD8	2.8E-9	2
小鼠Treg	2.5E-8	2

抗體與人類PVRL4之結合

為確認抗TIGIT抗體與人類PVRL4結合之特異性，藉由BLI來量測與TIGIT最密切相關之Ig家族成員(細胞外同源區域中之29%一致性)。圖1B顯示人類TIGIT與PVRL4細胞外結構域之比對。在30℃下使用1×動力學緩衝液作為分析緩衝液來實施BLI分析。首先將AHC感測器於分析緩衝液中預浸漬5分鐘以上。在感測器上捕獲抗體(5 μg/mL)達300秒。然後將感測器浸於分析緩衝液中達120秒以建立基線，然後量測與人類PVRL4-His蛋白之結合。然後將感測器浸至人類PVRL4-His (200 nM於分析緩衝液中)中達200秒以量測締合。然後藉由將感測器浸至分析緩衝液中達200秒來量測PVRL4之解離。使用Octet®數據分析軟體8.2.0.7版來分析結果。MAB1及MAB21不結合PVRL4，因此展示本文所揭示之MAB對TIGIT具有高度特異性。

實例7：經改造以在用抗TIGIT抗體處理後因應人類TIGIT信號傳導之

Jurkat細胞中IL-2之產生

使用兩種經改造細胞系來研發用於測試抗體抑制TIGIT功能之能力的分析。此共培養分析經研發以模擬TIGIT表現T細胞與表現TIGIT配體(PVR及PVRL2)之第二細胞之間的相互作用，由此複製TIGIT阻抑T細胞活化之能力。此相互作用可抑制TIGIT表現細胞中之T細胞功能(例如細胞介素釋放)。Jurkat細胞(急性T細胞白血病)通常在刺激T細胞受體(使用抗CD3及抗CD28激動劑抗體)後表現IL-2。若PVR及/或PVRL2存在且結合至TIGIT，則在Jurkat細胞中表現TIGIT將減少抗CD3/CD28激動劑抗體所誘導之IL-2表現，因此向Jurkat細胞提供阻抑信號。因此，Jurkat細胞系經改造以表現人類TIGIT。

第二細胞系HT-1080 (人類纖維肉瘤細胞系，ATCC® CCL121™)經改造以表現可向TIGIT Jurkat細胞提供活化信號之膜系鏈抗CD3單鏈Fv (scFv)抗體。活化信號亦藉由納入可溶性抗CD28激動劑抗體來增強。HT-1080細胞天然表現大量PVR及PVRL2，因此在TIGIT Jurkat/抗CD3 HT-1080共培養分析中提供TIGIT之配體。在此共培養分析中，TIGIT拮抗劑抗體與陰性對照抗體相比增加IL-2之產生。此分析系統之綜述顯示於圖3中。

使用共培養分析藉由用一定劑量範圍之抗體處理來測定抗TIGIT抗體之EC_{50}。量測抗TIGIT抗體MAB1-MAB21以及倉鼠抗小鼠抗體SEC1 (參見實例8)及商業抗人類抗TIGIT抗體MBSA43 (可自例如eBioscience購得，目錄號16-9500)之EC_{50}。在處理後24小時如上文所述收穫上清液，且藉由IL-2 ELISA來分析。人類TIGIT Jurkat細胞中經實驗測定之EC_{50}值之匯總處於表13中。如於表13中可見，在此分析中除MAB13、MAB 14、

MAB 16及SEC1外之所有MAB之表現皆優於商業抗體MBSA43。

表13：人類TIGIT Jurkat共培養分析中之平均EC_{50}值

抗體	平均EC_{50} (nM)
MAB1	0.22
MAB2	0.31
MAB3	0.33
MAB4	0.34
MAB5	0.34
MAB6	未獲得數據
MAB7	0.25
MAB8	0.24
MAB9	0.06
MAB10	0.14
MAB11	0.24
MAB12	0.16
MAB13	1.40
MAB14	0.71
MAB15	0.21
MAB16	1.11
MAB17	0.13
MAB18	0.25
MAB19	0.20
MAB20	0.68
MAB21	0.61
SEC1 (參見下文)	8.46
MBSA43	0.45

另外，用MAB10使用抗CD3 scFv HT1080細胞之亞選殖分離物來重複Jurkat共培養分析。圖4A顯示來自比較MAB10與IgG4對照之實例性實

驗之EC_{50}曲線。將該實驗實施3次，且平均EC_{50}為0.11 nM。

如上文針對表現人類TIGIT之Jurkat細胞所述，在表現食蟹猴TIGIT之Jurkat細胞及可溶性抗人類CD28存在下使用HT-1080抗CD3 scFv細胞來設定共培養刺激分析。圖4B顯示來自比較MAB10與IgG4對照之實例性實驗之EC_{50}曲線。如圖4B中所顯示，在表現食蟹猴TIGIT之Jurkat細胞中，MAB10誘導IL-2產生，而IgG4同型對照不誘導IL-2產生。在食蟹猴TIGIT Jurkat/抗CD3 HT-1080共培養分析中MAB10之平均EC_{50}經測定為2.87 nM。

實例8：抗TIGIT抗體「SEC1」之表徵

實施其他研究來表徵倉鼠抗TIGIT抗體10A7 (例如美國專利公開案第20090258013號中所揭示)。以兩種不同方式將抗體10A7重新格式化以用於此研究中。首先製備具有倉鼠可變區及人類IgG4 S228P (人類S228P重鏈，SEQ ID NO:73)及κ恆定區(用於MAB10之恆定區，SEQ ID NO:75)之嵌合抗體。然後製備具有倉鼠可變區及小鼠IgG2a N297A及κ恆定區(重鏈：SEQ ID NO:77；輕鏈：SEQ ID NO:79)之嵌合抗體。抗體之可變區提供於SEQ ID NO:74、76、78及80中。經重新格式化之10A7抗體在本文中稱為「SEC1」。

SEC1與重組人類TIGIT、食蟹猴TIGIT及小鼠TIGIT結合之動力學量測

使用BLI與Octet QKe儀器來量測SEC1小鼠IgG2a N297A與人類TIGIT-His、食蟹猴TIGIT-His及小鼠TIGIT-His (SEQ ID NO: 3)結合之結合親和力及動力學。使用在感測器上捕獲SEC1、然後締合/解離單體TIGIT蛋白之策略以避免分析中之親合力效應。在29℃下使用1×動力學緩衝液(ForteBio)作為分析緩衝液來實施BLI分析。首先將抗小鼠IgG Fc捕

獲(AMC)生物感測器(ForteBio)於分析緩衝液中預浸漬5分鐘以上。在感測器上捕獲SEC1小鼠IgG2a N297A (5 μg/mL)達300秒。然後將感測器浸於分析緩衝液中達120秒以建立基線，然後量測與每一TIGIT蛋白之結合。然後將感測器浸至不同濃度之人類TIGIT-His (33.8 nM至1.25 nM，3倍稀釋物於分析緩衝液中)、食蟹猴TIGIT-His (302.8 nM至0.42 nM，3倍稀釋物於分析緩衝液中)或小鼠TIGIT-His (33 nM至1.22 nM，3倍稀釋物於分析緩衝液中)達300秒來量測締合。然後藉由將感測器浸至分析緩衝液中達600秒來量測TIGIT之解離。在所有步驟之攪動為1000 rpm。利用Octet®數據分析軟體使用減去參考、基於解離之步驟間校正、1:1結合模型及全擬合(與感測器不相關之Rmax)來生成動力學參數及感測圖。K_D值顯示於表14中。

表14：SEC1 IgG2a N297A結合TIGIT之動力學參數

物種	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
人類	1.7E+06	7.9E-03	4.7E-09
食蟹猴	無結合		
小鼠	1.9E+06	6.0E-04	3.2E-10

與原代細胞結合之K_D量測

SEC1 (IgG4 S228P)與原代細胞上之細胞表面TIGIT結合之K_D係如實例6中所述使用流式細胞術來量測。對於人類及食蟹猴PBMC二者，CD8+ T細胞具有最大可檢測TIGIT表現，且因此用於計算SEC1與該等物種之原代細胞之結合。出於分析目的，CD8+ T細胞定義為具有淋巴球大小及粒度且表現以下分子標記物組合之細胞：CD3+CD4-CD8+。類似地，鼠類Treg展示最高的TIGIT表現，且因此用於該等計算。鼠類Treg定義為具有淋巴球大小及粒度之CD4+CD8-CD25+FoxP3+細胞。K_D值係顯示於表15

中。

表15：SEC1與原代細胞上之細胞表面TIGIT結合之K_D之量測

細胞	平均K_D (M)	n
人類CD8	3.6E-9	1
食蟹猴CD8	無結合	1
小鼠Treg	4.1E-10	2

經改造TIGIT Jurkat/抗CD3 HT-1080分析

在實例7中所述之經改造人類TIGIT Jurkat/抗CD3 HT-1080共培養分析中，SEC1拮抗TIGIT功能。將該實驗實施3次，且平均EC_{50}為8.5 nM。相比之下，在此分析中MAB10之平均EC_{50}為0.14 nM。

與MAB10一樣，SEC1已闡述為配體阻斷抗體，且在經改造TIGIT Jurkat/抗CD3 scFv HT-1080共培養分析中兩種抗體皆抑制TIGIT之功能。

實例9：在經MAB10處理後增加經次最佳刺激之人類T細胞中之細胞介素產生

研究經研發以確定MAB10在使用自健康供體獲得之人類原代T細胞之活體外細胞系統中是否有效。使用該分析之兩種不同形式：刺激PBMC混合物內之T細胞及刺激與PBMC分離後之CD4+ T細胞。TIGIT在耗竭腫瘤內CD8+ T細胞、NK及調控T細胞中表現。此研究經設計以鑑別並獲得更易獲得之表現人類原代T細胞之TIGIT以用作腫瘤內靶細胞之代用系統。

在CD4+ T細胞中，TIGIT表現主要限於記憶細胞(CD45RO+)。CD4+ T細胞之次最佳刺激允許藉由量測在抑制TIGIT-配體相互作用後增加的IFN-γ產生來分析MAB10之效能。

自健康供體獲得人類原代T細胞。自白血球分離製劑分離總末梢血單核細胞(PBMC)，且進而自PBMC分離CD4+ T細胞。

使用Ficoll®密度梯度來純化PBMC。然後使用PBMC遵循製造商之方案使用負向選擇(CD4 T細胞分離套組，Miltenyi)來純化CD4+細胞。

人類CD4+ T細胞上之關鍵標記物之FACS分析.

用板結合之抗CD3抗體(1 μg/mL)及可溶性抗CD28抗體(2 μg/mL)將CD4+ T細胞次最佳刺激60小時。對於染色及FACS分析，使用來自未經刺激及經刺激樣品之細胞。使用以下抗體進行染色：抗TIGIT-PE-Cy7、抗PVR-PE、抗CD4-APC-eFluor780及抗CD45RA-APC、抗CD45RO PerCP-eFluor710及CD226-FITC。藉由流式細胞術使用BD LSRFortessa™儀器來分析細胞。

藉由添加低濃度之抗CD3抗體(0.2 μg/mL)來達成PBMC之次最佳刺激。藉由將細胞培養於先前已塗覆有1 μg/mL之抗CD3抗體及2 μg/mL可溶性抗CD28抗體之96孔平底板上來達成CD4+ T細胞之次最佳刺激。培養60小時後，收集上清液且冷凍以使用ELISA、AlphaLISA®或multiplex/Luminex®技術進行細胞介素量化。比較添加MAB10與添加非特異性對照IgG4抗體之效應。

使經純化CD4+ T細胞未經刺激或使用板結合之抗CD3抗體(1 μg/mL)及可溶性抗CD28抗體(2 μg/mL)刺激60小時。對未經刺激細胞(圖5A)及經刺激細胞(圖5B)二者實施FACS分析。計算群百分比及平均螢光強度(MFI)。在活化前及活化後細胞標記物TIGIT、PVR及CD226之表現分析顯示，在活化後PVR及CD226陽性細胞二者之百分比增加。對於TIGIT，利用該等活化條件TIGIT陽性細胞之百分比僅適度增加，但MFI

值指示在陽性細胞群中TIGIT表現明顯上調。FACS分析亦確認TIGIT表現主要限於記憶細胞(CD45RO+)。針對CD45RA標記物(原初T細胞標記物)及CD45RO標記物(活化或記憶T細胞標記物)對來自代表性供體之CD4+ T細胞染色以區分原初細胞及記憶T細胞。分析該等群中之每一者內TIGIT之表現量(參見圖5C)。

在不同濃度之MAB或對照IgG4抗體存在下使用可溶性抗CD3抗體(0.2 μg/mL)將自健康供體獲得之經純化PBMC刺激60小時。收集細胞培養物上清液且用於量測促發炎細胞介素之產生。圖6A-6K中所圖解說明之來自兩個人類供體之樣品的分析顯示，用MAB中之每一者處理會誘導IFN-γ上調。然後使用MAB10來誘導供體1之PBMC中若干促發炎細胞介素(包括腫瘤壞死因子α (TNF，圖6L)、淋巴毒素α (LT-α，圖6M)及干擾素γ (IFN-γ，圖6N))之產生。IFN-γ之EC_{50}之圖示分析顯示於圖6O中。以類似方式用MAB10處理供體2之PBMC，且如圖7A (IFN-γ)、圖7B (TNF)、圖7C (IL-6)、圖7D (GM-CSF)及圖7E (LT-α)中所顯示誘導細胞介素。在此分析中在所測試兩個供體中MAB10之平均EC_{50}值為約16nM，其係藉由測定誘導50%之IFN-γ、TNF及LT-α信號增加所需之MAB10濃度來計算。兩個供體之TNF數據之匯總(圖6)顯示於表16中。

表16：兩個供體之數據匯總(TNF分析)

供體	EC_{10} (nM)	EC_{50} (nM)	EC_{90} (nM)
1	5.02	12.60	31.59
2	18.86	20.60	22.49
平均值	11.94	16.60	27.04

在不同濃度之對照IgG4抗體或MAB10存在下使用板結合之抗CD3抗體(1 μg/mL)及可溶性抗CD28抗體(2 μg/mL)將自3個不同健康供體獲得之

經純化CD4+ T細胞刺激60小時。收集細胞培養物上清液且用於量測IFN-γ產生量。

在該等經次最佳刺激之CD4+ T細胞中，添加MAB10可以劑量依賴性方式上調所有三個供體中之IFN-γ，此展示MAB10之抗TIGIT拮抗功能(參見圖8A (供體1)、圖8B (供體2)及圖8C (供體3))。經MAB10 (黑色線條)或IgG4同型對照(淺灰色線條)處理之細胞中之IFN-γ產生顯示於每一圖之左圖中。藉由測定誘導50%之IFN-γ信號增加所需之MAB10濃度計算此分析中MAB10之EC_{50}平均值為1.02 nM (繪製於圖8A-8C中每一者之右圖中)。數據匯總於表17中。

表17：三個供體之數據匯總

供體	EC_{10} (nM)	EC_{50} (nM)	EC_{90} (nM)
1	0.37	1.00	2.72
2	0.85	0.94	1.04
3	1.05	1.12	1.19
平均值	0.75	1.02	1.65

如上文所述，當與非特異性對照IgG4抗體相比時，將MAB10添加至經次最佳刺激之人類T細胞中會拮抗TIGIT功能且誘導促發炎細胞介素(例如，IFN-γ及TNF)上調。此效應具有劑量依賴性，且經分離CD4+ T細胞分析之經估計EC_{50}為1 nM。該等數據展示在正常原代人類T細胞中MAB10之活體外效能。

實例10：在PD-1/TIGIT組合生物分析中MAB10之表徵

PD-1係在活化T細胞及B細胞上表現之免疫抑制受體且在調控對腫瘤抗原及自體抗原之免疫反應方面起關鍵作用。PD-1與毗鄰細胞上其配體PD-L1或PD-L2之接合會抑制T細胞受體(TCR)信號傳導及TCR介導之增

殖、轉錄活化及細胞介素產生。經設計以阻斷PD-1/PD-L1相互作用之治療性抗體及Fc融合蛋白顯示在治療多種癌症之臨床試驗中有希望的結果。

PD-1/TIGIT組合生物分析(Promega)係基於生物相關作用機制之分析，其可用於量測經設計以阻斷PD-1/PD-L1及TIGIT/CD155相互作用之抗體及其他生物劑組合之功效及穩定性。該分析係由兩種經遺傳改造之細胞系組成：PD-1/TIGIT效應細胞，其係穩定表現人類PD-1、TIGIT及螢光素酶報導基因之Jurkat T細胞；及PD-L1/CD155 APC/CHO-K1細胞，其係穩定表現人類PD-L1、人類CD155及經設計以非抗原依賴性方式活化同源TCR之細胞表面蛋白(在此情形下為TIGIT)的CHO-K1細胞。

當共培養兩種細胞類型時，PD-1/PD-L1及TIGIT/CD155相互作用抑制TCR信號傳導及螢光素酶活性。添加結合TIGIT且阻斷配體結合(例如，CD155)之抗體(例如本文所揭示或業內已知之ABP)與阻斷PD-1與其配體(例如，PD-L1)相互作用之第二抗體的組合會釋放抑制信號且引起TCR信號傳導並產生NFAT介導之螢光素酶活性。

圖9A顯示使用1:1比率之MAB10及派姆單抗(抗PD-1抗體)之分析的結果。每一抗體之濃度為25 μg/ml、10 μg/ml、4 μg/ml、1.6 μg/ml、0.64 μg/ml、0.256 μg/ml、0.1024 μg/ml、0.04096 μg/ml及0.016384 μg/ml。使用未經靶向之IgG4作為對照。如圖中所顯示，在Jurkat細胞中僅MAB10及派姆單抗之組合(EC_{50}為5.06 nM)足以阻斷結合以誘導螢光素酶活性。IgG4對照單獨或IgG4 + MAB10組合皆不誘導螢光素酶活性。

然後使用1 μg/ml固定劑量之派姆單抗(及1 μg/ml固定劑量之IgG4對照)及不同劑量之MAB10 (50 μg/ml、20 μg/ml、8 μg/ml、3.2 μg/ml、1.28 μg/ml、0.512 μg/ml、0.2048 μg/ml、0.08192 μg/ml及0.032768

μg/ml)來重複該分析。如圖9B中所顯示，儘管固定劑量之派姆單抗引起螢光素酶誘導之少量活化，但派姆單抗及MAB10之組合可更有效地誘導螢光素酶，其中EC_{50}為0.78 nM。如圖9A中所示，IgG4對照單獨或IgG4 + MAB10組合皆不誘導螢光素酶活性。

實例11：CMV+ T細胞與MAB10及派姆單抗之組合療法

使用淋巴增殖分析來測試巨細胞病毒陽性(CMV+) T細胞中之T細胞反應。來自個體供體之已針對CMV抗原反應性進行篩選之PBMC係購自Astarte Biologics (Bothell, WA)。來自CMV感染細胞之細胞溶解物亦購自Astarte Biologics。將PBMC平鋪且藉由添加細胞溶解物來實施抗原特異性刺激，該細胞溶解物刺激樣品中之CMV+ T細胞。添加MAB10、IgG4對照及/或抗PD-1抗體派姆單抗。將細胞培養5天，且收集上清液並分析效應細胞介素TNF之產生。收集針對其他效應物分子(包括IL-2、IFN-γ、穿孔蛋白及顆粒酶-B)實施細胞內細胞介素染色之其他數據。

如上文所述刺激及培養單一供體(供體1)之細胞。如圖10中所顯示，藉由圈選CD4+細胞，如藉由細胞內染色所量測，與MAB10 (黑色線條)一起培育以劑量依賴性方式使效應細胞介素(包括TNF (圖10A)、IL-2 (圖10B)及IFN-γ (圖10C))之產生增加的程度大於與IgG4對照(白色線條)一起培育之細胞。如圖10D中所顯示，與MAB10一起培育亦增加抗原特異性活化CD4+ T細胞之比例，其中藉由FACS藉助CD3之表現(成熟T細胞之標記物)以及TNF及IL-2之表現來分析經20 μg/ml之IgG4對照或MAB10處理之細胞。

藉由圈選CD8+細胞，獲得類似結果。如圖11中所顯示，在經圈選之CD8+細胞上，與IgG4對照(白色線條)一起培育之細胞相比，與MAB10

(黑色線條)一起培育時，係以劑量依賴性方式增加效應細胞介素(包括TNF (圖11A)、穿孔蛋白(圖11B)及顆粒酶B (圖11C))之產生。穿孔蛋白及顆粒酶B係活化細胞毒性T淋巴球之標記物。與MAB10一起培育亦增加抗原特異性活化CD8+ T細胞之比例，如圖11D中所顯示。藉由FACS藉助CD3之表現以及穿孔蛋白及顆粒酶B之表現來分析經20 μg/ml之IgG4對照或MAB10處理之細胞。

在類似實驗組中使用來自同一供體之細胞以顯示MAB10之阻斷會擴大CMV特異性CD8+ T細胞反應。將細胞與一系列濃度之MAB10 (黑色線條)或IgG4對照(白色線條)一起培育，且分析雙陽性群穿孔蛋白 + 顆粒酶B+ (圖12A)或IFN-γ + TNF+ (圖12C)之百分比。圖12B (穿孔蛋白 + 顆粒酶B+分析)及12D (IFN-γ + TNF+分析)顯示雙陽性細胞之比例，其用以比較經20 μg/ml之對照抗體處理之細胞(左圖)或經20 μg/ml之MAB10處理之細胞(右圖)。經MAB10處理之細胞顯示效應細胞介素之產生遠高於對照處理組細胞。

使用與上文所述相同之供體來測試MAB10及PD-1抗體派姆單抗之組合效應。如上文所述，用CMV溶解物刺激細胞且用2 μg/ml派姆單抗或對照IgG4及10 μg/ml、20 μg/ml或40 μg/ml對照抗體或MAB10處理，並量測上清液中TNF之產生。如圖13中所顯示，測試四組細胞，用以下抗體處理：IgG4對照(白色線條，最左側組)、恆定量之IgG4對照及滴定MAB10 (深灰色線條，自左側第二組)、恆定量之派姆單抗及滴定IgG4對照(淺灰色線條，自右側第二組)或恆定量之派姆單抗及滴定MAB10 (黑色線條，右側組)。派姆單抗及MAB10之組合所增加之TNF產生高於使用單一藥劑所觀察到之效應。

亦在三種不同供體中使用上述分析來測試該組合。用CMV溶解物刺激細胞且用20 μg/ml之MAB10或20 μg/ml之對照IgG4抗體及滴定派姆單抗處理，並量測TNF之產生。如圖14A (供體1)、圖14B (供體2)及圖14C (供體3)中所顯示，添加MAB10 (黑色線條)單獨或與遞增濃度之派姆單抗之組合所造成之TNF產生高於對照抗體+派姆單抗組(白色線條)。另外，MAB10 (黑色線條)與派姆單抗之組合所造成之活化亦高於單獨MAB10組。使用司徒頓(Student)T測試分析來計算MAB10單獨組與MAB10+派姆單抗組之間之統計學差異(*=p<0.05，**=p<0.01，***=p<0.005，****=p<0.001)。

總而言之，實例中所呈現之數據展示在抗原特異性喚醒分析中MAB10作為單一藥劑之明顯劑量依賴效應。此外，該等數據顯示在多個供體中組合MAB10及派姆單抗時增加的效能，此指示本文所揭示ABP及PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑作為組合療法之價值。

以引用方式併入

出於所有目的，本文所引用之所有專利及非專利公開案之整個揭示內容各自係全文以引用方式併入本文中。

其他實施例

上文所述之揭示內容可涵蓋可獨立使用之多個不同發明。儘管該等發明中之每一者已以其較佳形式予以揭示，但如本文所揭示及說明之其特定實施例不應視為具有限制意義，此乃因多種變化形式係可能的。該等發明之標的物包括本文所揭示多個要素、特徵、功能及/或性質之所有新穎及不明顯組合及子組合。以下申請專利範圍具體而言指出視為新穎及不明顯之某些組合及子組合。在本申請案、主張本申請案優先權之申請案或相

關申請案中可主張特徵、功能、要素及/或性質之其他組合及子組合中所體現之發明。該等申請專利範圍無論係關於不同發明抑或關於同一發明，且無論範疇與原始申請專利範圍相比較寬、較窄、相同或不同，亦視為包括於本揭示內容之發明之標的物內。

附錄A：序列參考表

SEQ ID NO	分子	區域	序列
1	hTIGIT		MRWCLLLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIPLLGAMAATLVVICTAVIVVVALTRKKKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQRGEDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG
2	cTIGIT		MRWCLFLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNISAKKGGSVILQCHLSSTMAQVTQVNWEQHDHSLLAIRNAELGWHIYPAFKDRVAPGPGLGLTLQSLTMNDTGEYFCTYHTYPDGTYRGRIFLEVLESSVAEHSARFQIPLLGAMAMMLVVICIAVIVVVVLARKKKSLRIHSVESGLQRKSTGQEEQIPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQQGDDCAELHDYFNVLSYRSLGSCSFFTETG
3	mTIGIT		MHGWLLLVWVQGLIQAAFLATGATAGTIDTKRNISAEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQVDWKQQDQLLAIYSVDLGWHVASVFSDRVVPGPSLGLTFQSLTMNDTGEYFCTYHTYPGGIYKGRIFLKVQESSVAQFQTAPLGGTMAAVLGLICLMVTGVTVLARKKSIRMHSIESGLGRTEAEPQEWNLRSLSSPGSPVQTQTAPAGPCGEQAEDDYADPQEYFNVLSYRSLESFIAVSKTG

4	MAB1-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS
5	MAB2-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS
6	MAB3-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS
7	MAB4-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTVSS
8	MAB5-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS
9	MAB6-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS
10	MAB7-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS
11	MAB8-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS

12	MAB9-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVT VSS
13	MAB10-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVT VSS
14	MAB11-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVT VSS
15	MAB12-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVT VSS
16	MAB13-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF GNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSS
17	MAB14-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSS
18	MAB15-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF REYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSS
19	MAB16-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF REYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTM VTVSS

20	MAB17-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTS YARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMV TVSS
21	MAB18-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSS
22	MAB19-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGA TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQ GTMVTVSS
23	MAB20-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGAT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQG TMVTVSS
24	MAB21-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGA TSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQ GTMVTVSS
25	MAB1-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHF NLPTFGGGTKVEIK
25	MAB2-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHF NLPTFGGGTKVEIK
25	MAB3-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHF NLPTFGGGTKVEIK

25	MAB4-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHF NLPTFGGGTKVEIK
25	MAB5-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHF NLPTFGGGTKVEIK
26	MAB6-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB7-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB8-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB9-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB10-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB11-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB12-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB13-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK

27	MAB14-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB15-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB16-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB17-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB18-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIK
28	MAB19-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYI VFPWTFGGGTKVEIK
28	MAB20-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYI VFPWTFGGGTKVEIK
28	MAB21-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYI VFPWTFGGGTKVEIK
29	MAB1-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
29	MAB2-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
29	MAB3-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP

30	MAB4-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGGAWAFDP
29	MAB5-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
31	MAB6-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
31	MAB7-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
31	MAB8-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
31	MAB9-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
32	MAB10-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
32	MAB11-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
32	MAB12-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
33	MAB13-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
33	MAB14-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
33	MAB15-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
34	MAB16-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGALDI
34	MAB17-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGALDI
33	MAB18-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
35	MAB19-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
35	MAB20-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
35	MAB21-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY

36	MAB1-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGATFYNPSLKS
37	MAB2-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKS
37	MAB3-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKS
37	MAB4-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKS
38	MAB5-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKG
39	MAB6-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGGTYYNPSLKS
40	MAB7-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
41	MAB8-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGQTYYNPSLKS
40	MAB9-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
40	MAB10-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
40	MAB11-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
40	MAB12-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
42	MAB13-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYAQKFQG
42	MAB14-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYAQKFQG
43	MAB15-IgG4	H2-Kabat	IINPSIGLTSYARKFQG
43	MAB16-IgG4	H2-Kabat	IINPSIGLTSYARKFQG
44	MAB17-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYARKFQG
44	MAB18-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYARKFQG

45	MAB19-IgG4	H2-Kabat	VINPSMGATSYAQKFQG
46	MAB20-IgG4	H2-Kabat	IINPSMGATSYAQKFQG
47	MAB21-IgG4	H2-Kabat	IINPSMGATSYTQKFRG
48	MAB1-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSITSSSYYWG
49	MAB2-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSSKYYWG
50	MAB3-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
50	MAB4-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
50	MAB5-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
51	MAB6-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGSYYWG
52	MAB7-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGVYYWG
53	MAB8-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIASGSYYWG
54	MAB9-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
54	MAB10-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
54	MAB11-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
54	MAB12-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG

55	IgG4	恆定、S228P鉸鏈穩定	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
56	IgG4	恆定S228P、N297A、C末端Lys缺失	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
57	IgG1	恆定(G1m(3)異型)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	MAB13-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFGNYYMH
59	MAB14-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFPAYYMH
60	MAB15-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFREYYMH

60	MAB16-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFREYYMH
61	MAB17-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFPAYYIH
59	MAB18-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFPAYYMH
62	MAB19-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
62	MAB20-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
62	MAB21-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
63	MAB1-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHFNLPT
63	MAB2-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHFNLPT
63	MAB3-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHFNLPT
63	MAB4-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHFNLPT
63	MAB5-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHFNLPT
64	MAB6-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHTVRPPLT
64	MAB7-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHTVRPPLT
64	MAB8-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHTVRPPLT

64	MAB9-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHTVRPPLT
64	MAB10-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHTVRPPLT
64	MAB11-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHTVRPPLT
64	MAB12-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQHTVRPPLT
65	MAB13-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQYVVWPPLT
65	MAB14-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQYVVWPPLT
65	MAB15-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQYVVWPPLT
65	MAB16-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQYVVWPPLT
65	MAB17-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQYVVWPPLT
65	MAB18-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQYVVWPPLT
66	MAB19-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQYIVFPWT
66	MAB20-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQYIVFPWT
66	MAB21-IgG4	L3 - Chothia/Kabat /IMGT	QQYIVFPWT

67	MAB1-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
67	MAB2-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
67	MAB3-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
67	MAB4-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
67	MAB5-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
68	MAB6-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB7-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB8-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB9-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB10-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB11-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
68	MAB12-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRAT
69	MAB13-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB14-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB15-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB16-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT

69	MAB17-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB18-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB19-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB20-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
69	MAB21-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRAT
70	MAB1-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB2-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB3-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB4-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB5-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSYLA
71	MAB6-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB7-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB8-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB9-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB10-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB11-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA

71	MAB12-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSSYLA
72	MAB13-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB14-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB15-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB16-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB17-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB18-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB19-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB20-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB21-IgG4	L1 - Chothia/Kabat	RASQSVSSNLA
73	SEC1	人類IgG4 S228P重鏈	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSS FTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFY ADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSE DTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

74	SEC1	重鏈 可變區	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSS FTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFY ADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSE DTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVS S
75	SEC1	SEC1人類κ 鏈	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLY YSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIR FTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMG QYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
76	SEC1	輕鏈 可變區	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLY YSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIR FTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMG QYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIK
77	SEC1	小鼠IgG2a N297A重鏈	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSS FTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFY ADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSE DTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVS SAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLV KGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS DLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASS TKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGP SVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDD PDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYAST LRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDL PAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMT KKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTE LNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNW VERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
74	SEC1	重鏈 可變區	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSS FTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFY ADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSE DTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVS S

78	SEC1	小鼠 κ鏈	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLY YSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIR FTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMG QYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDIN VKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYS MSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPI VKSFNRNEC
76	SEC1	輕鏈可變區	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLY YSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIR FTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMG QYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIK
79	MAB1	全長IgG4 S228P	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

80	MAB1	全長IgG1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
81	MAB1	全長κ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHF NLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
82	MAB2	全長IgG4 S228P	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SKYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

83	MAB2	全長IgG1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SKYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
81	MAB2	全長κ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHF NLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
84	MAB3	全長IgG4 S228P	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS TSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

85	MAB3	全長IgG1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS TSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
81	MAB3	全長κ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHF NLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
86	MAB4	全長IgG4 S228P	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS TSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

87	MAB4	全長IgG1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS TSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
81	MAB4	全長κ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHF NLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
88	MAB5	全長IgG4 S228P	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS TSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFY NPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

89	MAB5	全長IgG1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS TSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFY NPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
81	MAB5	全長κ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHF NLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
90	MAB6	全長IgG4 S228P	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIES GSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

91	MAB6	全長IgG1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIES GSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
92	MAB6	全長κ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
93	MAB7	全長IgG4 S228P	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

94	MAB7	全長IgG1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
92	MAB7	全長κ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
95	MAB8	全長IgG4 S228P	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIAS GSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

96	MAB8	全長IgG1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIAS GSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
92	MAB8	全長κ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
97	MAB9	全長IgG4 S228P	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

98	MAB9	全長IgG1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
92	MAB9	全長κ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
99	MAB10	全長IgG4 S228P	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

100	MAB10	全長IgG1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
92	MAB10	全長κ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
101	MAB11	全長IgG4 S228P	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

102	MAB11	全長IgG1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
92	MAB11	全長κ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
103	MAB12	全長IgG4 S228P	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

104	MAB12	全長IgG1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIES GLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
92	MAB12	全長κ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHT VRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
105	MAB13	全長IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF GNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK

106	MAB13	全長IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF GNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
107	MAB13	全長κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
108	MAB14	全長IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK

109	MAB14	全長IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
107	MAB14	全長κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
110	MAB15	全長IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF REYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK

111	MAB15	全長IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF REYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
107	MAB15	全長κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
112	MAB16	全長IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF REYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK

113	MAB16	全長IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF REYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
107	MAB16	全長κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
114	MAB17	全長IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTS YARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

115	MAB17	全長IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTS YARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
107	MAB17	全長κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
116	MAB18	全長IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK

117	MAB18	全長IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF PAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLT SYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
107	MAB18	全長κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYV VWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
118	MAB19	全長IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGA TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK

119	MAB19	全長IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGA TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
120	MAB19	全長κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYI VFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
121	MAB20	全長IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGAT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQG TMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK

122	MAB20	全長IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGAT SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQG TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
120	MAB20	全長κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYI VFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
123	MAB21	全長IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGA TSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK

124	MAB21	全長IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGA TSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
120	MAB21	全長κ	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYI VFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
125	IgG1	恆定 (G1m(17,1) 異型、 N297A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
126	κ	恆定	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
127	連接體		GGGGS

128 . . . 137 - 參見本揭示內容之其他部分及一起提交之序列表電子版。			
138	mTIGIT2		MHGWLLLVWVQGLIQAAFLATAIGATAGT IDTKRNISAEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQV DWKQQDQLLAIYSVDLGWHVASVFSDRV VPGPSLGLTFQSLTMNDTGEYFCTYHTYPG GIYKGRIFLKVQESSDDRNGLAQFQTAPLG GTMAAVLGLICLMVTGVTVLARKDKSIRM HSIESGLGRTEAEPQEWNLRSLSSPGSPVQT QTAPAGPCGEQAEDDYADPQEYFNVLSYR SLESFIAVSKTG

【序列表】

<110> 美商潛能醫療有限公司 (POTENZA THERAPEUTICS, INC.)

<120> 抗 TIGIT 抗原結合蛋白及其使用方法

<150> US 62/235,990
<151> 2015-10-01

<160> 138

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 244
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(244)
<223> hTIGIT

<400> 1

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65 70 75 80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
100 105 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
115 120 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
130 135 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
145 150 155 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
165 170 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
180 185 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
195 200 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
210 215 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225 230 235 240

Thr Glu Thr Gly

<210> 2
<211> 245
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(245)

<223> cTIGIT

<400> 2

Met Arg Trp Cys Leu Phe Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Lys Lys Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Met Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln His Asp His
50 55 60

Ser Leu Leu Ala Ile Arg Asn Ala Glu Leu Gly Trp His Ile Tyr Pro
65 70 75 80

Ala Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His
100 105 110

Thr Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Arg Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu
115 120 125

Glu Ser Ser Val Ala Glu His Ser Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu
130 135 140

Gly Ala Met Ala Met Met Leu Val Val Ile Cys Ile Ala Val Ile Val
145 150 155 160

Val Val Val Leu Ala Arg Lys Lys Lys Ser Leu Arg Ile His Ser Val
165 170 175

Glu Ser Gly Leu Gln Arg Lys Ser Thr Gly Gln Glu Glu Gln Ile Pro
180 185 190

Ser Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro
195 200 205

Ala Gly Leu Cys Gly Glu Gln Gln Gly Asp Asp Cys Ala Glu Leu His
210 215 220

Asp Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Cys Ser Phe
225 230 235 240

Phe Thr Glu Thr Gly
245

<210> 3
<211> 241
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(241)
<223> mTIGIT

<400> 3

Met His Gly Trp Leu Leu Leu Val Trp Val Gln Gly Leu Ile Gln Ala
1 5 10 15

Ala Phe Leu Ala Thr Gly Ala Thr Ala Gly Thr Ile Asp Thr Lys Arg
20 25 30

Asn Ile Ser Ala Glu Glu Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Phe
35 40 45

Ser Ser Asp Thr Ala Glu Val Thr Gln Val Asp Trp Lys Gln Gln Asp
50 55 60

Gln Leu Leu Ala Ile Tyr Ser Val Asp Leu Gly Trp His Val Ala Ser
65 70 75 80

Val Phe Ser Asp Arg Val Val Pro Gly Pro Ser Leu Gly Leu Thr Phe
85 90 95

Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His
100 105 110

Thr Tyr Pro Gly Gly Ile Tyr Lys Gly Arg Ile Phe Leu Lys Val Gln
115 120 125

Glu Ser Ser Val Ala Gln Phe Gln Thr Ala Pro Leu Gly Gly Thr Met
130 135 140

Ala Ala Val Leu Gly Leu Ile Cys Leu Met Val Thr Gly Val Thr Val
145 150 155 160

Leu Ala Arg Lys Lys Ser Ile Arg Met His Ser Ile Glu Ser Gly Leu
165 170 175

Gly Arg Thr Glu Ala Glu Pro Gln Glu Trp Asn Leu Arg Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Pro Gly Ser Pro Val Gln Thr Gln Thr Ala Pro Ala Gly Pro Cys
195 200 205

Gly Glu Gln Ala Glu Asp Asp Tyr Ala Asp Pro Gln Glu Tyr Phe Asn
210 215 220

Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Glu Ser Phe Ile Ala Val Ser Lys Thr
225 230 235 240

Gly

<210> 4
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1-IgG4; VH

<400> 4

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

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

<210> 5
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB2-IgG4; VH

<400> 5

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

Lys 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 Phe 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 Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 6
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB3-IgG4; VH

<400> 6

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 His 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 Phe 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 Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 7
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB4-IgG4; VH

<400> 7

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 His 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 Phe 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 Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 8
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB5-IgG4; VH

<400> 8

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 His 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 Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Gly 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 Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 9
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6-IgG4; VH

<400> 9

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

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

<210> 10
<211> 123
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB7-IgG4; VH

<400> 10

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Val 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 Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

<210> 11
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB8-IgG4; VH

<400> 11

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

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

<210> 12
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB9-IgG4; VH

<400> 12

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

<210> 13
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB10-IgG4; VH

<400> 13

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Ala 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 Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

<210> 14
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB11-IgG4; VH

<400> 14

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile

100 105 110

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

<210> 15
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB12-IgG4; VH

<400> 15

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 Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

<210> 16

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13-IgG4; VH

<400> 16

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 Gly Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB14-IgG4; VH

<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 Pro Ala 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 Leu Gly Leu 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB15-IgG4; VH

<400> 18

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 Arg Glu 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 Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB16-IgG4; VH

<400> 19

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

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB17-IgG4; VH

<400> 20

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

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB18-IgG4; VH

<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 Pro Ala 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 Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB19-IgG4; VH

<400> 22

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 His
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala 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 His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 23
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB20-IgG4; VH

<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 His
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala 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 His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 24
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB21-IgG4; VH

<400> 24

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 His

20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 25
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4,
MAB5-IgG4; VL

<400> 25

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 His Phe Asn Leu Pro Thr
85 90 95

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

<210> 26
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4,
MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; VL

<400> 26

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 His Thr Val Arg Pro
85 90 95

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

<210> 27
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; VL

<400> 27

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 Val Val Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成-MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; VL

<400> 28

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 His 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 Ile Val Phe Pro Trp
85 90 95

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

<210> 29
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB5-IgG4; H3-IMGT

<400> 29

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

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB4-IgG4; H3-IMGT

<400> 30

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

<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4; H3-IMGT

<400> 31

Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; H3-IMGT

<400> 32

Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 33
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB18-IgG4;
H3-IMGT

<400> 33

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 34
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB16-IgG4, MAB17-IgG4; H3-IMGT

<400> 34

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 35
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; H3-IMGT

<400> 35

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

<210> 36
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1-IgG4; H2-Kabat

<400> 36

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

<210> 37
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4; H2-Kabat

<400> 37

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

<210> 38
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB5-IgG4; H2-Kabat

<400> 38

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

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6-IgG4; H2-Kabat

<400> 39

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

<210> 40
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB7-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4,
MAB12-IgG4; H2-Kabat

<400> 40

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

<210> 41
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB8-IgG4; H2-Kabat

<400> 41

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

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13-IgG4, MAB14-IgG4; H2-Kabat

<400> 42

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

Gly

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB15-IgG4, MAB16-IgG4; H2-Kabat

<400> 43

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

Gly

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; H2-Kabat

<400> 44

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

Gly

<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB19-IgG4; H2-Kabat

<400> 45

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

Gly

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB20-IgG4; H2-Kabat

<400> 46

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

Gly

<210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB21-IgG4; H2-Kabat

<400> 47

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

Gly

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 48

Gly Ser Ile Thr Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB2-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 49

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Lys Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 50

Gly Ser Ile Ser Ser Thr Ser His Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 51

Gly Ser Ile Glu Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB7-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 52

Gly Ser Ile Glu Ser Gly Val Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成-MAB8-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 53

Gly Ser Ile Ala Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4;
H1-Chothia + Kabat

<400> 54

Gly Ser Ile Glu Ser Gly Leu Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 55
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-IgG4; 恆定，S228P鉸鏈穩定

<400> 55

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 56
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-IgG4; 恆定 S228P, N297A, C末端Lys缺失

<400> 56

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 57
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-IgG1; 恆定 (Glm(3)異型)

<400> 57

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 58

Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB14-IgG4, MAB18-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 59

Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB15-IgG4, MAB16-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 60

Tyr Thr Phe Arg Glu Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB17-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 61

Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; H1-Chothia +
Kabat

<400> 62

Tyr Thr Phe Thr Ser His Tyr Met Gly
1 5

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4,
MAB5-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 63

Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr
1 5

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4,
MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 64

Gln Gln His Thr Val Arg Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 65

Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 66

Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

<400> 67

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4,
MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

<400> 68

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4,
MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L2 -
Chothia/Kabat

<400> 69

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4; L1 -
Chothia/Kabat

<400> 70

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 71
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4,
MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

<400> 71

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4,
MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L1 -
Chothia/Kabat

<400> 72

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 73
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-SEC1; 人類 IgG4 S228P重鏈

<400> 73

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 74
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(119)
<223> SEC1; 重鏈可變區

<400> 74

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(220)
<223> SEC1 人類κ鏈

<400> 75

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30

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

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 76
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(113)
<223> SEC1; 輕鏈可變區

<400> 76

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30

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

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 77
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-SEC1; 小鼠 IgG2a N297A重鏈

<400> 77

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser
180 185 190

Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
195 200 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
245 250 255

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

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
275 280 285

Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val
290 295 300

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
305 310 315 320

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg

325 330 335

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

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
355 360 365

Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
370 375 380

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
405 410 415

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 78
<211> 220
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(220)
<223> SEC1; 小鼠κ鏈

<400> 78

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30

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

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
115 120 125

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
145 150 155 160

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
180 185 190

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
195 200 205

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215 220

<210> 79
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1; 全長 IgG4 S228P

<400> 79

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 80
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1; 全長 IgG1

<400> 80

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 81
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5; 全長κ

<400> 81

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 His Phe Asn Leu Pro Thr
85 90 95

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

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

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

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

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

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 82
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB2; 全長 IgG4 S228P

<400> 82

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

Lys 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 Phe 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 Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 83
<211> 453

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB2; 全長 IgG1

<400> 83

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

Lys 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 Phe 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 Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 84
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB3; 全長 IgG4 S228P

<400> 84

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 His 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 Phe 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 Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 85
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB3; 全長 IgG1

<400> 85

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 His 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 Phe 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 Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 86
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB4; 全長 IgG4 S228P

<400> 86

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 His 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 Phe 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 Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 87
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB4; 全長 IgG1

<400> 87

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 His 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 Phe 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 Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 88
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB5; 全長 IgG4 S228P

<400> 88

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 His 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 Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Gly 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 Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 89
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB5; 全長 IgG1

<400> 89

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 His 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 Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Gly 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 Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 90
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6; 全長 IgG4 S228P

<400> 90

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

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 91
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6; 全長 IgG1

<400> 91

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 92
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12; 全長κ

<400> 92

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 His Thr Val Arg Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 93
<211> 450

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB7; 全長 IgG4 S228P

<400> 93

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Val 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 Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 94
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB7; 全長 IgG1

<400> 94

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Val 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 Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 95
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB8; 全長 IgG4 S228P

<400> 95

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

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 96
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB8; 全長 IgG1

<400> 96

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 97
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB9; 全長 IgG4 S228P

<400> 97

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 98
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB9; 全長 IgG1

<400> 98

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 99
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB10; 全長 IgG4 S228P

<400> 99

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Ala 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 Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 100
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB10; 全長 IgG1

<400> 100

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Ala 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 Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 101
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB11; 全長 IgG4 S228P

<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 Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 102
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB11; 全長 IgG1

<400> 102

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 Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 103
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB12; 全長 IgG4 S228P

<400> 103

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 Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 104
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB12; 全長 IgG1

<400> 104

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 Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

Leu 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 Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 105
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13; 全長 IgG4 S228P

<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 Gly Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 106
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13; 全長 IgG1

<400> 106

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 Gly Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 107
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18; 全長κ

<400> 107

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 Val Val Trp Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 108
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB14; 全長 IgG4 S228P

<400> 108

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 Pro Ala 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 Leu Gly Leu 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 109
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB14; 全長 IgG1

<400> 109

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 Pro Ala 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 Leu Gly Leu 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 110
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB15; 全長 IgG4 S228P

<400> 110

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 Arg Glu 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 Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 111
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成-MAB15; 全長 IgG1

<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 Arg Glu 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 Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 112
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB16; 全長 IgG4 S228P

<400> 112

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

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 113
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB16; 全長 IgG1

<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 Arg Glu 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 Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 114
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB17; 全長 IgG4 S228P

<400> 114

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

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 115
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB17; 全長 IgG1

<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 Pro Ala 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 Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg 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 Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 116
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB18; 全長 IgG4 S228P

<400> 116

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

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 117
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB18; 全長 IgG1

<400> 117

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

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 118
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB19; 全長 IgG4 S228P

<400> 118

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 His
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala 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 His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 119
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB19; 全長 IgG1

<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 His
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala 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 His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 120
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB19, MAB20, MAB21; 全長κ

<400> 120

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 His 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 Ile Val Phe Pro Trp
85 90 95

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 121
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB20; 全長 IgG4 S228P

<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 His
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala 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 His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 122
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB20; 全長 IgG1

<400> 122

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 His
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala 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 His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 123
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB21; 全長 IgG4 S228P

<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 His
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 124
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-MAB21; 全長 IgG1

<400> 124

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 His
20 25 30

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 125
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-IgG1; 恆定 (Glm(17,1) 異型, N297A

<400> 125

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 126
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-κ；恆定

<400> 126

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-連接體

<400> 127

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 128
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-CDR-H3

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 Ala 或 Thr

<400> 128

Ala Arg Asp Gly Val Leu Xaa Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 129
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-CDR-H2

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 Ser, Gln 或 Gly

<400> 129

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

<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-CDR-H1

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 Glu 或 Ala

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 Leu , Val 或 Ser

<400> 130

Gly Ser Ile Xaa Ser Gly Xaa Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 131
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-CDR-H3

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 係 Ser 或 Gly

<400> 131

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

<210> 132
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-CDR-H2

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 Ser 或 Ala

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係 Ser 或 Gly

<400> 132

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

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-CDR-H1

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 Ser 或 Thr

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 係 Ser 或 Thr

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 Ser 或 Lys

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 係 His 或 Tyr

<400> 133

Gly Ser Ile Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 134
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-CDR-H3

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 係 Phe 或 Leu

<400> 134

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Xaa Asp Ile
1 5 10

<210> 135
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-CDR-H2

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 係 Leu 或 Ile

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 係 Gln 或 Arg

<400> 135

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

Gly

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-CDR-H1

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 係 Gly , Pro 或 Arg

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 係 is Asn, Ala 或 Glu

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 係 Met 或 Ile

<400> 136

Tyr Thr Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Xaa His
1 5

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成-CDR-H2

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係 Val 或 Ile

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 係 Ala 或 Thr

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa Gln 或 Arg

<400> 137

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

Gly

<210> 138
<211> 249
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> mTIGIT2

<400> 138

Met His Gly Trp Leu Leu Leu Val Trp Val Gln Gly Leu Ile Gln Ala
1 5 10 15

Ala Phe Leu Ala Thr Ala Ile Gly Ala Thr Ala Gly Thr Ile Asp Thr
20 25 30

Lys Arg Asn Ile Ser Ala Glu Glu Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys
35 40 45

His Phe Ser Ser Asp Thr Ala Glu Val Thr Gln Val Asp Trp Lys Gln
50 55 60

Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Tyr Ser Val Asp Leu Gly Trp His Val
65 70 75 80

Ala Ser Val Phe Ser Asp Arg Val Val Pro Gly Pro Ser Leu Gly Leu
85 90 95

Thr Phe Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr
100 105 110

Tyr His Thr Tyr Pro Gly Gly Ile Tyr Lys Gly Arg Ile Phe Leu Lys
115 120 125

Val Gln Glu Ser Ser Asp Asp Arg Asn Gly Leu Ala Gln Phe Gln Thr
130 135 140

Ala Pro Leu Gly Gly Thr Met Ala Ala Val Leu Gly Leu Ile Cys Leu
145 150 155 160

Met Val Thr Gly Val Thr Val Leu Ala Arg Lys Asp Lys Ser Ile Arg
165 170 175

Met His Ser Ile Glu Ser Gly Leu Gly Arg Thr Glu Ala Glu Pro Gln
180 185 190

Glu Trp Asn Leu Arg Ser Leu Ser Ser Pro Gly Ser Pro Val Gln Thr
195 200 205

Gln Thr Ala Pro Ala Gly Pro Cys Gly Glu Gln Ala Glu Asp Asp Tyr
210 215 220

Ala Asp Pro Gln Glu Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Glu
225 230 235 240

Ser Phe Ile Ala Val Ser Lys Thr Gly
245

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種特異性結合人類具有Ig及ITIM結構域之T細胞免疫受體(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT)) (hTIGIT；SEQ ID NO: 1)且拮抗表現在標的細胞表面上之TIGIT之經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(a) SEQ ID NO: 32之CDR-H3、SEQ ID NO: 40之CDR-H2、SEQ ID NO: 54之CDR-H1、SEQ ID NO: 64之CDR-L3、SEQ ID NO: 68之CDR-L2及SEQ ID NO: 71之CDR-L1；

(b) SEQ ID NO: 31之CDR-H3、SEQ ID NO: 40之CDR-H2、SEQ ID NO: 54之CDR-H1、SEQ ID NO: 64之CDR-L3、SEQ ID NO: 68之CDR-L2及SEQ ID NO: 71之CDR-L1；

(c) SEQ ID NO: 31之CDR-H3、SEQ ID NO: 39之CDR-H2、SEQ ID NO: 51之CDR-H1、SEQ ID NO: 64之CDR-L3、SEQ ID NO: 68之CDR-L2及SEQ ID NO: 71之CDR-L1；

(d) SEQ ID NO: 31之CDR-H3、SEQ ID NO: 40之CDR-H2、SEQ ID NO: 52之CDR-H1、SEQ ID NO: 64之CDR-L3、SEQ ID NO: 68之CDR-L2及SEQ ID NO: 71之CDR-L1；或

(e) SEQ ID NO: 31之CDR-H3、SEQ ID NO: 41之CDR-H2、SEQ ID NO: 53之CDR-H1、SEQ ID NO: 64之CDR-L3、SEQ ID NO: 68之CDR-L2及SEQ ID NO: 71之CDR-L1。

【第2項】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中：

(a)如請求項1 (a)之抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 13之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；

(b)如請求項1 (b)之抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 12之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；

(c)如請求項1 (a)之抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 14之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；

(d)如請求項1 (a)之抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 15之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；

(e)如請求項1 (c)之抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 9之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；

(f) 如請求項1 (d)之抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 10之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列；或

(g)如請求項1 (e)之抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 11之V_H序列及SEQ ID NO: 26之V_L序列。

【第3項】

如請求項2之抗體或其抗原結合片段，其中：

(a)如請求項2 (a)之抗體或其抗原結合片段包含(i) SEQ ID NO: 99之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 100之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；

(b)如請求項2 (b)之抗體或其抗原結合片段包含(i) SEQ ID NO: 97之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 98之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；

(c)如請求項2 (c)之抗體或其抗原結合片段包含(i) SEQ ID NO:

101之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 102之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；

(d)如請求項2 (d)之抗體或其抗原結合片段包含(i) SEQ ID NO: 103之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 104之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；

(e)如請求項2 (e)之抗體或其抗原結合片段包含(i) SEQ ID NO: 90之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 91之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；

(f) 如請求項2 (f)之抗體或其抗原結合片段包含(i) SEQ ID NO: 93之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 94之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或

(g)如請求項2 (g)之抗體或其抗原結合片段包含(i) SEQ ID NO: 95之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈；或(ii) SEQ ID NO: 96之重鏈及SEQ ID NO: 92之輕鏈。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段：

(a)抑制CD155與TIGIT之結合；

(b)抑制CD112與TIGIT之結合；

(c)抑制CD226與TIGIT之締合；

(d)活化效應T細胞或自然殺手(NK)細胞；

(e)減少組織中或循環中調控T細胞之數量；

(f) 抑制調控T細胞對效應T細胞之阻抑；

(g)不與脊髓灰白質炎病毒受體-相關1 (poliovirus receptor-related 1 (PVRL1)、脊髓灰白質炎病毒受體-相關2 (poliovirus receptor-related 2 (PVRL2)、脊髓灰白質炎病毒受體-相關2 (poliovirus receptor-related 3 (PVRL3)或脊髓灰白質炎病毒受體-相關2 (poliovirus receptor-related 4 (PVRL4)中之任一者特異性結合；或

(h)能夠實現(a)至(g)之任一組合。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段 (a) 特異性結合食蟹猴TIGIT (cTIGIT；SEQ ID NO: 2)；(b) 以低於(係藉由較高K_D所指示) 抗體或其抗原結合片段對hTIGIT之親和力之親和力結合鼠類TIGIT (mTIGIT；SEQ ID NO: 3)，或不結合mTIGIT；或(c) 能夠實現(a)及(b)。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段：(a) 特異性結合cTIGIT (SEQ ID NO: 2)；(b) 以低於(係藉由較高K_D所指示) 抗體或其抗原結合片段對hTIGIT及cTIGIT之親和力之親和力結合mTIGIT (SEQ ID NO: 3)；及(c) 抑制CD155與TIGIT之結合。

【第7項】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體係單株抗體。

【第8項】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體選自人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。

【第9項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段具有多特異性。

【第10項】

如請求項9之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合一種以上之抗原或單一抗原上一個以上之表位。

【第11項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含抗體片段。

【第12項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含替代支架。

【第13項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含免疫球蛋白恆定區。

【第14項】

如請求項1或2之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自IgA、IgD、IgE、IgG或IgM之類別之重鏈恆定區。

【第15項】

如請求項14之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含該類別IgG及選自IgG4、IgG1、IgG2或IgG3之子類之重鏈恆定區。

【第16項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以小於約10 nM之K_D結合hTIGIT (SEQ ID NO: 1)，係藉由生物膜干涉技術所量測。

【第17項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以小於約5 nM之K_D結合hTIGIT (SEQ ID NO: 1)，係藉由生物膜干涉技術所量測。

【第18項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以小於約2 nM之K_D結合hTIGIT (SEQ ID NO: 1)，係藉由生物膜干涉技術所量測。

【第19項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以小於約100 nM之K_D結合cTIGIT (SEQ ID NO: 2)，係藉由生物膜干涉技術所量測。

【第20項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以小於約10 nM之K_D結合cTIGIT (SEQ ID NO: 2)，係藉由生物膜干涉技術所量測，或該抗體或其抗原結合片段在生物膜干涉技術分析中該抗體或其抗原結合片段顯示不與mTIGIT顯著結合。

【第21項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中在生物膜干涉技術分析中該抗體或其抗原結合片段顯示不與mTIGIT顯著結合，或該

抗體或其抗原結合片段以小於約50 nM之K_D結合至細胞表面mTIGIT。

【第22項】

如請求項21之抗體或其抗原結合片段，其中該mTIGIT包含SEQ ID NO: 3。

【第23項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含在其N末端具有焦麩胺酸(pE)殘基之多肽序列。

【第24項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含N末端Q經pE取代之V_H序列。

【第25項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含N末端E經pE取代之V_L序列。

【第26項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含N末端Q經pE取代之重鏈序列。

【第27項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含N末端E經pE取代之輕鏈序列。

【第28項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其用作藥劑。

【第29項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其用於治療癌症

或病毒感染。

【第30項】

如請求項29之抗體或其抗原結合片段，其用於治療癌症，其中該癌症選自實體腫瘤及血液腫瘤。

【第31項】

如請求項1至3中任一項之抗體或其抗原結合片段，其用作藥劑來治療對先前療法無反應之疾病或病況。

【第32項】

如請求項31之抗體或其抗原結合片段，其中該先前療法係包含抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑之療法。

【第33項】

一種經分離聚核苷酸，其編碼如請求項1至32中任一項之抗體或其抗原結合片段、其V_H、其V_L、其輕鏈、其重鏈或其抗原結合部分。

【第34項】

一種載體，其包含如請求項33之聚核苷酸。

【第35項】

一種宿主細胞，其包含如請求項33之聚核苷酸或如請求項34之載體。

【第36項】

一種產生如請求項1至32中任一項之抗體或其抗原結合片段之方法，其包含在如請求項35之宿主細胞中表現該抗體或其抗原結合片段及分離該表現之抗體或其抗原結合片段。

【第37項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至32中任一項之抗體或其抗原結合片段。

【第38項】

如請求項37之醫藥組合物，其進一步包含拮抗PD-1或阻斷PD-L1與PD-1之相互作用之抗體。

【第39項】

如請求項37或38之醫藥組合物，其用作藥劑。

【第40項】

如請求項37或38之醫藥組合物，其用於治療癌症或病毒感染。

【第41項】

如請求項40之醫藥組合物，其用於治療癌症，其中該癌症選自實體腫瘤及血液腫瘤。

【第42項】

如請求項37或38之醫藥組合物，其用作藥劑來治療對先前療法無反應之疾病或病況。

【第43項】

如請求項42之醫藥組合物，其中該先前療法係包含抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑之療法。

【第44項】

一種如請求項1至32中任一項之抗體或其抗原結合片段或如請求項37至43中任一項之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療個體之疾病或病況的藥物，其中該疾病或病況係癌症或病毒感染。

【第45項】

如請求項44之用途，其中該疾病或病況係癌症，且該癌症選自實體腫瘤及血液腫瘤。

【第46項】

一種如請求項1至32中任一項之抗體或其抗原結合片段或如請求項37至43中任一項之醫藥組合物的用途，其係用於製備調節個體之免疫反應的藥物。

【第47項】

一種如請求項1至32中任一項之抗體或其抗原結合片段或如請求項37至43中任一項之醫藥組合物及一或多種其他治療劑的用途，其係用於製備治療個體之癌症或病毒感染或調節個體之免疫反應的藥物。

【第48項】

如請求項47之用途，其中該其他治療劑選自抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑、化學療法、免疫刺激劑、輻射及其組合。

【第49項】

如請求項48之用途，其中該其他治療劑係抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑，且其中抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的該藥劑選自抗體、肽模擬物、小分子或編碼該藥劑之核酸。

【第50項】

如請求項49之用途，其中抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的該藥劑選自派姆單抗(pembrolizumab)、尼沃魯單抗(nivolumab)、阿替珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、磺胺間甲氧嘧啶(sulfamonomethoxine)1及磺胺甲噻二唑(sulfamethizole)2。

【第51項】

如請求項48之用途，其中該其他治療劑係選自以下之免疫刺激劑：(a) 阻斷免疫細胞之抑制受體或其配體之信號傳導的藥劑或編碼該藥劑之核酸；(b) 免疫細胞之刺激受體之激動劑或編碼該激動劑之核酸；(c) 細胞介素或編碼細胞介素之核酸；(d) 溶瘤病毒或編碼溶瘤病毒之核酸；(e) 表現嵌合抗原受體之T細胞；(f) 雙特異性或多特異性T細胞定向抗體或編碼該抗體之核酸；(g) 抗TGF-β抗體或編碼該抗體之核酸；(h) TGF-β陷阱或編碼該陷阱之核酸；(i) 針對癌症相關抗原之疫苗，包括該抗原或編碼該抗原之核酸；及(j) 其組合。

【第52項】

如請求項51之用途，其中該其他治療劑係阻斷免疫細胞之抑制受體或其配體之信號傳導的藥劑或編碼該藥劑之核酸，且該抑制受體或其配體選自CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、Tim3、神經突蛋白(neuritin)、BTLA、CECAM-1、CECAM-5、VISTA、LAIR1、CD160、2B4、TGF-R、KIR及其組合。

【第53項】

如請求項51之用途，其中該其他治療劑係免疫細胞之刺激受體之激動劑或編碼該激動劑之核酸，且免疫細胞之該刺激受體選自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD28、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、CD83配體及其組合。

【第54項】

如請求項51之用途，其中該其他治療劑係細胞介素或編碼細胞介素之核酸，該細胞介素選自IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及其組合。

【第55項】

如請求項51之用途，其中該其他治療劑係溶瘤病毒或編碼溶瘤病毒之核酸，該溶瘤病毒選自單純皰疹病毒、水皰性口炎病毒、腺病毒、新城雞瘟病毒(Newcastle disease virus)、牛痘病毒、馬拉巴病毒(maraba virus)及其組合。

【第56項】

如請求項47至55中任一項之用途，其中該其他治療劑與該抗體或其抗原結合片段調配於同一醫藥組合物中。

【第57項】

如請求項47至55中任一項之用途，其中該其他治療劑與該抗體或其抗原結合片段調配於不同醫藥組合物中。

【第58項】

如請求項47至55中任一項之用途，其中該投與其他治療劑係在投與該抗體或其抗原結合片段之前投與。

【第59項】

如請求項47至55中任一項之用途，其中該投與其他治療劑係在投與該抗體或其抗原結合片段之後投與。

【第60項】

如請求項47至55中任一項之用途，其中該投與其他治療劑係與該抗體或其抗原結合片段同時投與。

【第61項】

如請求項47至55中任一項之用途，其中該個體係在實施該方法之前已經接受抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑治療之個體。

【第62項】

如請求項44至47中任一項之用途，其中該個體所患有之該疾病或病況對先前療法無反應。

【第63項】

如請求項62之用途，其中該先前療法係包含抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑之療法。

【第64項】

一種套組，其包含如請求項37之醫藥組合物及使用該醫藥組合物之說明書。

【第65項】

如請求項64之套組，其進一步包含包括其他治療劑的另一醫藥組合物及使用該其他治療劑之說明書。

【第66項】

如請求項65之套組，其中該其他治療劑選自抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑、化學療法、免疫刺激劑、輻射及其組合。

【第67項】

如請求項66之套組，其中該其他治療劑係抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的藥劑，且其中抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的該藥劑選自抗體、肽模擬物、小分子或編碼該藥劑之核酸。

【第68項】

如請求項67之套組，其中抑制PD-1與PD-L1之間之相互作用的該藥劑選自派姆單抗、尼沃魯單抗、阿替珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、BMS-936559、磺胺間甲氧嘧啶1及磺胺甲噻二唑2。

【第69項】

如請求項66之套組，其中該其他治療劑係選自以下之免疫刺激劑：(a) 阻斷免疫細胞之抑制受體或其配體之信號傳導的藥劑或編碼該藥劑之核酸；(b) 免疫細胞之刺激受體之激動劑或編碼該激動劑之核酸；(c) 細胞介素或編碼細胞介素之核酸；(d) 溶瘤病毒或編碼溶瘤病毒之核酸；(e) 表現嵌合抗原受體之T細胞；(f) 雙特異性或多特異性T細胞定向抗體或編碼該抗體之核酸；(g) 抗TGF-β抗體或編碼該抗體之核酸；(h) TGF-β陷阱或編碼該陷阱之核酸；(i) 針對癌症相關抗原之疫苗，包括該抗原或編碼該抗原之核酸；及(j) 其組合。

【第70項】

如請求項69之套組，其中該其他治療劑係阻斷免疫細胞之抑制受體或其配體之信號傳導的藥劑或編碼該藥劑之核酸，且該抑制受體或其配體選自CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、Tim3、神經突蛋白、BTLA、CECAM-1、CECAM-5、VISTA、LAIR1、CD160、2B4、TGF-R、KIR及其組合。

【第71項】

如請求項69之套組，其中該其他治療劑係免疫細胞之刺激受體之激動劑或編碼該激動劑之核酸，且免疫細胞之該刺激受體選自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD28、CD30、CD40、BAFFR、

HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、CD83配體及其組合。

【第72項】

如請求項69之套組，其中該其他治療劑係細胞介素或編碼細胞介素之核酸，該細胞介素選自IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及其組合。

【第73項】

如請求項69之套組，其中該其他治療劑係溶瘤病毒或編碼溶瘤病毒之核酸，該溶瘤病毒選自單純皰疹病毒、水皰性口炎病毒、腺病毒、新城雞瘟病毒、牛痘病毒、馬拉巴病毒及其組合。

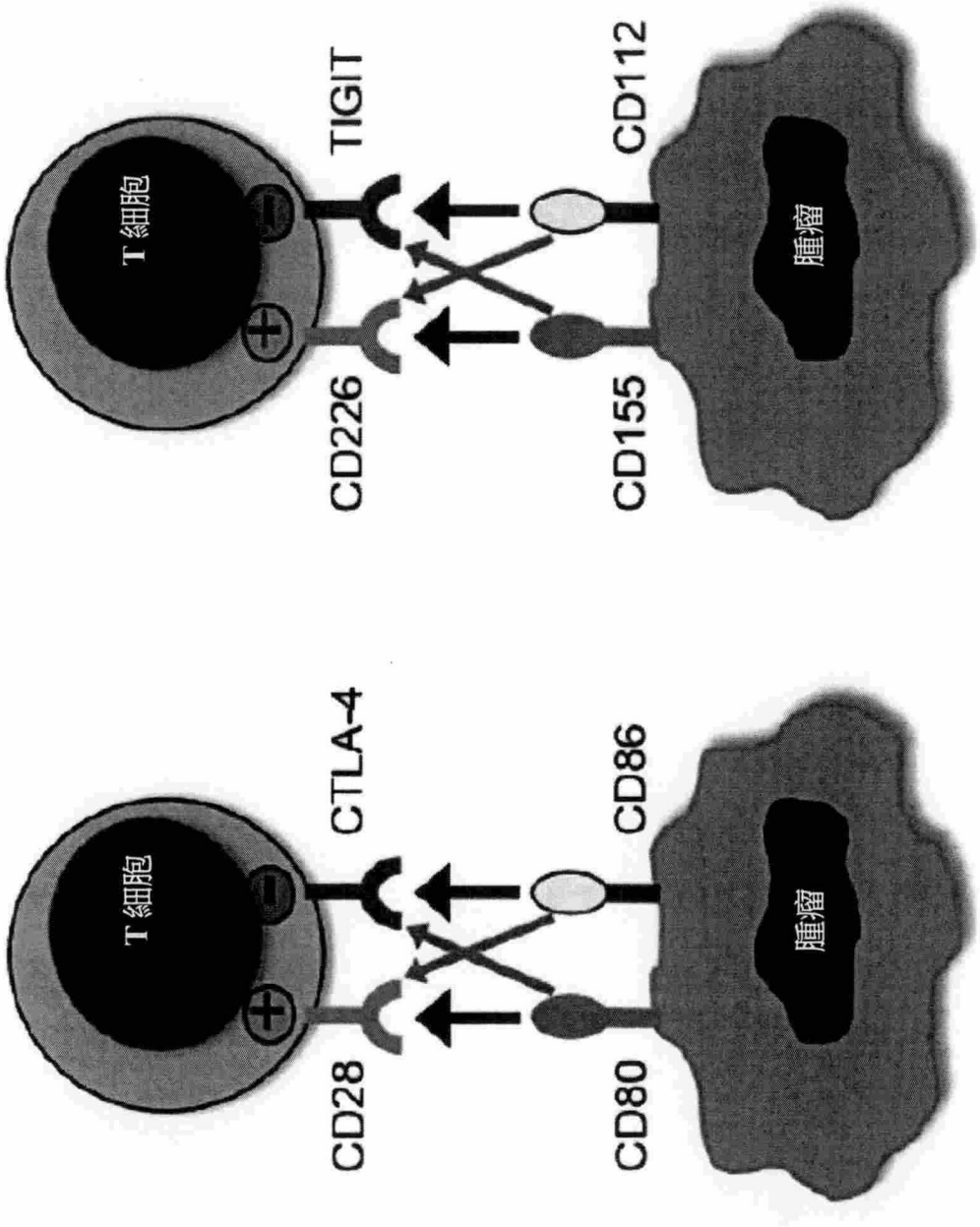
【發明圖式】

```
                                  10        20        30        40        50
                          ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
人類\TIGIT\NP_776160.2    ------MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQ-
食蟹猴\TIGIT\XP_005548157.1 ------..............K....V.........M..........H.HS
小鼠\TIGIT\NP_001139797.1 AFLATGATA...D.KR.....E...V.....F..D..E....D.K....-
大鼠\TIGIT\XP_008766987.1 AFLAAGATA..M..K......E...VV....F..D..E........R..-
Clustal一致性                  :**::*. ****::***::****:**  *:****:*:*:*:

                                  60        70        80        90       100
                          ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
人類\TIGIT\NP_776160.2    LLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYP
食蟹猴\TIGIT\XP_005548157.1 ....R..E.....Y.A...................M........T.....
小鼠\TIGIT\NP_001139797.1 ....YSV.....VASV.S...V...S....F....M........T.....
大鼠\TIGIT\XP_008766987.1 ...VYSV....YVPSV.S...V...S....F....T........T.....
Clustal一致性                 ***: ..:***::   *.***.***.****:**** ******** *****

                                 110       120
                          ....|....|....|....|....|..
人類\TIGIT\NP_776160.2    DGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIP
食蟹猴\TIGIT\XP_005548157.1 ....R...............S......
小鼠\TIGIT\NP_001139797.1 G.I.K.....K.Q.....QFQTAP---
大鼠\TIGIT\XP_008766987.1 ..I.K.....K.Q...AH-FQIA----
Clustal一致性                 * * *****:* ***.  .
```

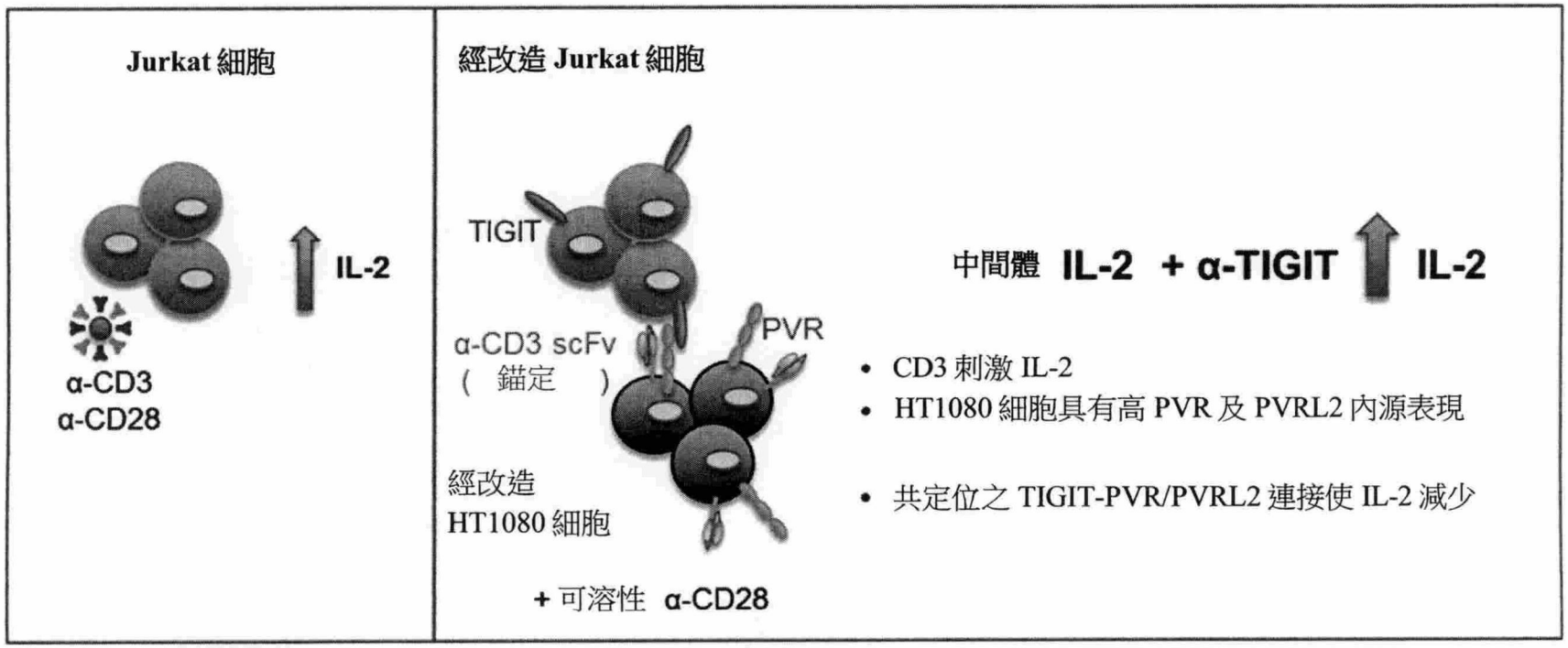
【圖 1A】

```
人類\PVRL4\ECD\Q96NY8          ---GELETSDVVTVVLGQDAKLPCFYRGDSGEQVGQVAWARVDAGEGAQELALLHSKYGL
人類\TIGIT\ECD\NP_776160.2     MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSS-TTAQVTQVNWEQQ-----DQLLAICNADLGW
Clustal一致性                     * :**:  ::.  * .  * *.  . :  ** ** * :       * **: .:. *

人類\PVRL4\ECD\Q96NY8          HVSPAYEGRVEQPPPPRNPLDGSVLLRNAVQADEGEYECRVSTFPAGSFQARLRLRVLVP
人類\TIGIT\ECD\NP_776160.2     HISPSFKDRVAPGPGLG------LTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLES
Clustal一致性                  *:**::: **   *         : *:. .  * *** *   *:* *:: .*: *.**

人類\PVRL4\ECD\Q96NY8          PLPSLNPGPALEEGQGLTLAASCTAEGSPAPSVTWDTEVKGTTSSRSFKHSRSAAVTSEF
人類\TIGIT\ECD\NP 776160.2     SVAEHGARFQIP-----------------------------------------------
Clustal一致性                   : .      :

人類\PVRL4\ECD\Q96NY8          HLVPSRSMNGQPLTCVVSHPGLLQDQRITHILHVSFLAEASVRGLEDQNLWHIGREGAML
人類\TIGIT\ECD\NP 776160.2     ------------------------------------------------------------
Clustal一致性

人類\PVRL4\ECD\Q96NY8          KCLSEGQPPPSYNWTRLDGPLPSGVRVDGDTLGFPPLTTEHSGIYVCHVSNEFSSRDSQV
人類\TIGIT\ECD\NP 776160.2     ------------------------------------------------------------
Clustal一致性

人類\PVRL4\ECD\Q96NY8          TVDVLDPQEDSGKQVDLVSAS
人類\TIGIT\ECD\NP_776160.2     ---------------------
```

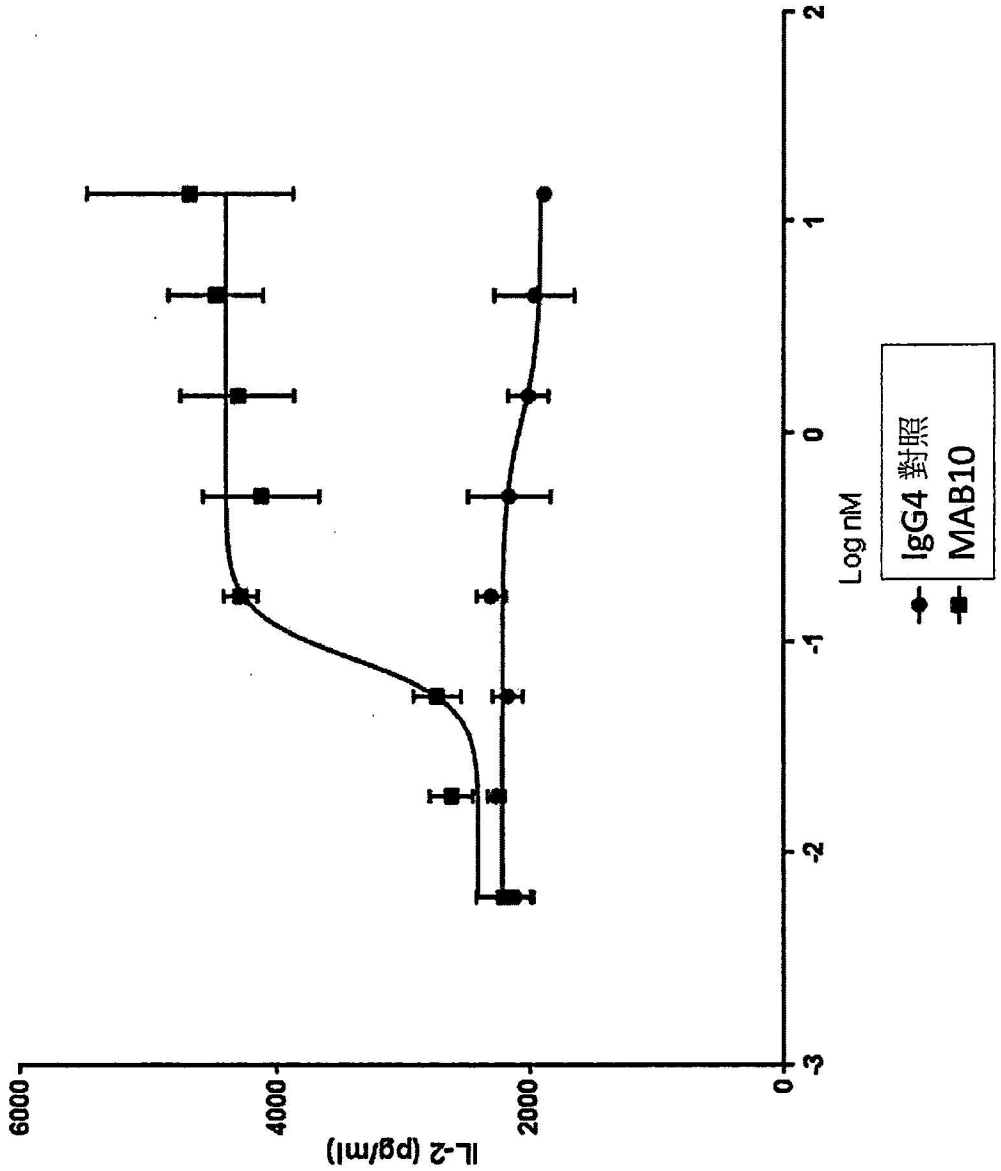
【圖 1B】



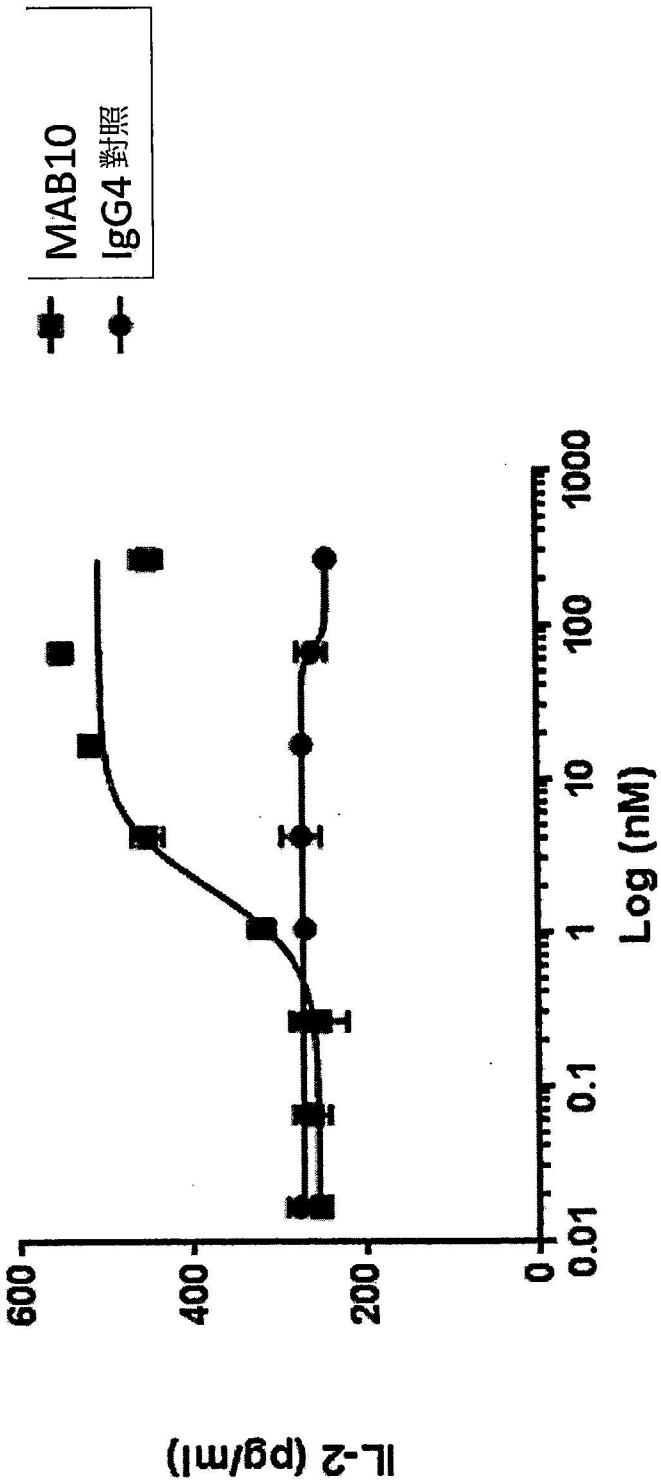
【圖 2】


Jurkat 細胞
IL-2
α-CD3
α-CD28
經改造 Jurkat 細胞
TIGIT
PVR
α-CD3 scFv
(錨定)
經改造
HT1080 細胞
+ 可溶性 α-CD28
中間體 IL-2 + α-TIGIT IL-2
• CD3 刺激 IL-2
• HT1080 細胞具有高 PVR 及 PVRL2 內源表現
• 共定位之 TIGIT-PVR/PVRL2 連接使 IL-2 減少

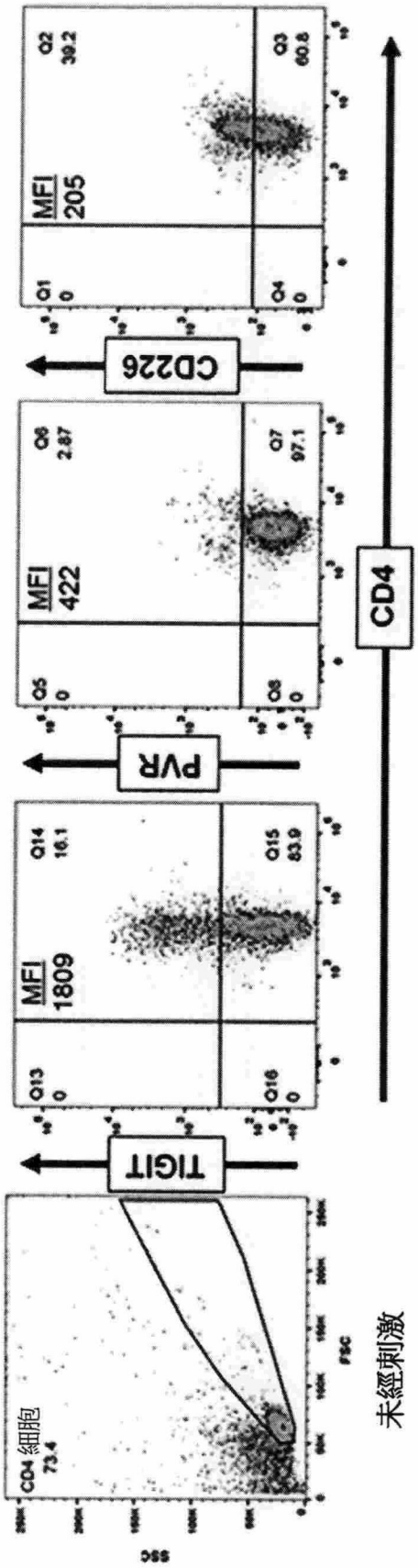
【圖 3】



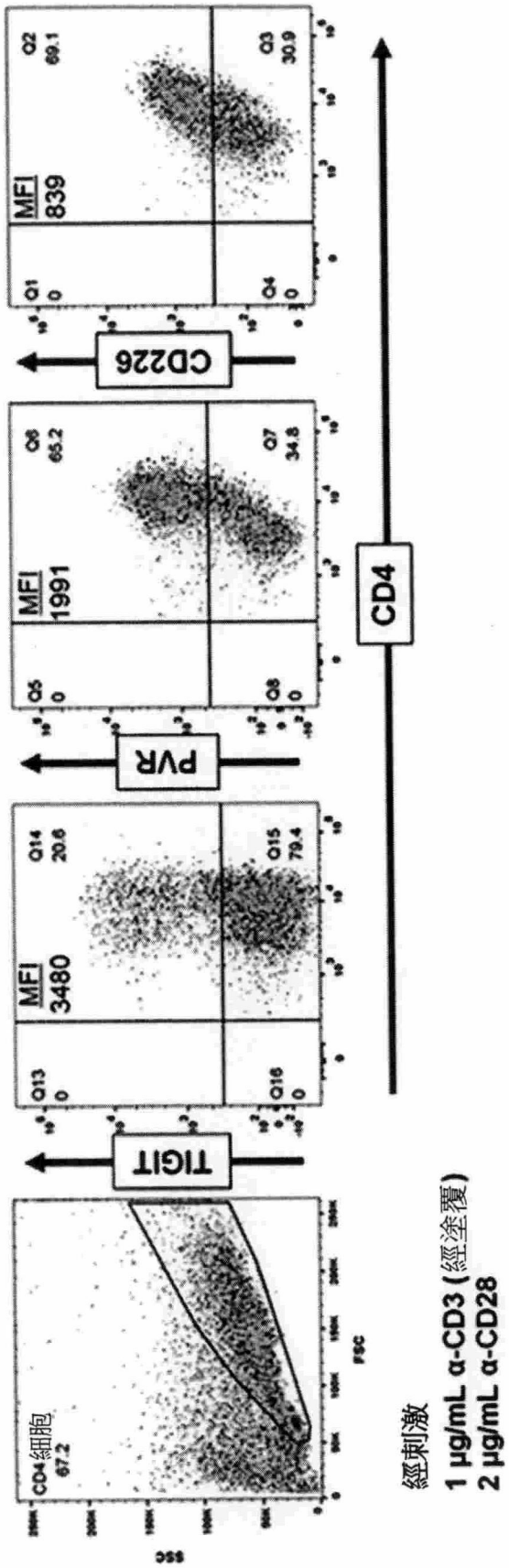
【圖 4A】



【圖 4B】

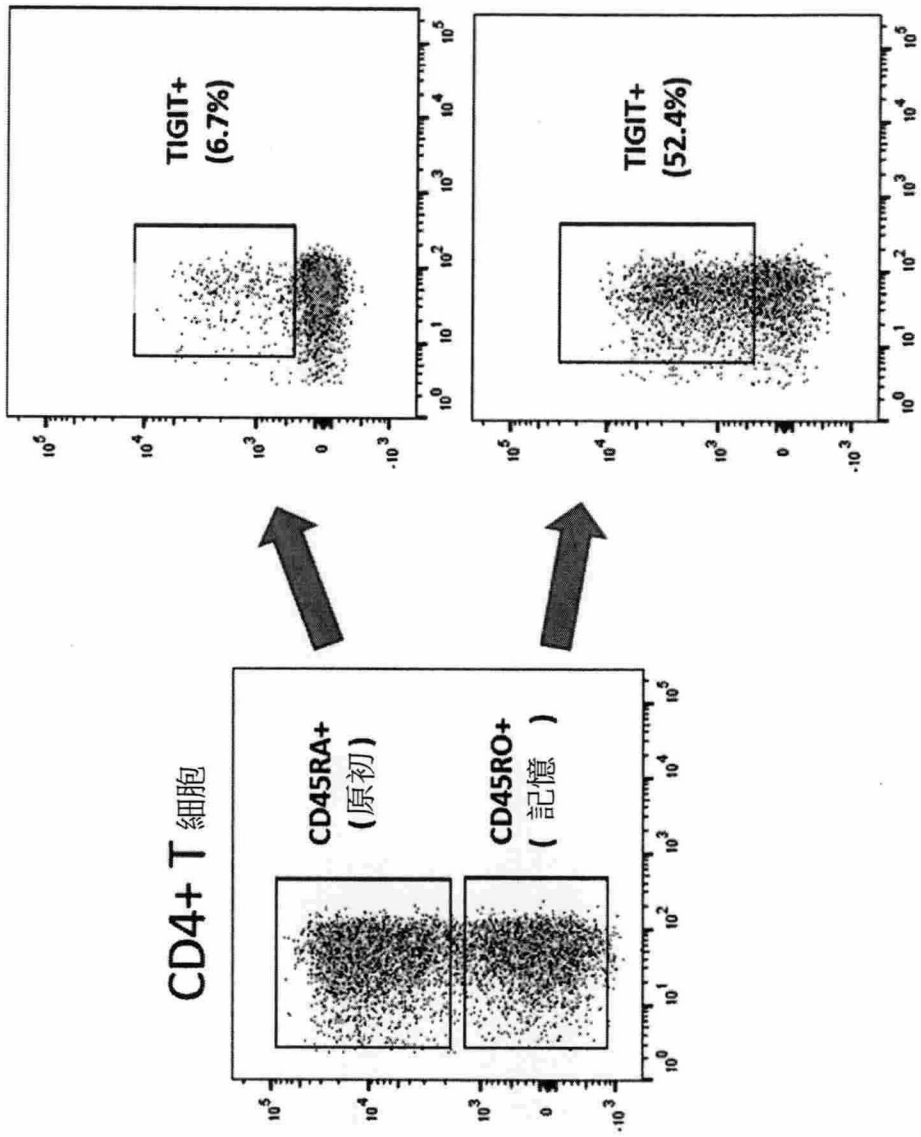


【圖 5A】

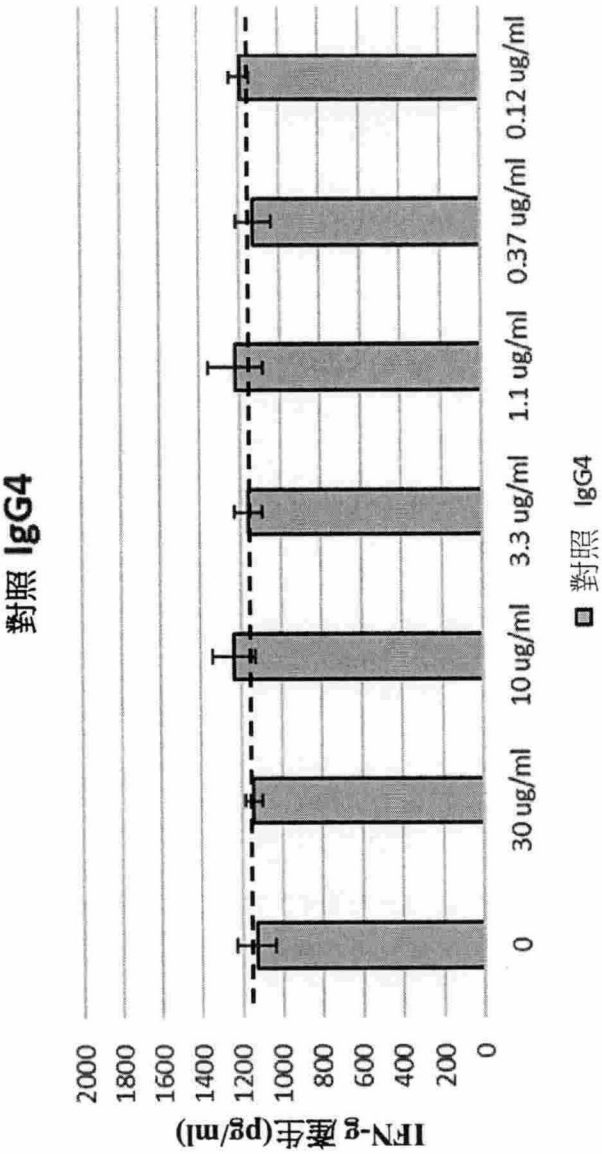


經刺激
1 μg/mL α-CD3 (經塗覆)
2 μg/mL α-CD28

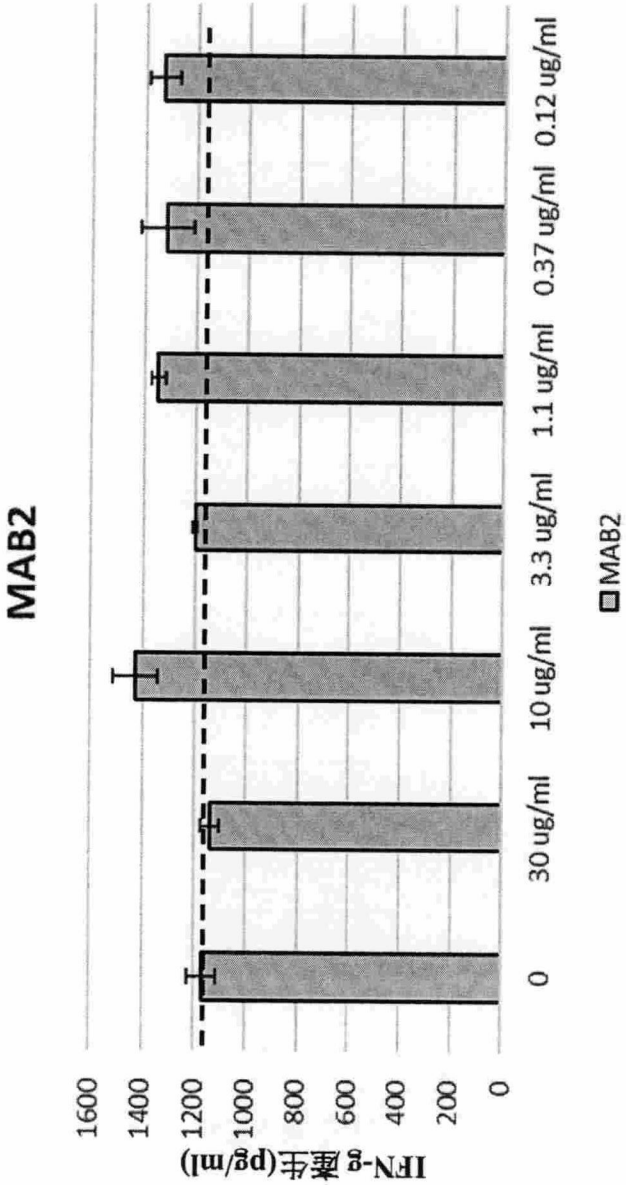
【圖 5B】



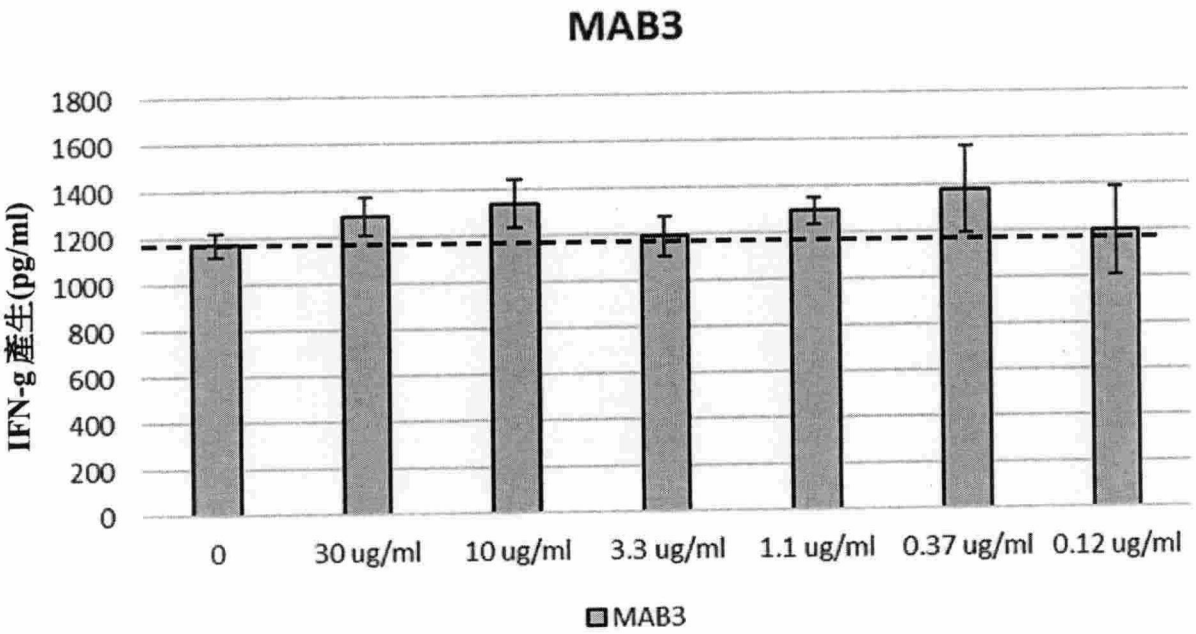
【圖 5C】


對照 IgG4
IFN-g 產生(pg/ml)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3.3 ug/ml
1.1 ug/ml
0.37 ug/ml
0.12 ug/ml
對照 IgG4

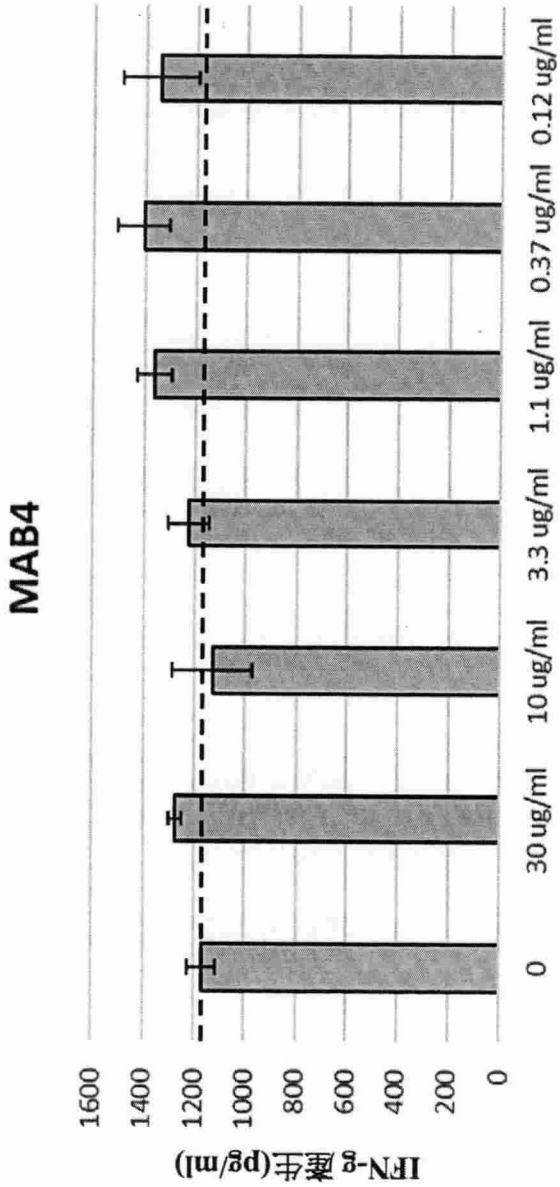
【圖 6A】



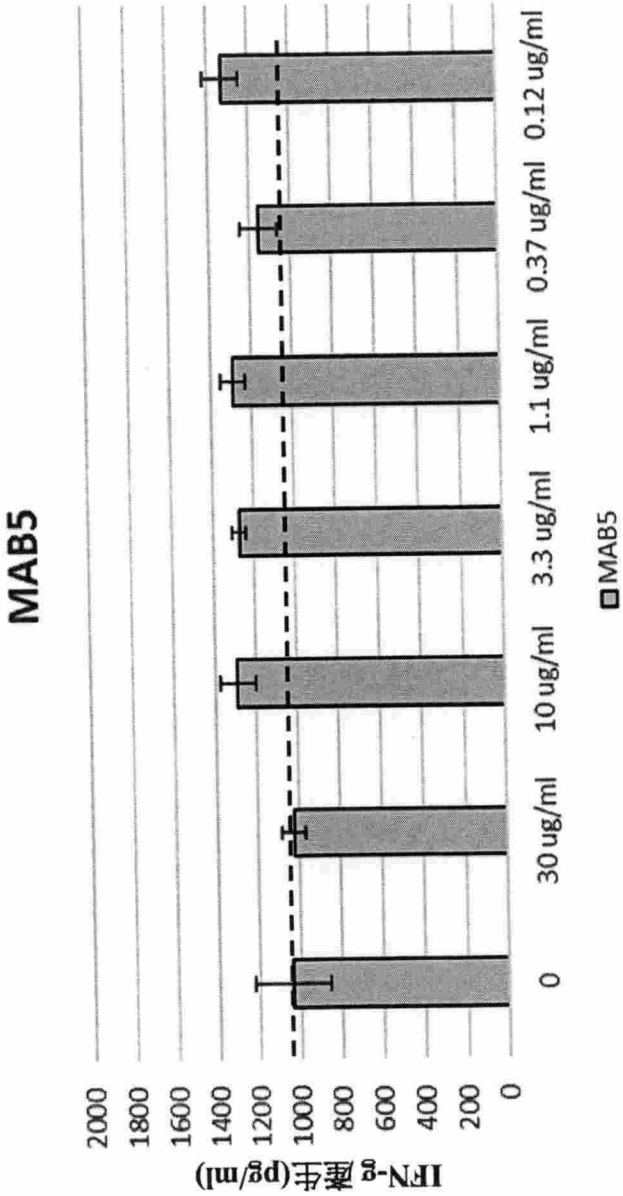
【圖 6B】


MAB3
IFN-g 產生(pg/ml)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3.3 ug/ml
1.1 ug/ml
0.37 ug/ml
0.12 ug/ml
MAB3

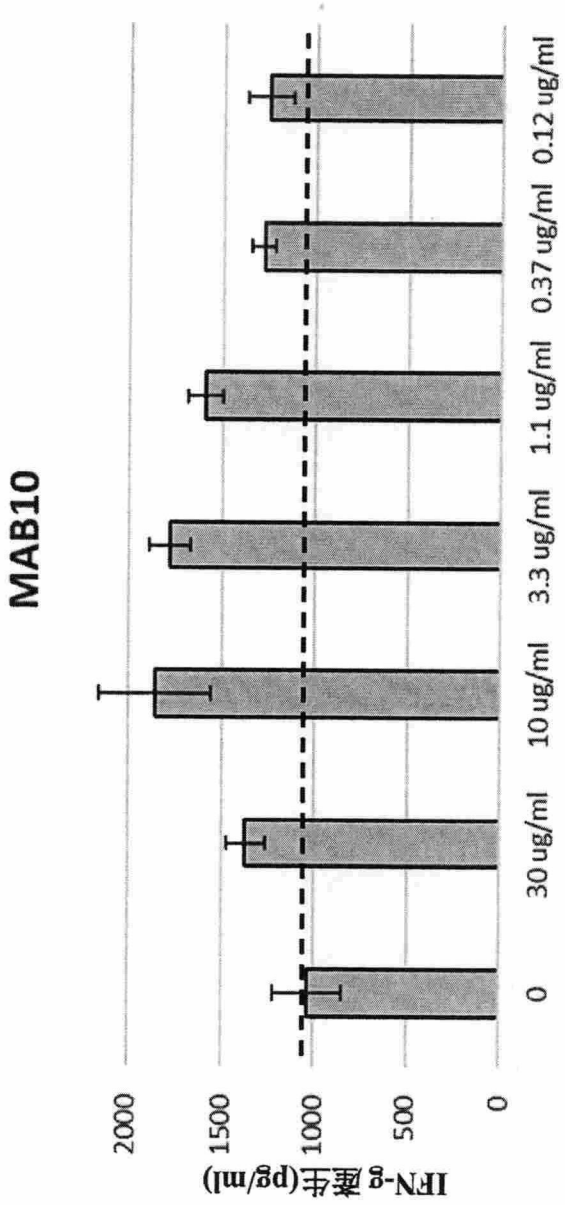
【圖 6C】



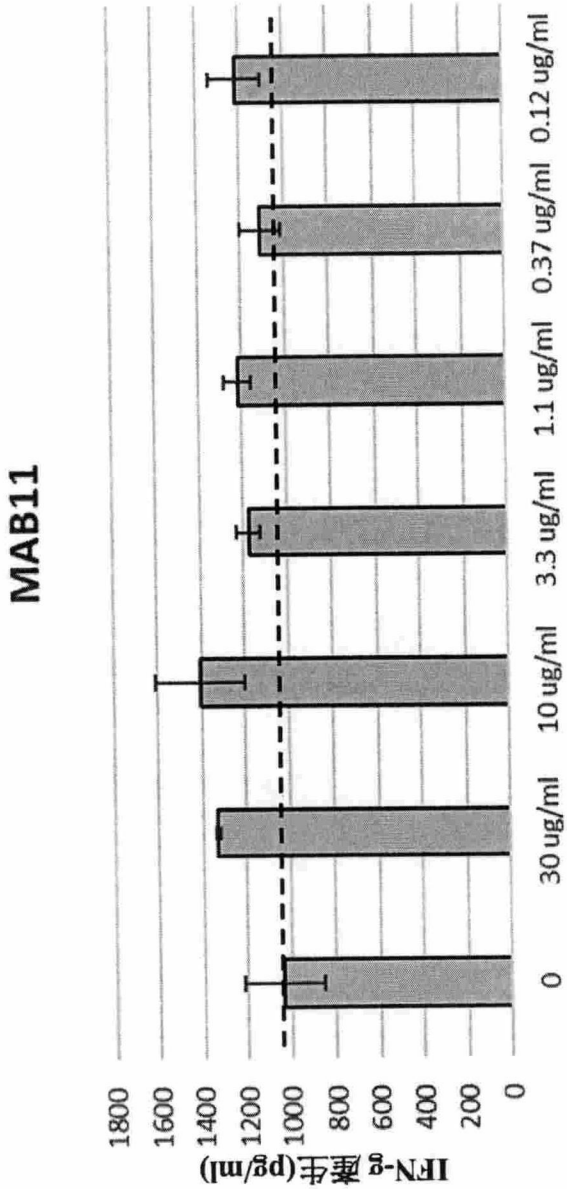
【圖 6D】


MAB5
IFN-g 產生(pg/ml)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3.3 ug/ml
1.1 ug/ml
0.37 ug/ml
0.12 ug/ml
MAB5

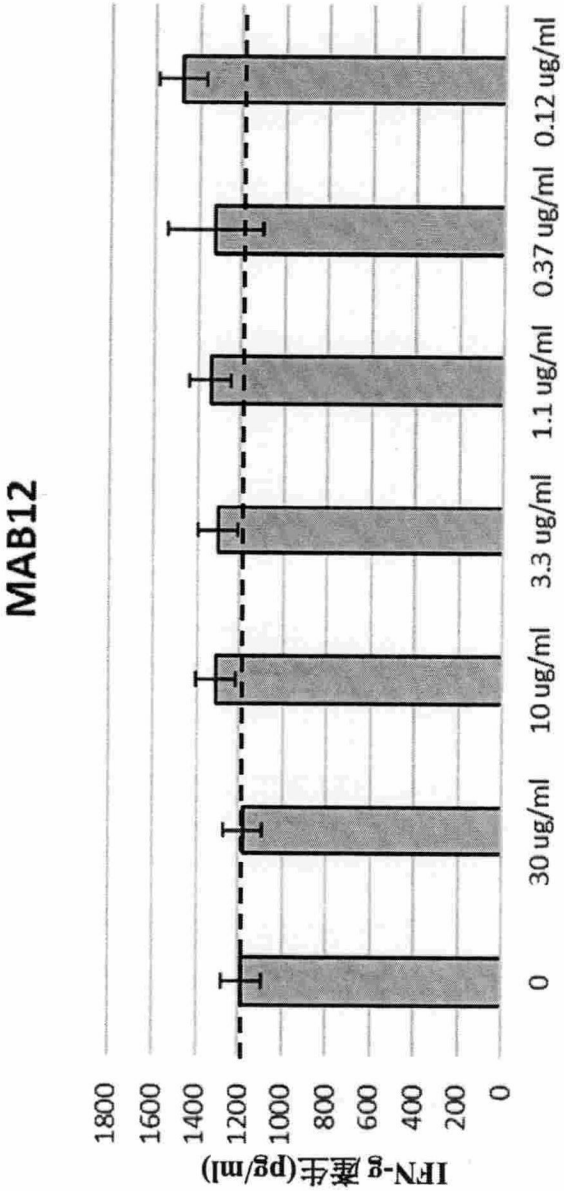
【圖 6E】



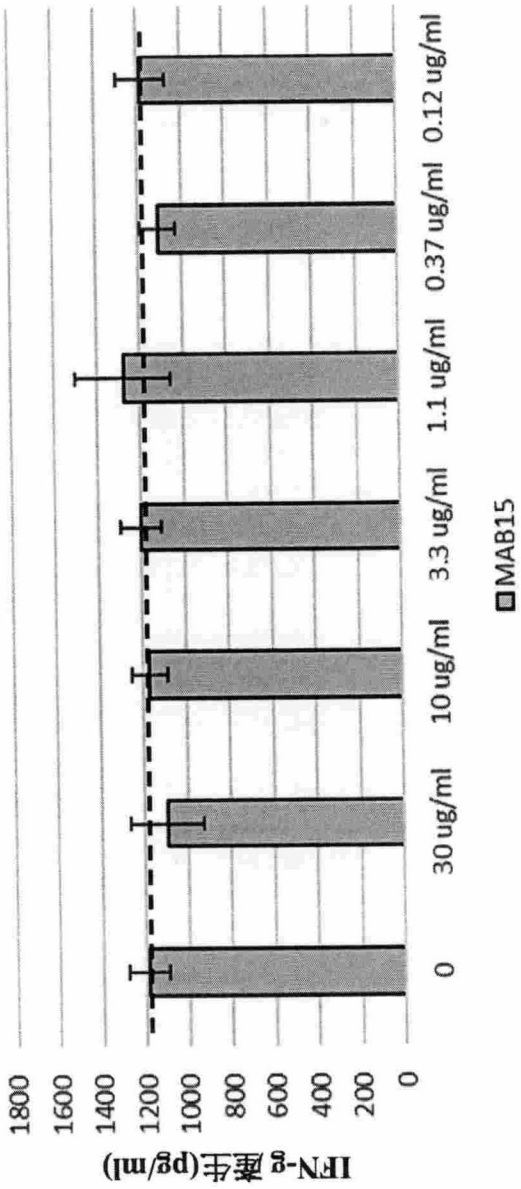
【圖 6F】


MAB11
IFN-g 產生(pg/ml)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3.3 ug/ml
1.1 ug/ml
0.37 ug/ml
0.12 ug/ml
MAB11

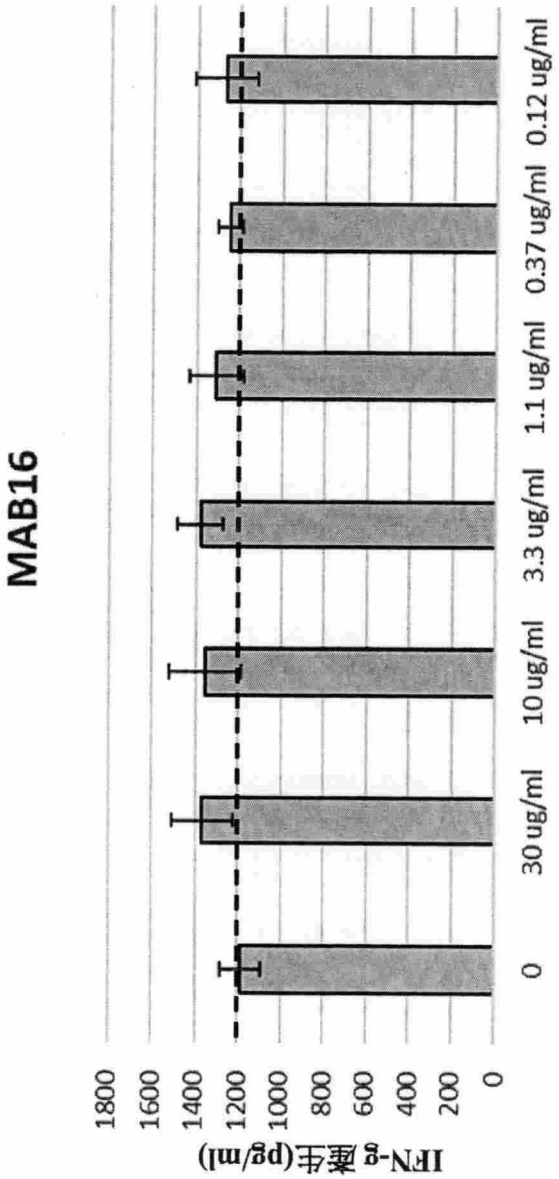
【圖 6G】



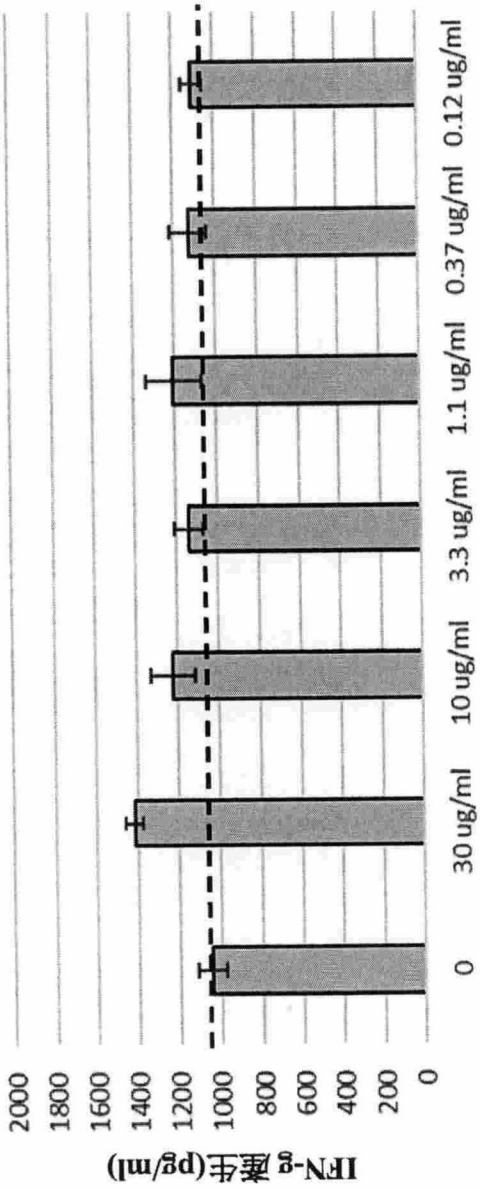
【圖 6H】


MAB15
IFN-g 產生(pg/ml)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30 ug/ml
10 ug/ml
3.3 ug/ml
1.1 ug/ml
0.37 ug/ml
0.12 ug/ml
MAB15

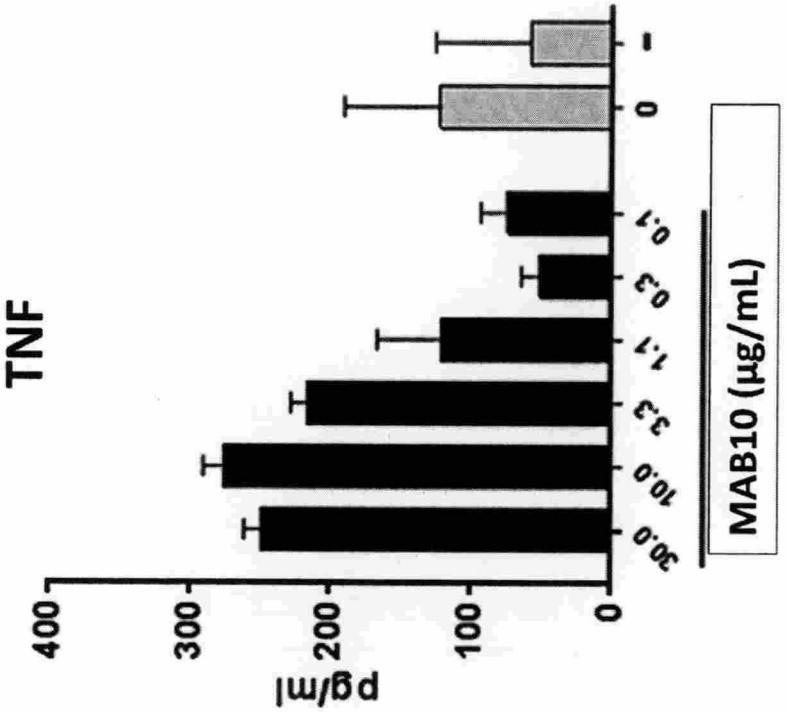
【圖 6I】



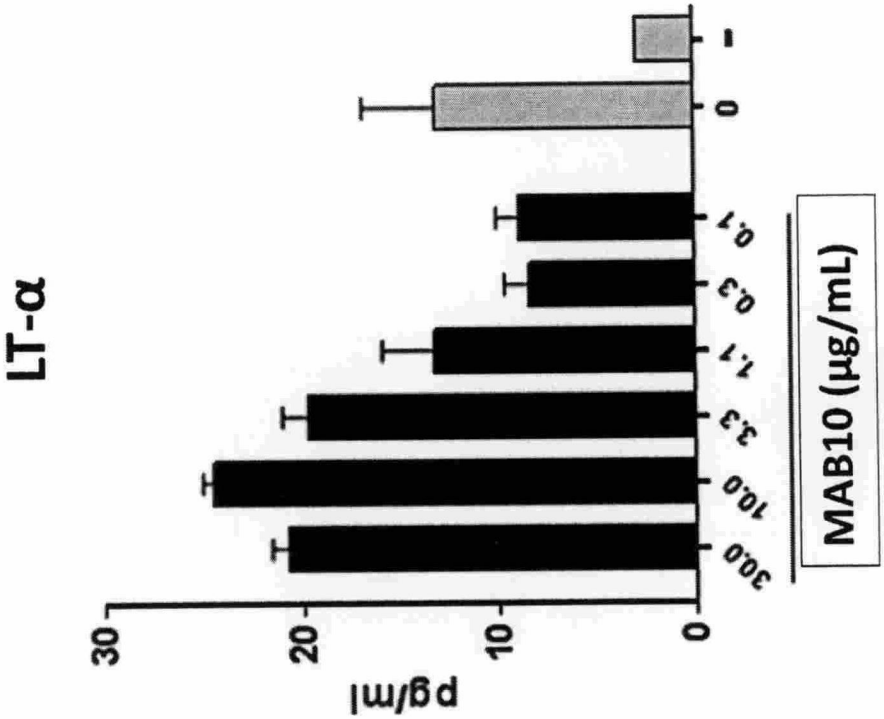
【圖 6J】



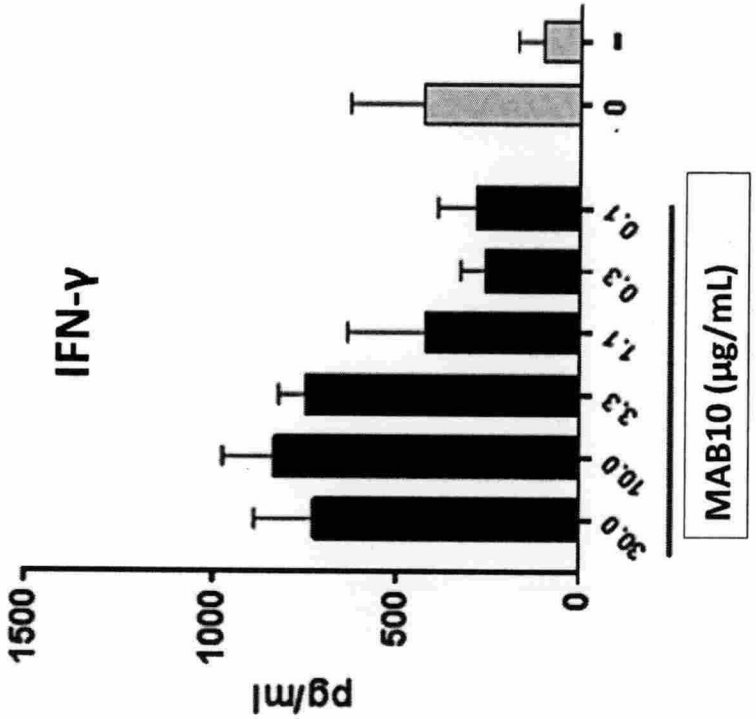
【圖 6K】



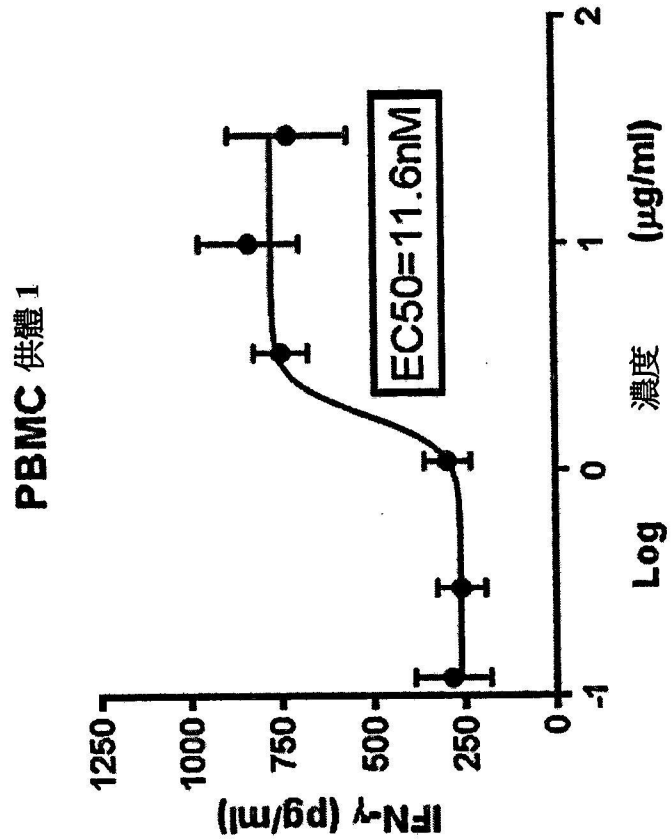
【圖 6L】



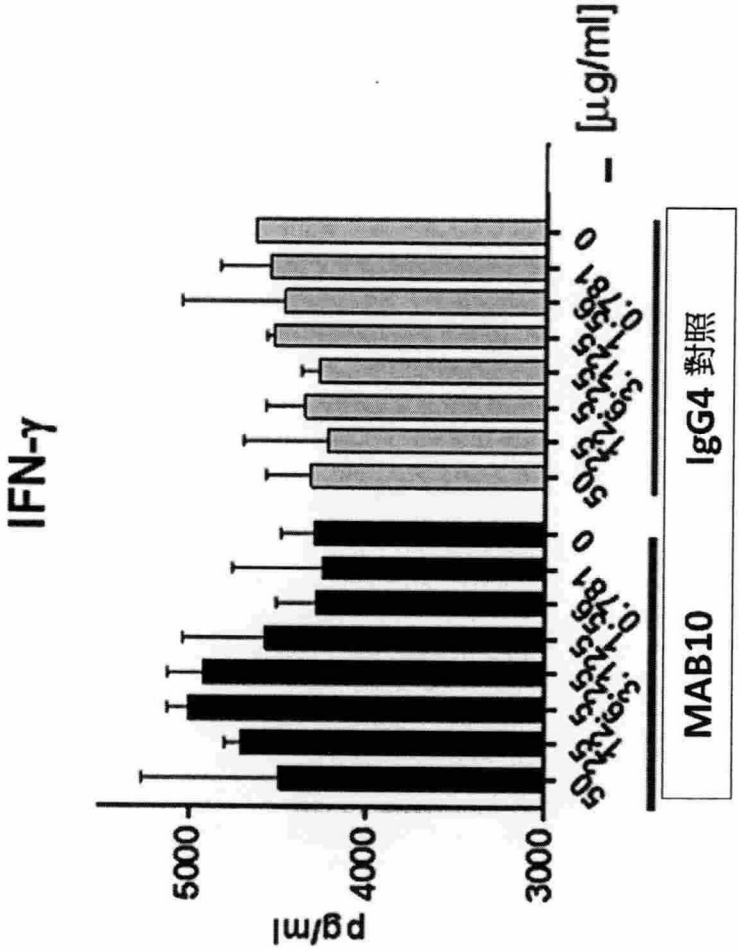
【圖 6M】



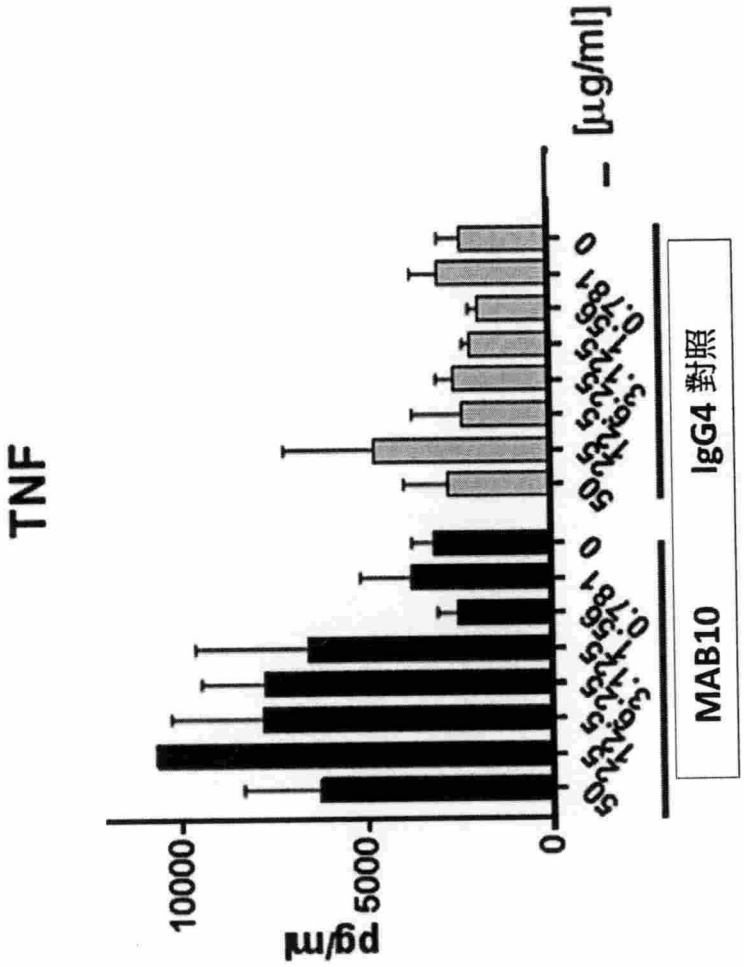
【圖 6N】


PBMC 供體 1
IFN-γ (pg/ml)
1250
1000
750
500
250
0
-1
0
1
2
Log 濃度 (μg/ml)
EC50=11.6nM

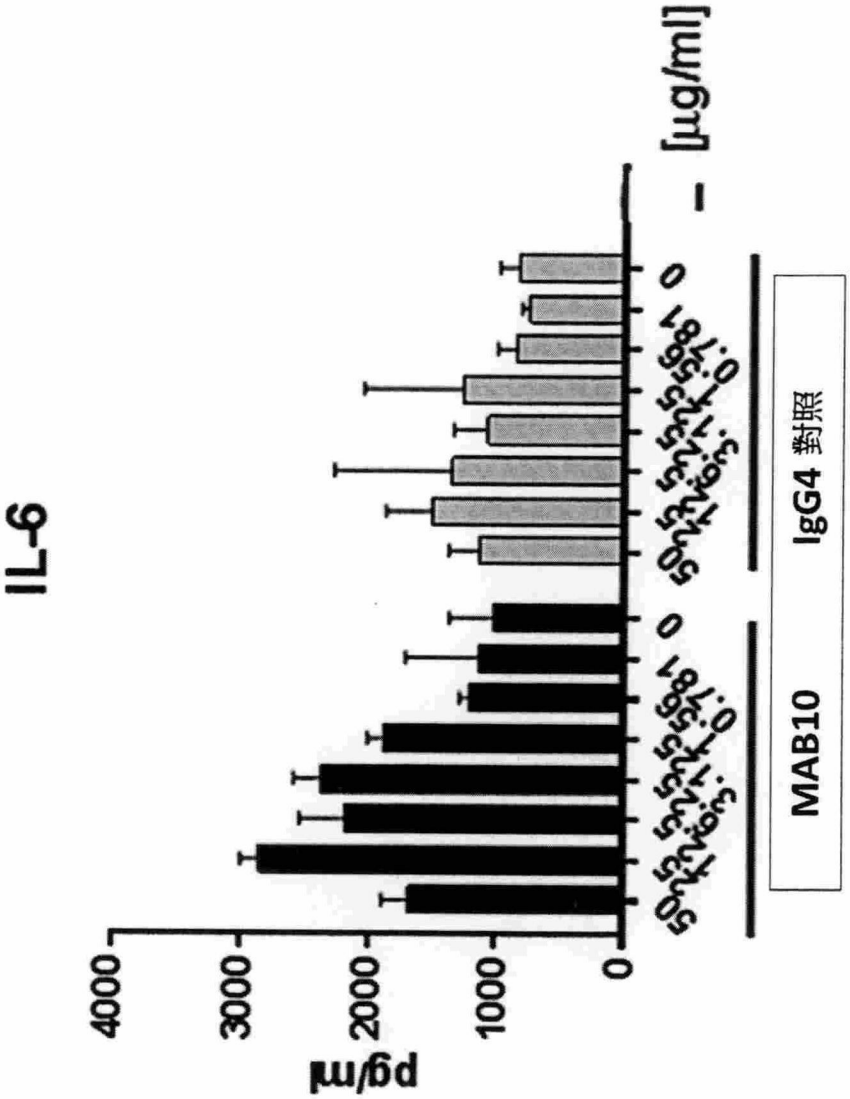
【圖 60】



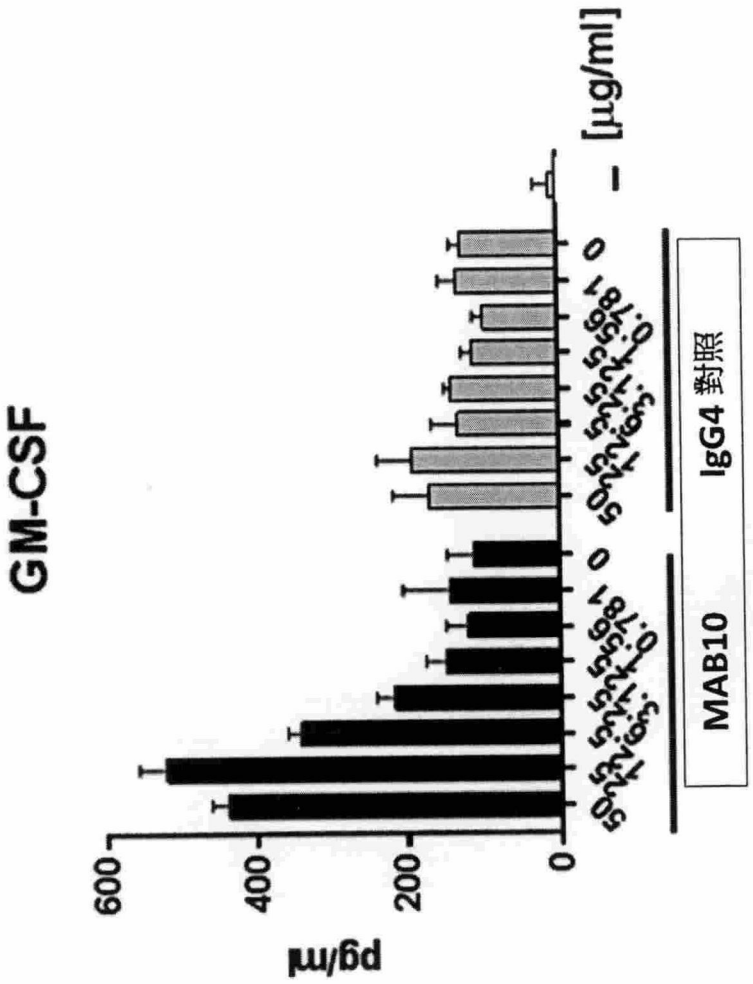
【圖 7A】



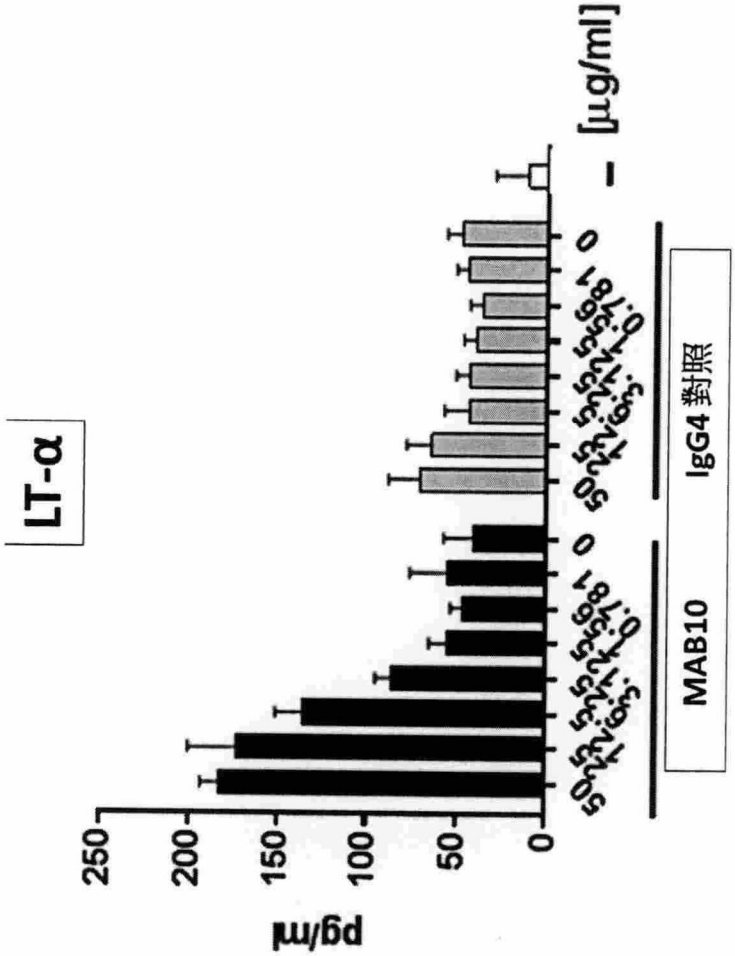
【圖 7B】



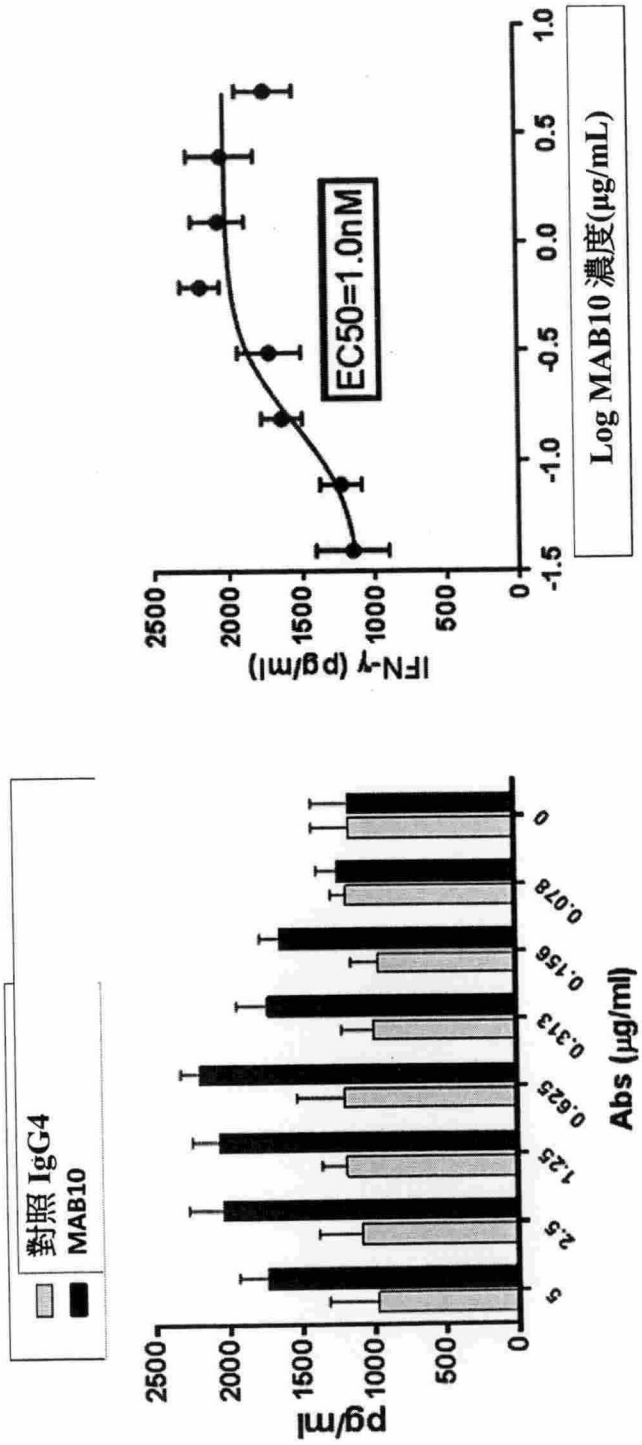
【圖 7C】


GM-CSF
pg/ml
600
400
200
0
50
5
0.5
0.1
0.05
0.01
0.005
0.001
0
[μg/ml]
MAB10
IgG4 對照

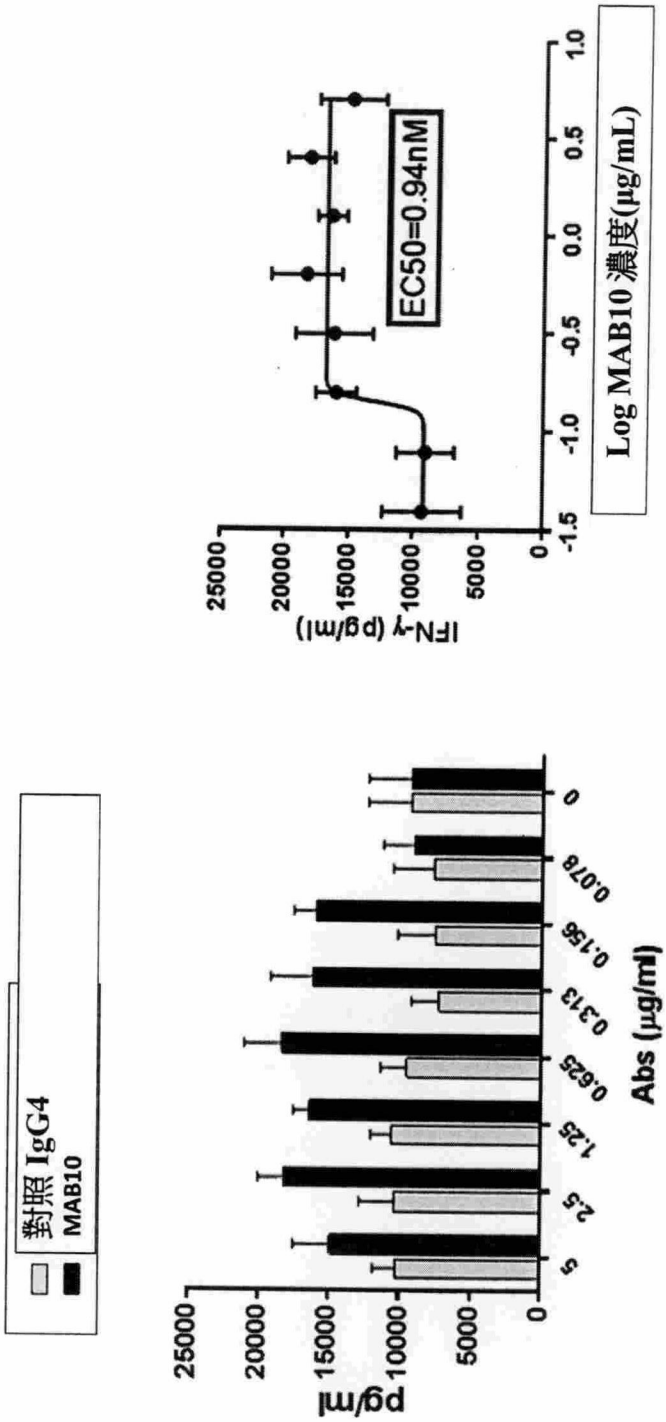
【圖 7D】


LT-α
pg/ml
250
200
150
100
50
0
50
5.6
1.8
0.6
0.2
0.1
0
50
5.6
1.8
0.6
0.2
0.1
0
–
[μg/ml]
MAB10
IgG4 對照

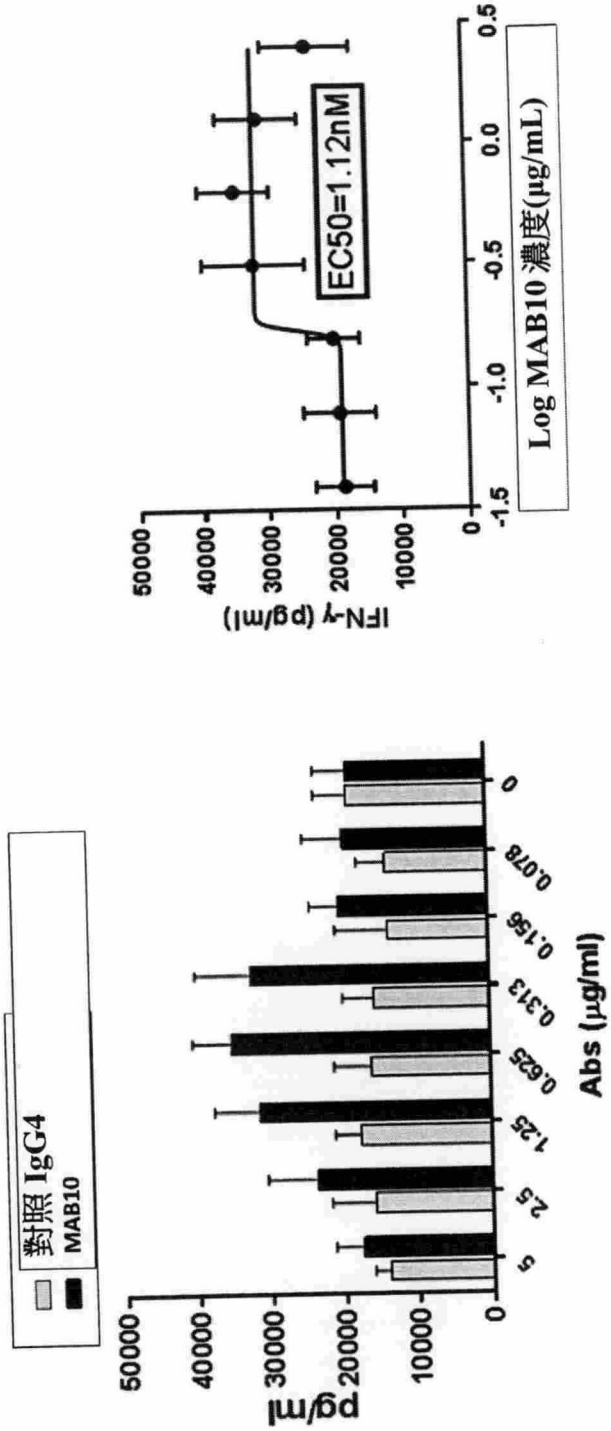
【圖 7E】


對照 IgG4
MAB10
pg/ml
2500
2000
1500
1000
500
0
5
2.5
1.25
0.625
0.313
0.156
0.078
0
Abs (μg/ml)
IFN-γ (pg/ml)
EC50=1.0nM
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
Log MAB10 濃度(μg/mL)

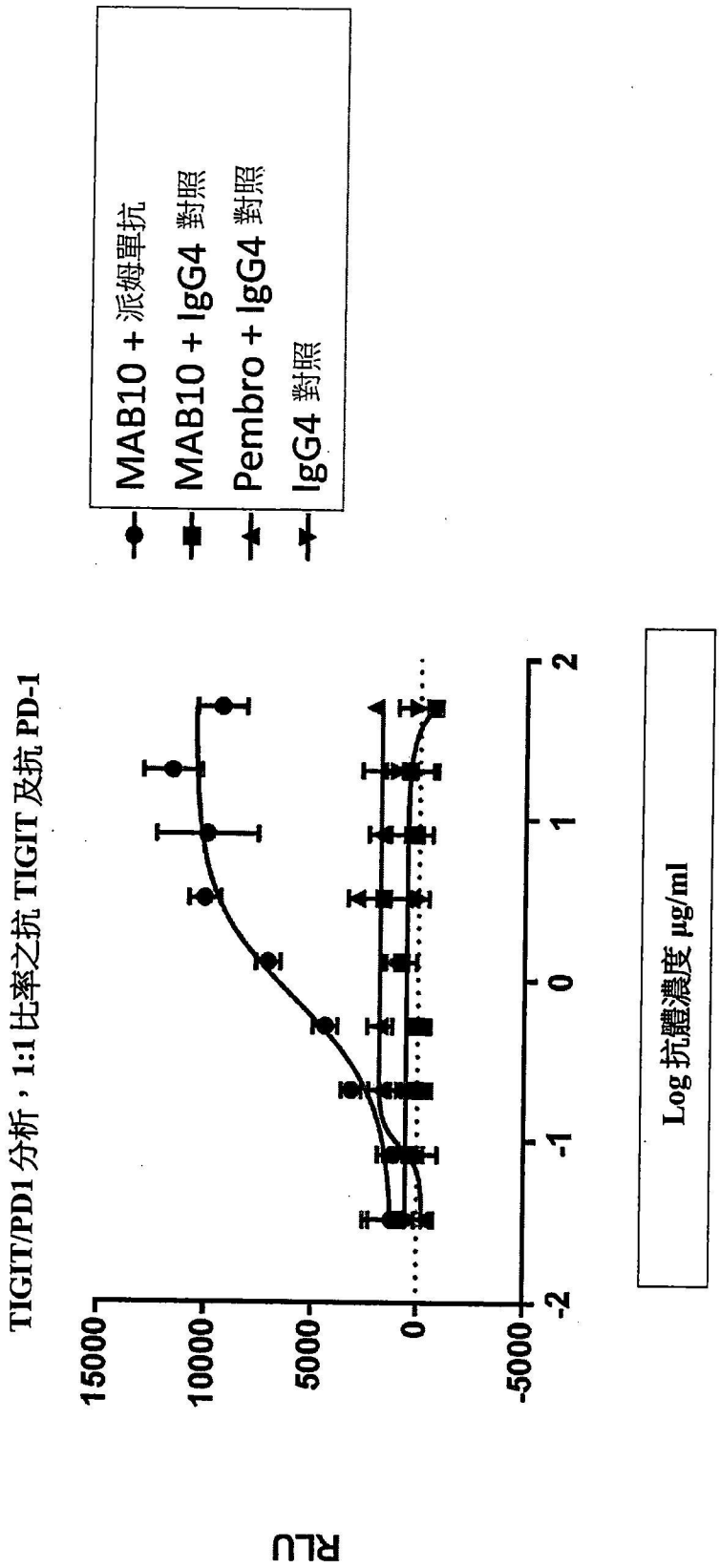
【圖 8A】


對照 IgG4
MAB10
pg/ml
25000
20000
15000
10000
5000
0
5
2.5
1.25
0.625
0.313
0.156
0.078
0
Abs (μg/ml)
IFN-γ (pg/ml)
EC50=0.94nM
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
Log MAB10 濃度(μg/mL)

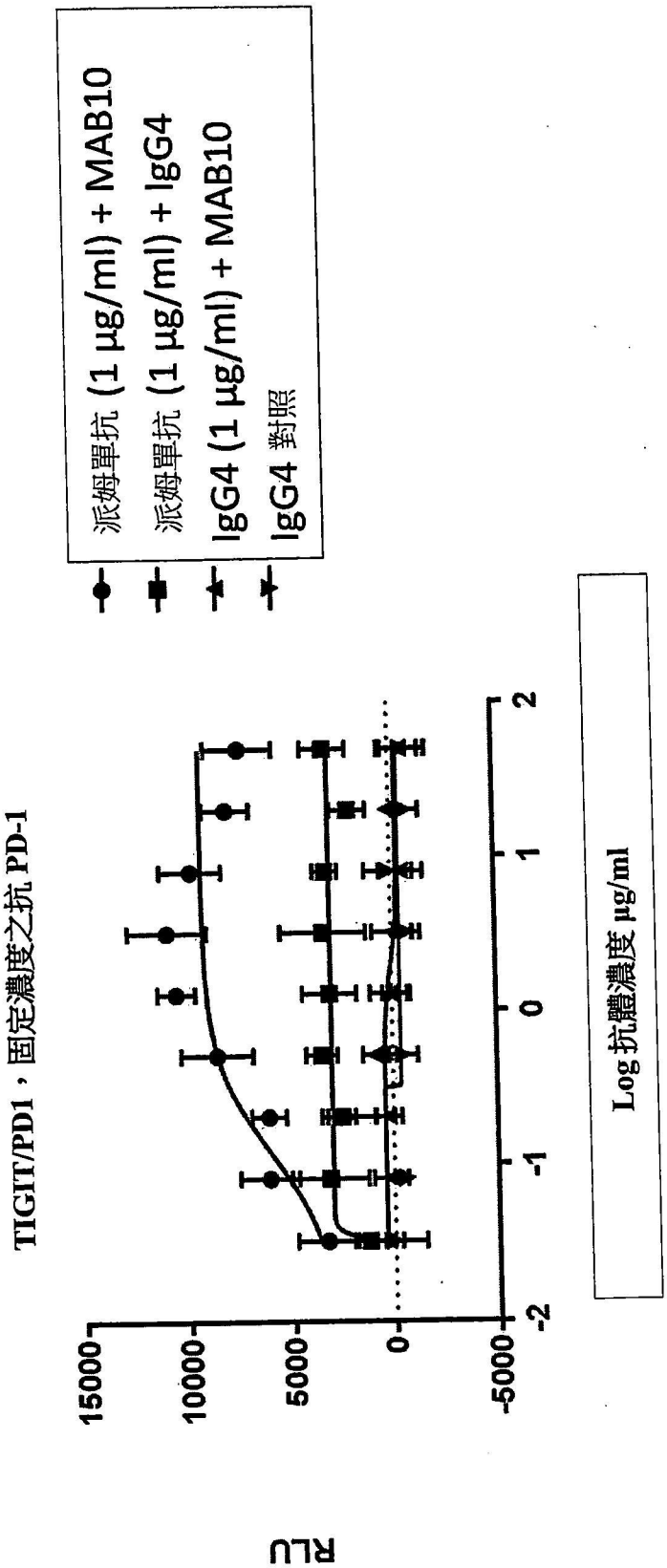
【圖 8B】



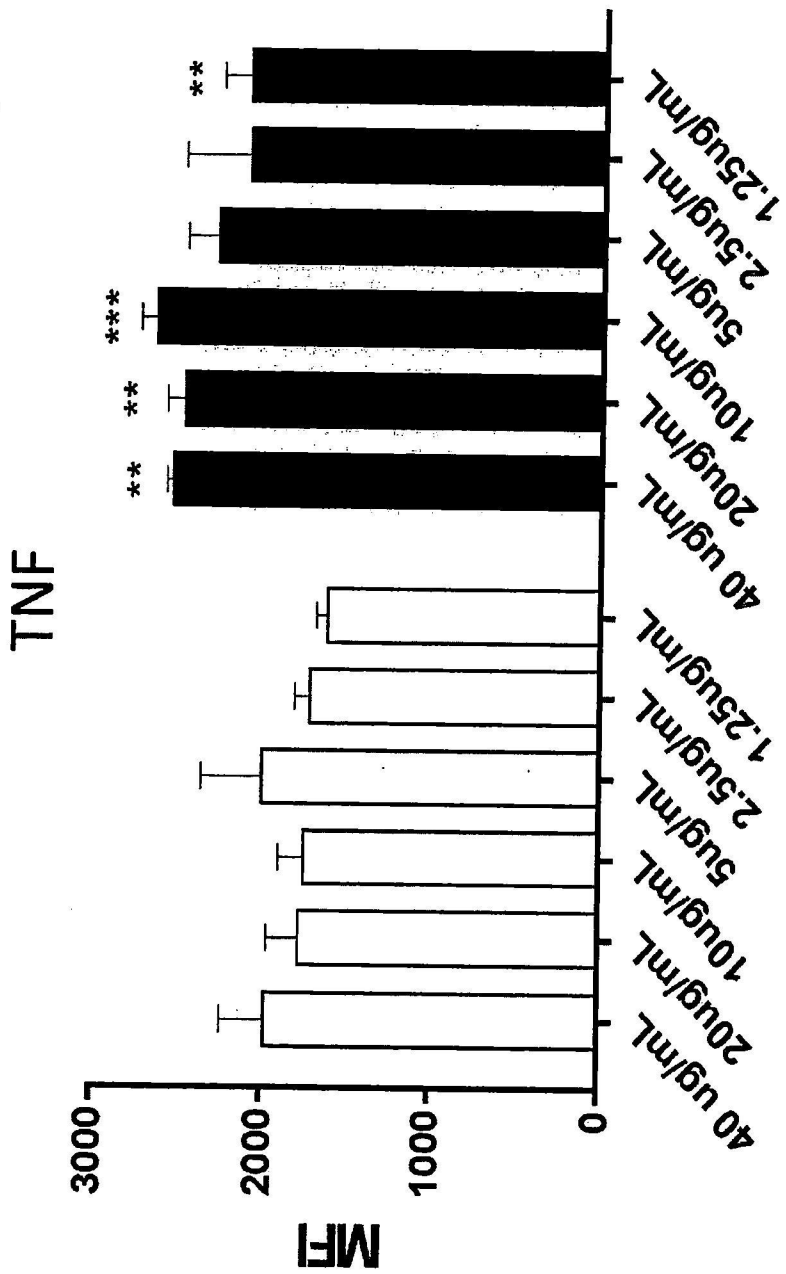
【圖 8C】


TIGIT/PD1 分析，1:1 比率之抗 TIGIT 及抗 PD-1
MAB10 + 派姆單抗
MAB10 + IgG4 對照
Pembro + IgG4 對照
IgG4 對照
RLU
15000
10000
5000
0
-5000
-2
-1
0
1
2
Log 抗體濃度 μg/ml

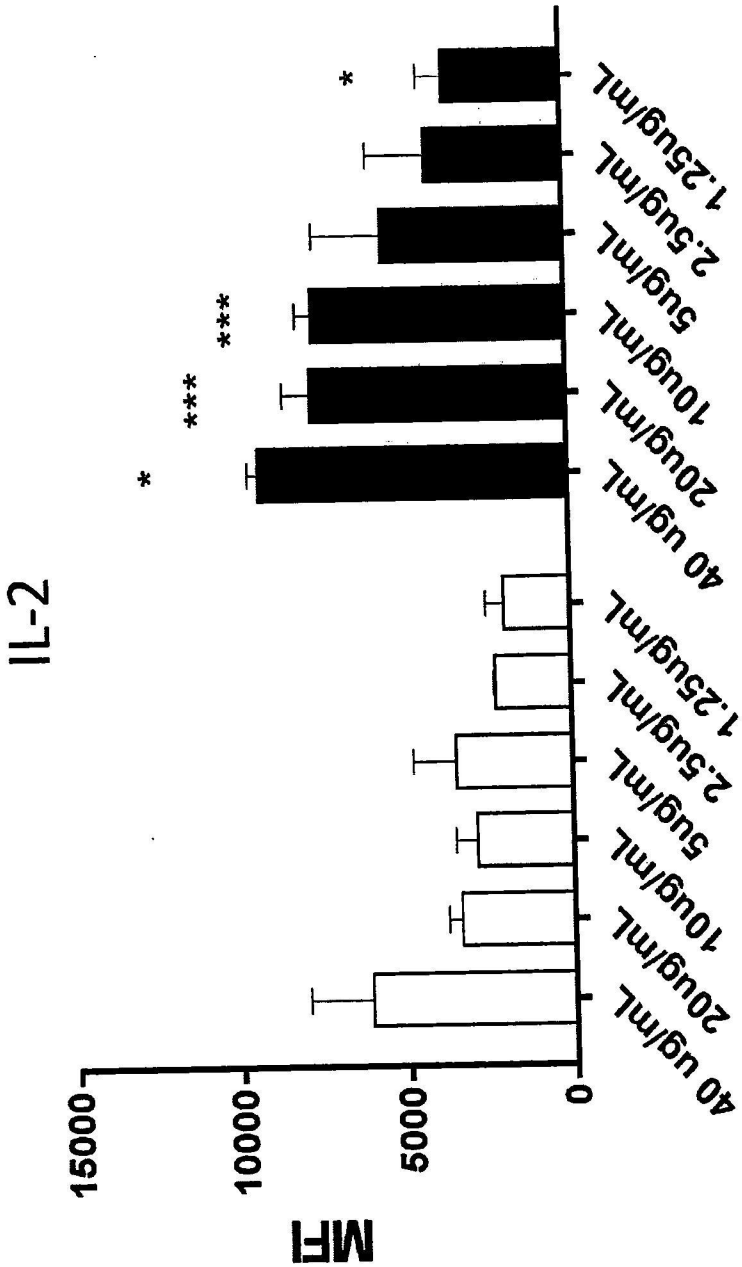
【圖 9A】


TIGIT/PD1，固定濃度之抗 PD-1
派姆單抗 (1 μg/ml) + MAB10
派姆單抗 (1 μg/ml) + IgG4
IgG4 (1 μg/ml) + MAB10
IgG4 對照
15000
10000
5000
0
-5000
RLU
-2
-1
0
1
2
Log 抗體濃度 μg/ml

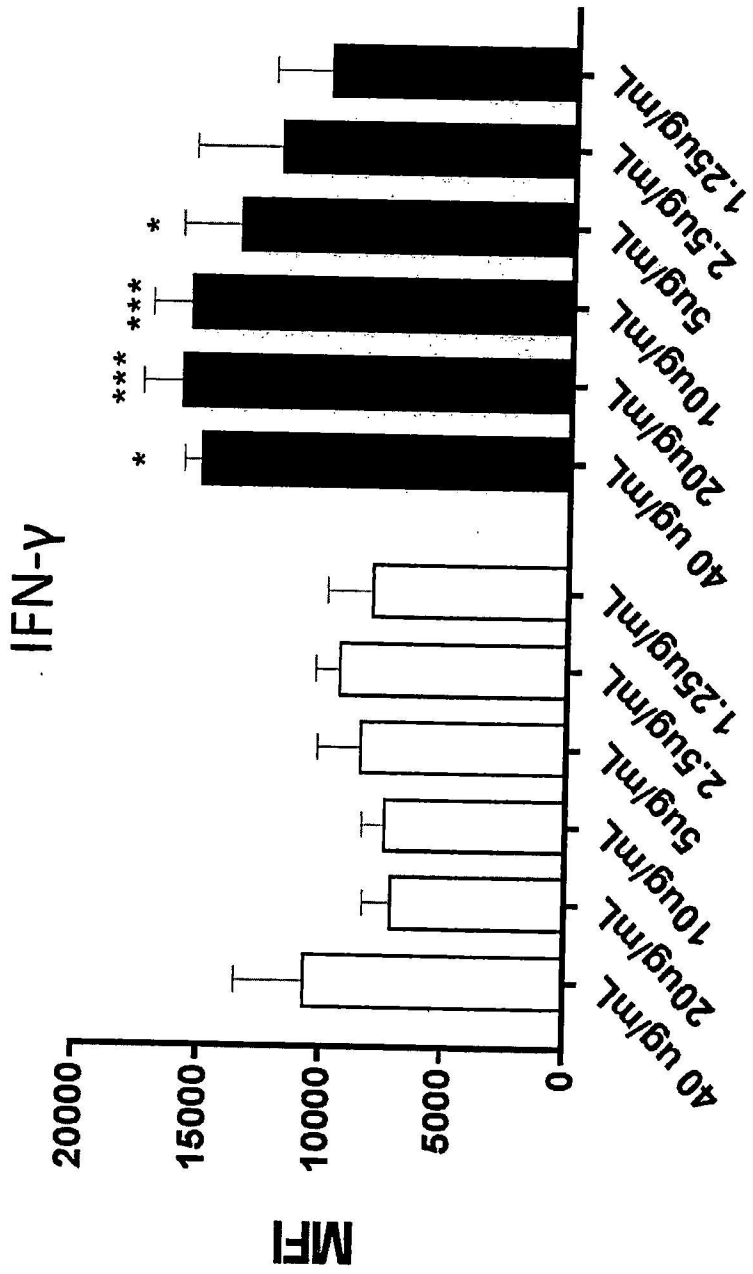
【圖 9B】


TNF
MFI
3000
2000
1000
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
**
**
***
**

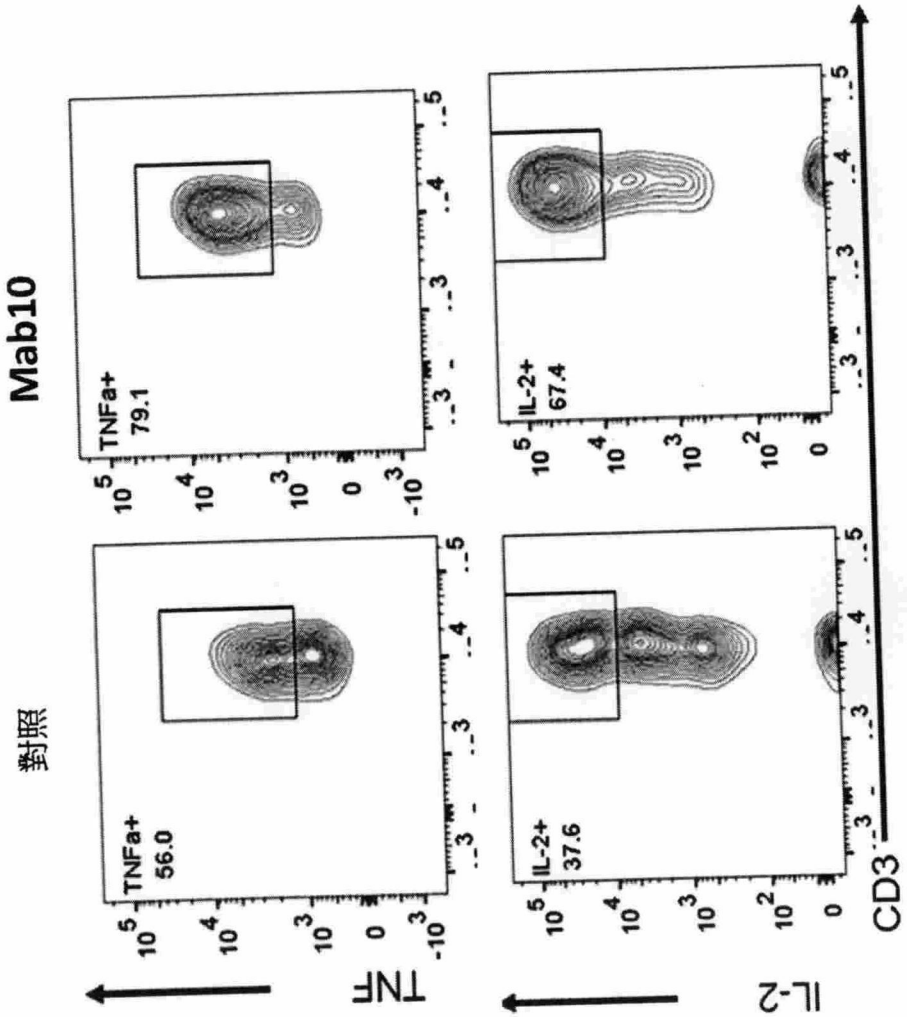
【圖 10A】


IL-2
MFI
15000
10000
5000
0
*
***
***
*
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL

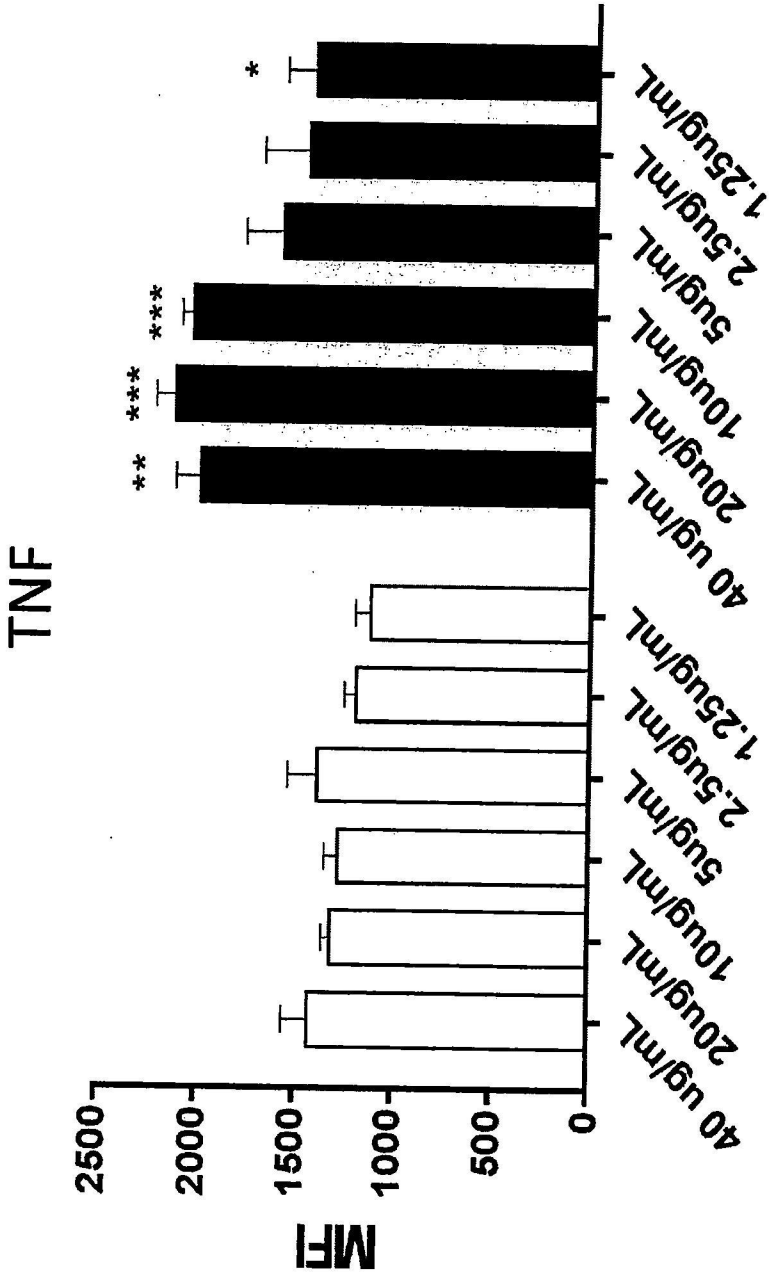
【圖 10B】


IFN-γ
MFI
20000
15000
10000
5000
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
*
***
***
*

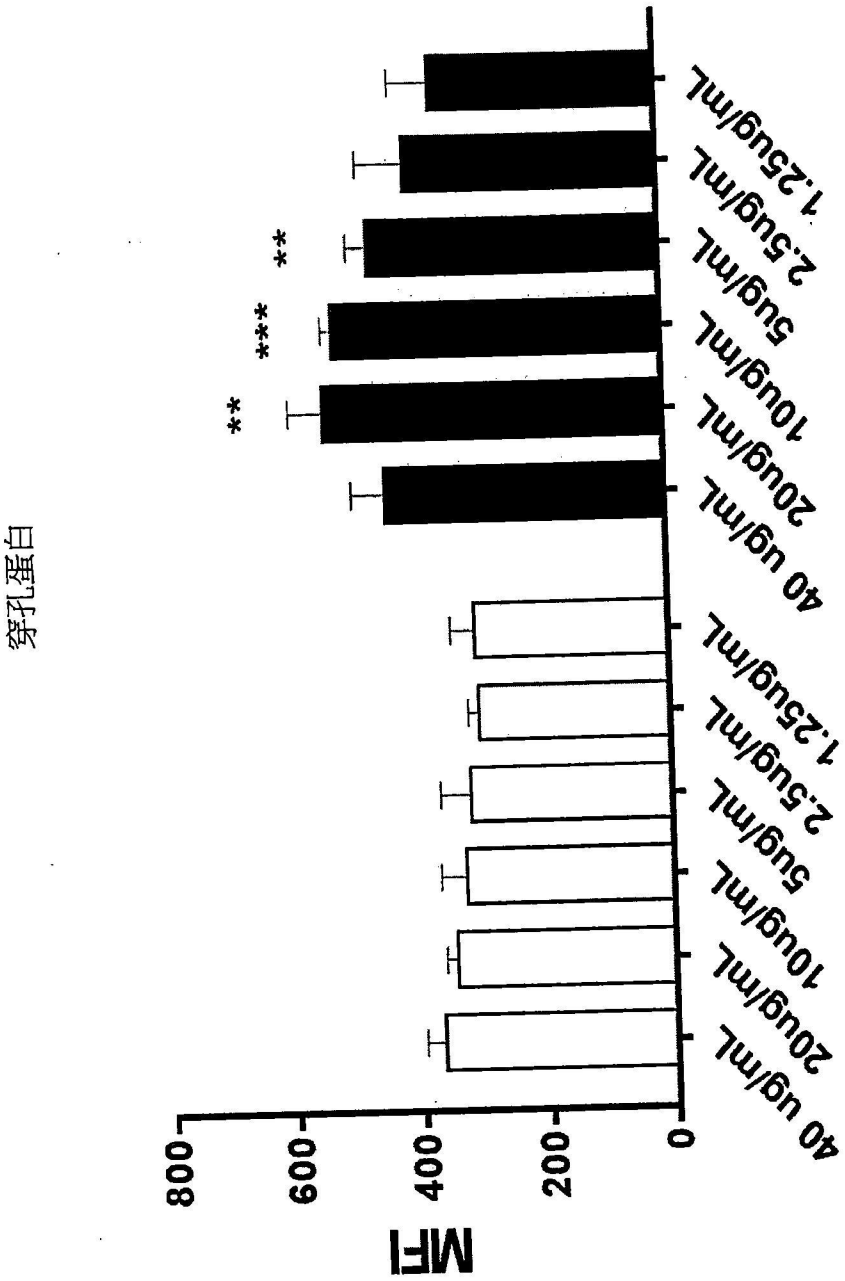
【圖 10C】



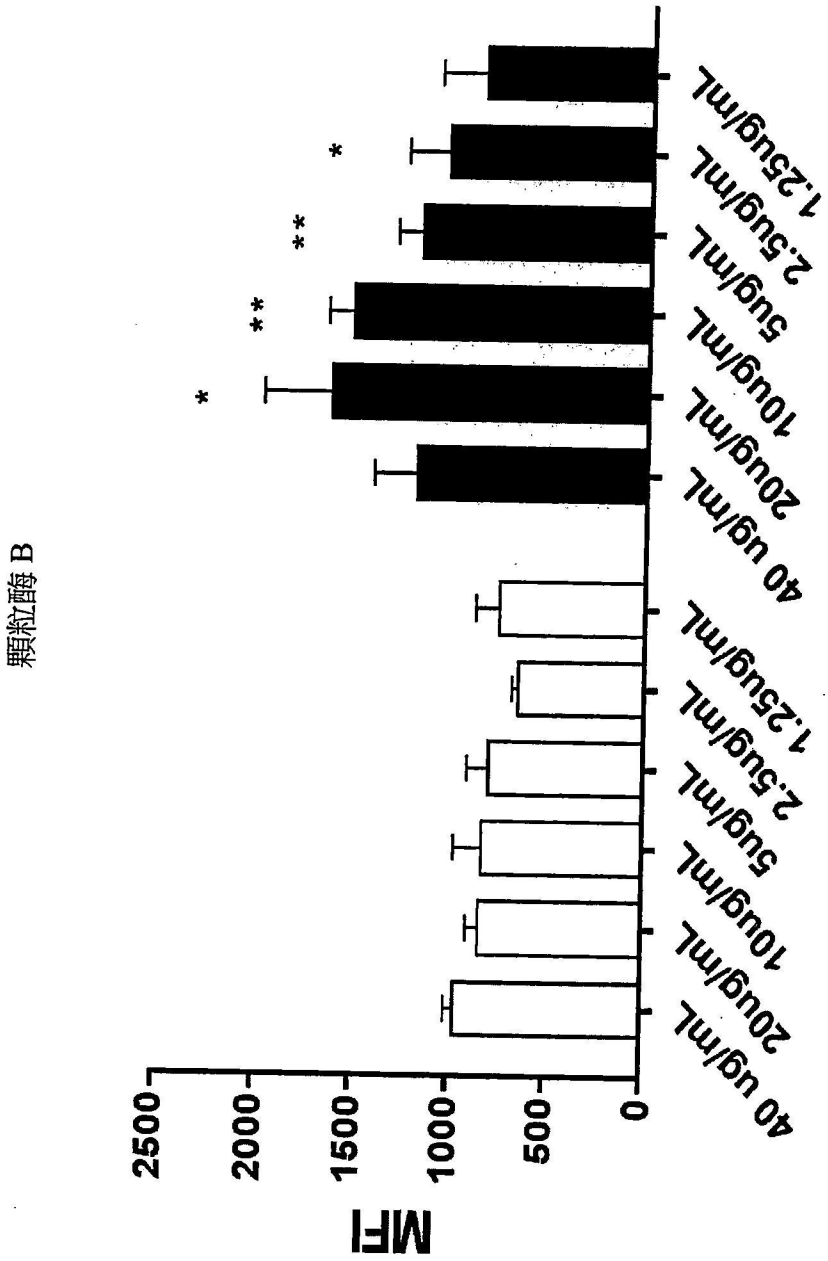
【圖 10D】


TNF
MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
**
***
***
*

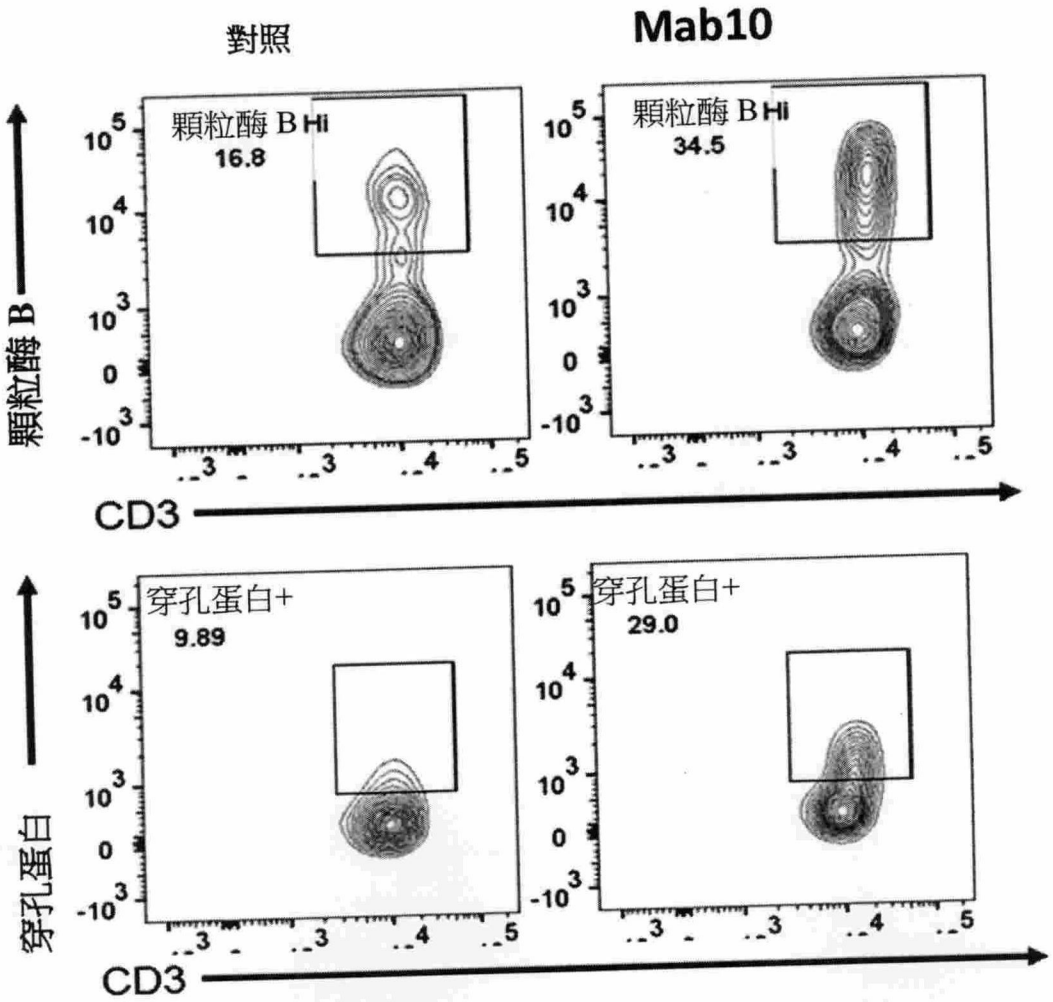
【圖 11A】


穿孔蛋白
MFI
800
600
400
200
0
**
***
**
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL

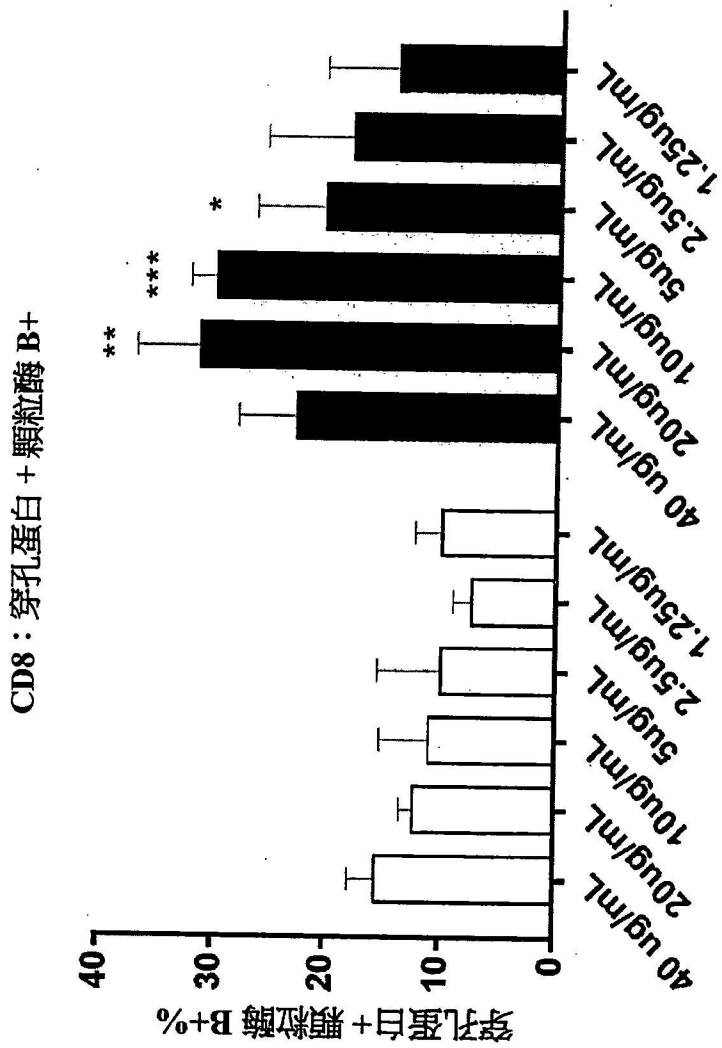
【圖 11B】


顆粒酶 B
MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
*
**
**
*

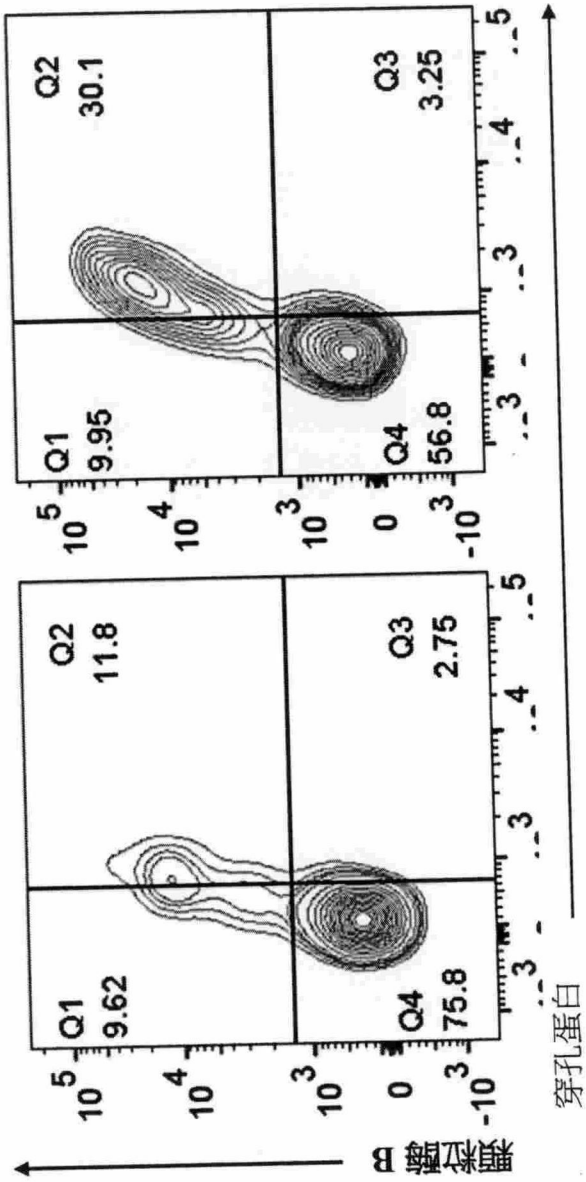
【圖 11C】


對照
Mab10
顆粒酶 B Hi
16.8
顆粒酶 B Hi
34.5
顆粒酶 B
CD3
穿孔蛋白+
9.89
穿孔蛋白+
29.0
穿孔蛋白
CD3

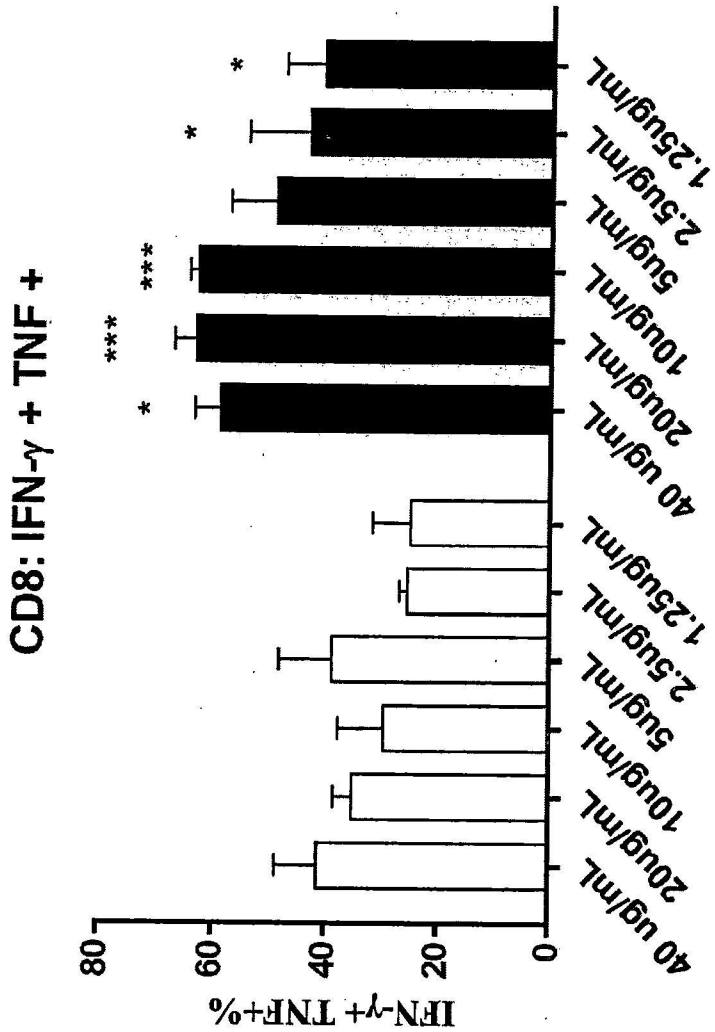
【圖 11D】


CD8：穿孔蛋白 + 顆粒酶 B+
穿孔蛋白+ 顆粒酶 B+%
40
30
20
10
0
**
***
*
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL

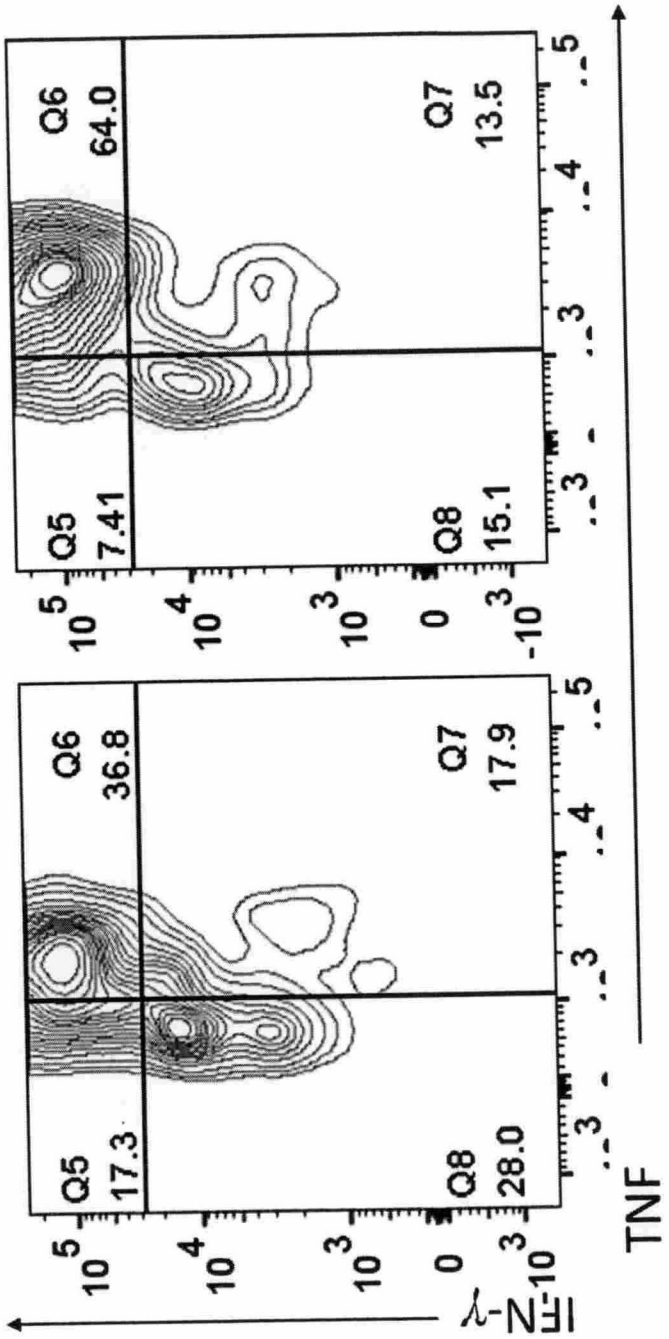
【圖 12A】



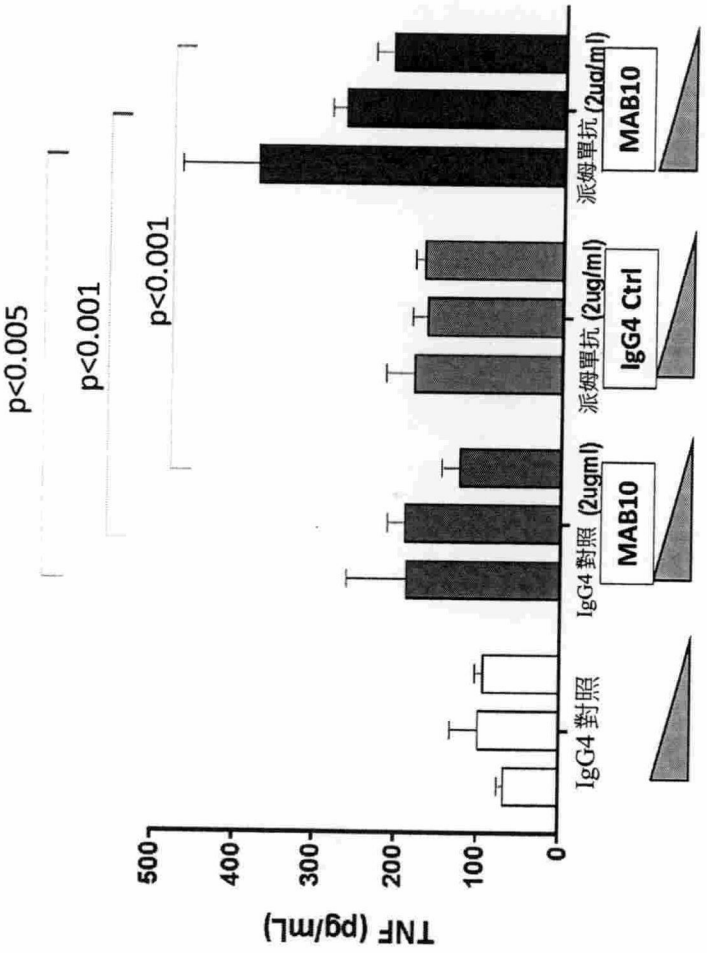
【圖 12B】


CD8: IFN-γ + TNF +
IFN-γ+ TNF+%
80
60
40
20
0
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
40 ug/mL
20ug/mL
10ug/mL
5ug/mL
2.5ug/mL
1.25ug/mL
***
***
*
*
*

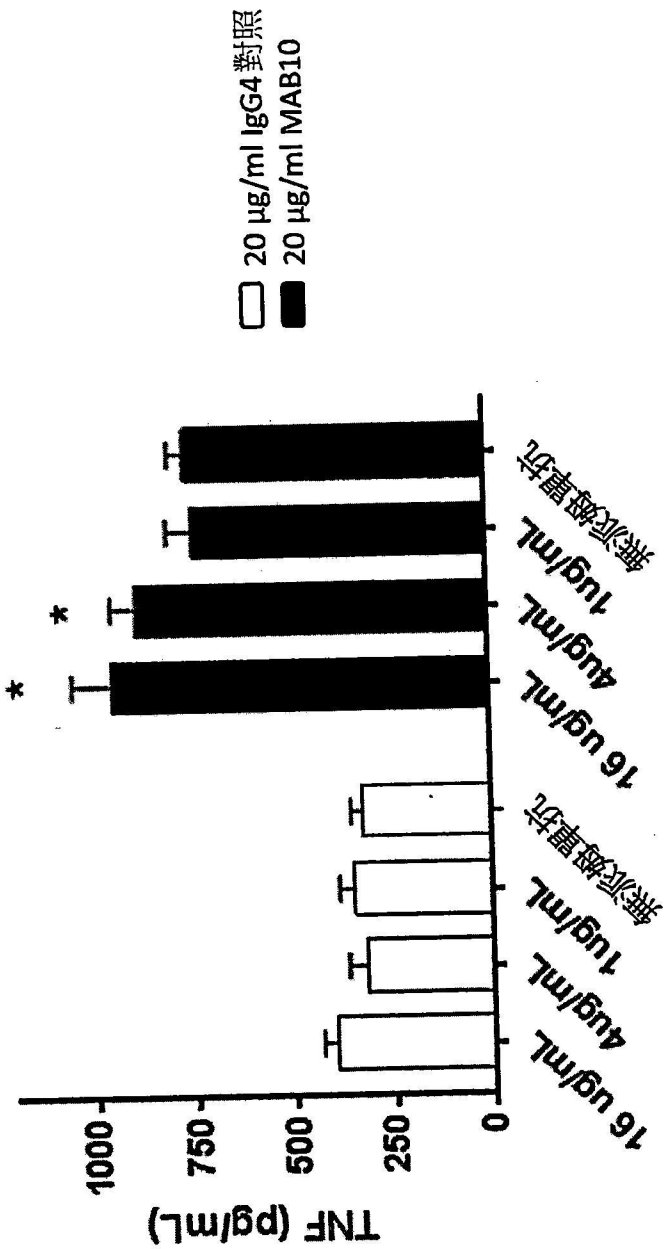
【圖 12C】



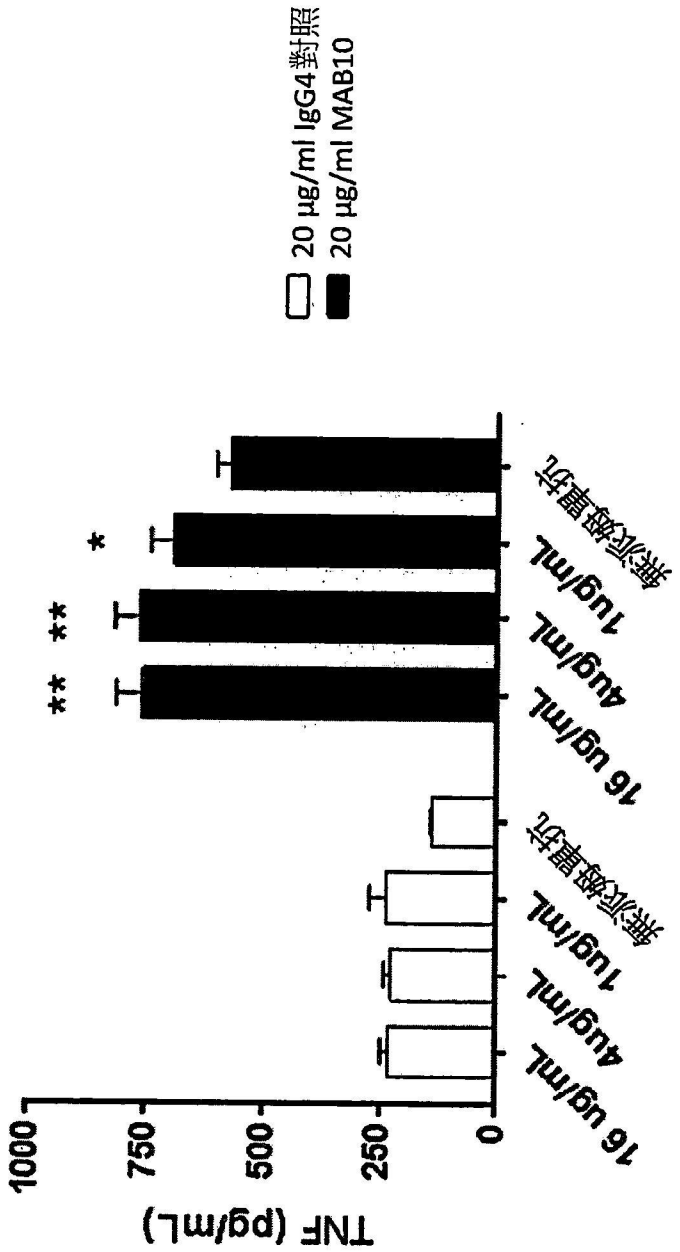
【圖 12D】


TNF (pg/mL)
500
400
300
200
100
0
p<0.005
p<0.001
p<0.001
IgG4 對照
IgG4 對照 (2ugml)
派姆單抗 (2ug/ml)
派姆單抗 (2ua/ml)
MAB10
IgG4 Ctrl
MAB10

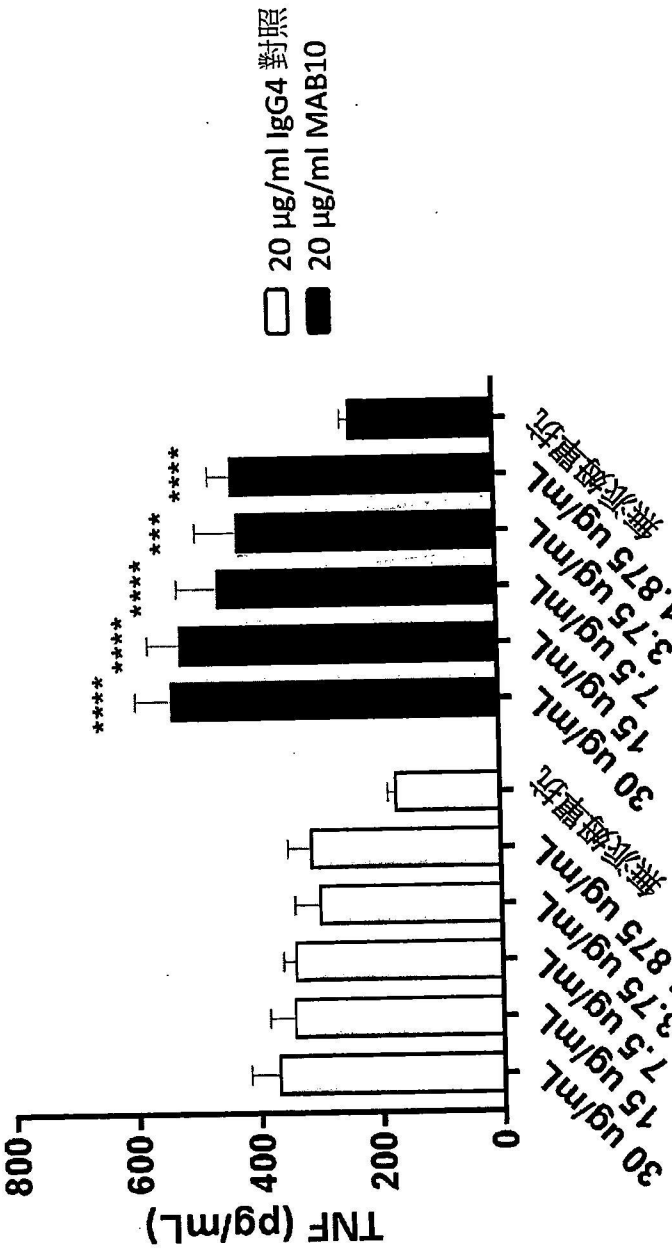
【圖 13】


20 μg/ml IgG4 對照
20 μg/ml MAB10
TNF (pg/mL)
1000
750
500
250
0
*
*
16 ug/mL
4ug/mL
1ug/mL
無抗體載體
16 ug/mL
4ug/mL
1ug/mL
無抗體載體

【圖 14A】


20 μg/ml IgG4對照
20 μg/ml MAB10
TNF (pg/mL)
1000
750
500
250
0
16 ug/mL
4ug/mL
1ug/mL
無抗體量測
16 ug/mL
4ug/mL
1ug/mL
無抗體量測
** **
*

【圖 14B】


20 μg/ml IgG4 對照
20 μg/ml MAB10
TNF (pg/mL)
800
600
400
200
0
30 ug/mL
15 ug/mL
7.5 ug/mL
3.75 ug/mL
1.875 ug/mL
無刺激量抗
30 ug/mL
15 ug/mL
7.5 ug/mL
3.75 ug/mL
1.875 ug/mL
無刺激量抗
****
****
****
***
****

【圖 14C】