



(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 I736515 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 21 日

- (21)申請案號：103139333 (22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 12 日
- (51)Int. Cl. : **C07K16/24 (2006.01)** **A61K39/395 (2006.01)**
A61P29/00 (2006.01) **A61P37/00 (2006.01)**
- (30)優先權：2013/11/13 美國 61/903,836
2013/12/05 美國 61/912,374
- (71)申請人：美商輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)
美國
美商必治妥美雅史谷比公司(美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國
- (72)發明人：亞克 羅柏 ARCH, ROBERT (DE)；張 駿 ZHANG, JUN (US)；瑪達爾 蜜雪
兒 MADAR, MICHELLE (US)；石野哲也 ISHINO, TETSUYA (JP)；巴德 喬爾
BARD, JOEL (US)；芬雷 威廉 FINLAY, WILLIAM (IE)；康寧漢 奧拉
CUNNINGHAM, ORLA (IE)；雷利 席亞拉 REILLY, CIARA (IE)；布萊姆斯 彼
德 BRAMS, PETER (DK)；迪沃克斯 布傑特 DEVAUX, BRIGITTE (US)；黃 海
春 HUANG, HAICHUN (US)；翰寧 卡拉 HENNING, KARLA (US)
- (74)代理人：陳長文
- (56)參考文獻：
TW 201233796A1
- 審查人員：施雅儀
- 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：24 共 578 頁

(54)名稱

類腫瘤壞死因子之配體 1 A 之專一性抗體及其組合物及用途

(57)摘要

本發明提供專一性結合至 TL1A 之抗體或其抗原結合片段。本發明進一步提供一種獲得該等抗體及編碼該等抗體之核酸的方法。本發明進一步關於使用此等抗體治療及/或預防 TL1A 介導之疾病、病症或病狀之組合物及治療方法。

The present invention provides antibodies, or antigen-binding fragment thereof, which specifically bind to TL1A. The invention further provides a method of obtaining such antibodies and nucleic acids encoding the same. The invention further relates to compositions and therapeutic methods for use of these antibodies for the treatment and/or prevention of TL1A mediated diseases, disorders or conditions.

指定代表圖：

9B3 VH1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLE
 WVALISYDGS~~DKYYADSVKGR~~FAISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
 YCARDREYCTYSSCSYDAFDIWGQGTMTVTVSS

9B3 VH2 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLE
 WVALIPFDGSSNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
 YCARDRNYYGSGSFSFADFIWGQGTMTVTVSS

9B3 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI
 YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDYATYYCQQYNSYPY
IFGQGTKLEIK

15A9 VH QVQLVQSGAEVKKPGASLVKVSCKASGYPFTNYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGNTHYAQKLQGRVTMTTDTSTTTAYMDLRSRSDDTA
 VYYCARENNYYGSGSYRGGMDVWGQGTMTVTVSS

15A9 VL EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI
 YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWP
WTFGQGTKVEIK

15C11 VH QVQLVQSGAEVKKPGASLVKVSCKASGYSFTTYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGNTHYAQKLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSRSDDTA
 VYYCARENNYYGSGSYRGGMDVWGQGTMTVTVSS

15C11 VL EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI
 YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWP
WT

22F9 VH QVQLVQSGAEVKKPGASLVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLE
 WMGWINAGNGNTKYSQKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAV
 YYCARGYSSAWFADFIWGQGTMTVTVSS

22F9 VL AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPKAPKLLIY
 DASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPLT
FGGGTKVEIK

26B11 VH1 QVQLVESGGGVWQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEW
 VALISYDGS~~DKY~~ADSVKGRFAISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 ARDREYCTYSSCSYDAFDIWGQGTMTVSS

26B11 VH2 QVQLVESGGGVWQPGRSLRLSCAASGFTFSFAMHWVRQAPGKGLE
 WWALIPFDGSSNYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY
 CARDRNYYGSGSFSFADFIDWGQGTMTVSS

26B11 VH MDX QVQLVESGGGVWQPGRSLRLSCEASGFTFSNYAIHWVRQAPGKGLEW
 VALIPYDGSNNYYAASVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 ARDRNYYGSGSFSFADFIDWGQGTMTVSS

26B11 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKPEKAPKSLIY
AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTF
 GGTKLEIK

7D4 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYGINWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGNTNSAQKLGGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY
 CARAHSSSWFADFIDWGQGTMTVSS

7D4 VL AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYD
ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFG
 GGTKVEIK

1D1 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVYY
 CARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTMTVSS

1D1 VL EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY
DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPWTF
 GGTKVEIK

圖1B

1D1 D5 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSF₁TYG₁SWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGAFRGGMDVWGQGT₁TVSS

1D1 D18 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSF₁TYG₁SWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT₁TVSS

1D1 D21 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSF₁TYG₁SWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT₁TVSS

1D1 D24 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSF₁TYG₁SWVRQAPGQGL
EWMGWISPYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT₁TVSS

1D1 D25 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSF₁TYG₁SWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGATHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT₁TVSS

1D1 D28 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSF₁TYG₁SWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGKTHYARMHQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT₁TVSS

1D1 D29 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSF₁TYG₁SWVRQAPGQGL
EWMGWISSYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT₁TVSS

1D1 D31 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSF₁TYG₁SWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGNKHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT₁TVSS

1D1 D37 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSF₁TYG₁SWVRQAPGQGLE
WMGWISTYNGGTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDT
AVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT₁TVSS

1D1 D38 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGVTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTITVTVSS

1D1 D39 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTITVTVSS

1D1 DH3 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNTHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTITVTVSS

1D1 DH8 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISAYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTITVTVSS

1D1 DH9 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTITVTVSS

1D1 DH10 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTITVTVSS

圖1D

- 1D1 1.1 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGGGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.2 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFTYYGISWVRQAPGGGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.3 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYQFTYYGISWVRQAPGGGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.4 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTHYGISWVRQAPGGGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.5 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFRYYGISWVRQAPGGGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.6 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFTHYGISWVRQAPGGGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.7 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGGGLEW
MGWISTYNGKNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.8 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFRYYGISWVRQAPGGGLE
WMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.9 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGGGLEW
MGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDVWGQGTTVTVSS

圖1E

- 1D1 1.10 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDVWGQGT
- 1D1 1.11 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFRYYGISWVRQAPGQGLE
WMGWISPYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDVWGQGT
- 1D1 1.12 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFYYGISWVRQAPGQGLE
WMGWISPYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDVWGQGT
- 1D1 1.13 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTHYGISWVRQAPGQGLE
WMGWISPYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDVWGQGT
- 1D1 1.14 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFTHYGISWVRQAPGQGLE
WMGWISPYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDVWGQGT
- 1D1 1.15 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGGTHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGT
- 1D1 1.16 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGVTHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGT
- 1D1 1.17 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGATHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGT
- 1D1 1.18 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGNKHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGT

1D1 1.19 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGGTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.20 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.21 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNTHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.22 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGVTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.23 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGATHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.24 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNKHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.25 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGKTHYARMHQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.26 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

圖1G

- 1D1 1.27 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTIVTVSS
- 1D1 1.28 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNKHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTIVTVSS
- 1D1 1.29 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGGTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTIVTVSS
- 1D1 1.30 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGVTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTIVTVSS
- 1D1 1.31 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTIVTVSS
- 1D1 1.32 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGGTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTIVTVSS
- 1D1 1.33 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGVTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTIVTVSS
- 1D1 1.34 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGKTHYARMHQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTIVTVSS

發明摘要

I736515

※ 申請案號：103139333

C07K 16/24 (2006.01)

※ 申請日：103年11月12日

※IPC 分類：

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

【發明名稱】

類腫瘤壞死因子之配體1A之專一性抗體及其組合物及用途

TUMOR NECROSIS FACTOR-LIKE LIGAND 1A SPECIFIC

ANTIBODIES AND COMPOSITIONS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供專一性結合至TL1A之抗體或其抗原結合片段。本發明進一步提供一種獲得該等抗體及編碼該等抗體之核酸的方法。本發明進一步關於使用此等抗體治療及/或預防TL1A介導之疾病、病症或病狀之組合物及治療方法。

【英文】

The present invention provides antibodies, or antigen-binding fragment thereof, which specifically bind to TL1A. The invention further provides a method of obtaining such antibodies and nucleic acids encoding the same. The invention further relates to compositions and therapeutic methods for use of these antibodies for the treatment and/or prevention of TL1A mediated diseases, disorders or conditions.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1A-1H）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

類腫瘤壞死因子之配體1A之專一性抗體及其組合物及用途
TUMOR NECROSIS FACTOR-LIKE LIGAND 1A SPECIFIC
ANTIBODIES AND COMPOSITIONS AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於抗體，例如，專一性結合類腫瘤壞死因子之配體1A (tumor necrosis factor (TNF)-like ligand 1A；TL1A)之全長抗體及其抗原結合片段。本發明進一步關於包含針對TL1A之抗體之組合物及使用該等抗體作為藥物之方法。TL1A抗體適用於治療及預防由TL1A介導之疾病及病症。

【先前技術】

類腫瘤壞死因子之配體1A (TL1A)為細胞因子之TNF家族(亦稱為TNFSF15)之一員。TL1A為唯一已知用於其受體死亡受體3 (DR3) (亦稱為TNFRSF25)之配體。抗原呈現細胞(單核細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞)上之TL1A表現及效應細胞(T細胞、NK及NKT細胞)上之DR3表現較大程度上取決於促炎性病狀(Migone等人，2002, Immunity 16(3):479-492；Prehn等人，2004, Clin. Immunol. 112(1):66-77；Shih等人，2009, Eur J Immunol 39(11):3239-3250)。活體內及活體外跡象證實TL1A/DR3路徑對於T細胞及增強效應細胞功能、發炎性細胞擴張及細胞因子分泌之共刺激作用。此外，此路徑已牽涉調節免疫介導之疾病中之病原性Th1、Th2及Th17 T-輔助細胞反應及NK及NK-T細胞反應(Papadakis等人，2004, J Immunol 172(11):7002-7007；Prehn等人，2004, Clin. Immunol. 112(1):66-77；Papadakis等人，2005, J

Immunol 174(8):4985-4990 ; Pappu等人 , 2008, J Exp Med 205(5):1049-1062 ; Takedatsu等人 , 2008, Gastroenterology 135(2):552-567)。

對DR3或TL1A基因缺陷之小鼠或經抗TL1A抗體治療之小鼠的研究表明此路徑在多種諸如IBD、哮喘、多發性硬化及關節炎之自體免疫疾病模型中的作用(參見Meylan等人 , 2008, Immunity 29(1):79-89. ; Pappu等人 , 2008 ; Hsu及Viney, 2011, Mucosal Immun. 4(4):368-370)。

此外 , 來自涉及非臨床物種及人類之研究的大量文獻牽涉最顯著存在於諸如潰瘍性結腸炎(UC)及克羅恩氏病(Crohn's Disease , CD)之發炎性腸病(IBD)之病理生理學中的TL1A。亦即 , 大量全基因組關聯研究已將TL1A基因之若干多形現象與來源自日本、歐洲及亞洲之患者群體之UC及CD相聯繫(Yamazaki等人 , 2005. Hum Mol Genet 14(22):3499-3506. ; Barrett等人 , 2008, Nat Genet 40(8):955-962 ; Kakuta等人 , 2009, Hum Mol Genet 18(6):1089-1098 ; Jostins等人 , 2012, Nature 491(7422):119-124. ; Yamazaki等人 , 2013, Gastroenterology 144(4):781-788)。

另外 , 人類發炎性IBD組織展示較高的TL1A及DR3表現量 , 且若干獨立實驗室已表明TL1A之抗體阻斷預防或減輕多種鼠類IBD模型中所建立的腸道炎症(Bamias等人 , 2003, J Immunol 171(9):4868-4874 ; Prehn等人 , 2004 ; Bamias等人 , 2006, Proc Natl Acad Sci USA 103(22):8441-8446. ; Takedatsu 等人 , 2008, Gastroenterology 135(2):552-567 ; Shih等人 , 2009 ; Kamada等人 , 2010, Inflamm Bowel Dis 16(4):568-575 ; Meylan等人 , 2011, Immunol Rev 244(1):188-196 ; Taraban等人 , 2011, Mucosal Immunol 4(2):186-196 ; Bamias等人 , 2012, Dig Liver Dis. 44(1):30-36)。

儘管仍不清楚例如CD及UC之IBD之確切病因 , 但已展示對促炎

性細胞因子及黏附分子之抑制提供一些治療效益。然而，雖有當前的醫學療法，但大多數CD患者最終可能需要手術，且隨時間推移而反覆切除可致使短腸道症候群，最終致使患者承擔終生不經腸營養及其相關併發症。因此，對用於CD患者之更穩健療法的需要長久以來得不到滿足。此外，對用以治療或改善包括UC及CD之IBD以及用以治療其他TL1A介導之疾病及病狀之新穎治療劑的需要，長久以來得不到滿足。本發明滿足此等需求。

【發明內容】

本發明揭示專一性結合類腫瘤壞死因子之配體1A (TL1A)之經分離抗體或其抗原結合片段以及相關試劑、組合物及方法。

E1. 根據本發明之第一態樣，本文提供一種專一性結合類腫瘤壞死因子之配體1A (TL1A)之經分離抗體或其抗原結合片段。

以下描述本發明之此第一態樣之多個實施例(E)，其中為方便起見E1與其一致。

E2. 如E1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約4 nM或4 nM以下的親和力結合人類TL1A。

E3. 如E1至E2中任一者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約1 nM或1 nM以下的親和力結合人類TL1A。

E4. 如E1至E3中任一者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約500 pM或500 pM以下的親和力結合人類TL1A。

E5. 如E1至E4中任一者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約250 pM或250 pM以下的親和力結合人類TL1A。

E6. 如E1至E5中任一者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約100 pM或100 pM以下的親和力結合人類

TL1A。

E7. 如E1至E6中任一者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約50 pM或50 pM以下的親和力結合人類TL1A。

E8. 如E1至E7中任一者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約25 pM或25 pM以下的親和力結合人類TL1A。

E9. 如E1至E8中任一者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約10 pM或10 pM以下的親和力結合人類TL1A。

E10. 如E1至E9中任一者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約5 pM或5 pM以下的親和力結合人類TL1A。

E11. 如E1至E9中任一者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約2 pM或2 pM以下的親和力結合人類TL1A。

E12. 如E1至E11中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合片段對人類TL1A同源物之親和力比其對人類TL1A之親和力更低，且該人類TL1A同源物為TNFSF6。

E13. 如E1至E12中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合片段對人類TL1A同源物之親和力比其對人類TL1A之親和力更低，且該人類TL1A同源物為TNFSF10。

E14. 如E1至E13中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合片段對人類TL1A同源物之親和力比其對人類TL1A之親和力更低，且該人類TL1A同源物為TNFSF14。

E15. 如E1至E14中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合片段對人類TL1A同源物之親和力比其對人類TL1A之親和力更低，且該人類TL1A同源物為TNF- β 。

E16. 如E1至E15中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合片段對人類TL1A同源物之親和力比其對人類TL1A之親和力更低，且該人類TL1A同源物為TNF- α 。

E17. 如E1至E16中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合片段對人類TL1A同源物之親和力比其對人類TL1A之親和力更低，且該人類TL1A同源物為淋巴毒素 $\alpha 2$ - $\beta 1$ 。

E18. 如E1至E19中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合片段對人類TL1A同源物之親和力比其對人類TL1A之親和力更低，且該人類TL1A同源物為淋巴毒素 $\alpha 1$ - $\beta 2$ 。

E19. 如E1至E20中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對人類TL1A同源物之親和力比其對人類TL1A之親和力更低，且該人類TL1A同源物係選自由以下組成之群：TNFSF6、TNFSF10、TNFSF14、TNF- β 、TNF- α 、淋巴毒素 $\alpha 2$ - $\beta 1$ 及淋巴毒素 $\alpha 1$ - $\beta 2$ 。

E20. 如E12至E19中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對該人類TL1A同源物之親和力的值選自由約1 μM 或1 μM 以上、約3 μM 或3 μM 以上、約10 μM 或10 μM 以上、約30 μM 或30 μM 以上及約100 μM 或100 μM 以上組成之群。

E21. 如E12至E20中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對該人類TL1A同源物之親和力為約1 μM 或1 μM 以上。

E22. 如E12至E20中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對該人類TL1A同源物之親和力為約3 μM 或3 μM 以上。

E23. 如E12至E22中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對該人類TL1A同源物之親和力為約10 μM 或10 μM 以上。

E24. 如E12至E23中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對該人類TL1A同源物之親和力為約100 μM 或100

μM以上。

E25. 如E12至E24中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對該人類TL1A同源物之親和力為約1 mM或1 mM以上。

E26. 如E12至E25中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對該人類TL1A同源物之親和力為約1 μM或1 μM以上。

E27. 如E1至E26中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對鼠類TL1A之親和力為約10 nM或10 nM以下。

E28. 如E1至E27中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對鼠類TL1A之親和力為約3 nM或3 nM以下。

E29. 如E1至E28中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對鼠類TL1A之親和力為約1 nM或1 nM以下。

E30. 如E1至E29中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對鼠類TL1A之親和力為約300 pM或300 pM以下。

E31. 如E1至E30中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對鼠類TL1A之親和力為約100 pM或100 pM以下。

E32. 如E1至E31中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對該人類TL1A之親和力為約100 PM或100 PM以下，對該鼠類TL1A之親和力為約300 PM或300 PM以下且對人類TNF-α之親和力為約1 μM或1 μM以上。

E33. 如E1至E32中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段之對人類TL1A之該親和力藉由表面電漿子共振 (SPR)量測。

E34. 如E1至E33中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該親和力為如藉由SPR量測之KD值。

E35. 如E1至E34中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該SPR使用所捕捉之抗體及溶液相標靶。

E36. 如E35之抗體或其抗原結合片段，其中使用抗同型抗體或其抗原結合部分將該所捕捉之抗體固定於感測器晶片上。

E37. 如E36之抗體或其抗原結合片段，其中將該抗同型抗體或其抗原結合部分以約4,000與約13,000個反應單元之間的密度固定於該感測器晶片上。

E38. 如E33至E37中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該SPR量測實質上根據實例8中所陳述之方案執行。

E39. 如E33或E34之抗體或其抗原結合片段，其中該SPR使用所捕捉之標靶及溶液相抗體。

E40. 如E33至E39中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該SPR量測使用Biacore T100或T200儀器執行。

E41. 如E1至E32中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段對人類TL1A之該親和力藉由基於溶液之動力學排阻分析法(KinExA)量測。

E42. 如E41之抗體或其抗原結合片段，其中該親和力為如藉由基於溶液之動力學排阻分析法(KinExA)量測之KD值。

E43. 如E41至E42中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該KinExA使用在固相上所捕捉之標靶及溶液相抗體。

E44. 如E43之抗體或其抗原結合片段，其中將該抗體及標靶在溶液中預培育足夠久以達到平衡。

E45. 如E44之抗體或其抗原結合片段，其中該未結合抗體含量在該抗體及該標靶已達到平衡後量測。

E46. 如E41至E45中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該KinExA量測使用KinExA 3200儀器(Sapidyne)執行。

E47. 如E1至E46中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段為人類化抗體。

E48. 如E1至E46中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段為嵌合抗體。

E49. 如E1至E48中任一者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效應功能經縮減之Fc域。

E50. 如E1至E49中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含效應功能經減少或經消除之恆定區。

E51. 如E50之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段不結合Fc γ 受體。

E52. 如E50至E51之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合部分包含效應域，該效應域包含與來自人類IgG之CH2序列至少約90%同源之胺基酸序列。

E53. 如E52之抗體或其抗原結合片段，其中該IgG係選自由IgG1、IgG2及IgG4組成之群。

E54. 如E1至E53中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合部分包含人類IgG1之CH2域，其中該CH2域包含一或多個處於選自由234、235及237組成之群的位置(根據EU編號系統經編號)或處於SEQ ID NO:228之241、242及244位置的缺失。

E55. 如E1至E54中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合部分包含人類IgG1之CH2域，其中該CH2域包含一或多個處於與選自由以下組成之群的位置相對應之位置的取代：234、235及237 (根據該EU編號系統經編號(參見Kabat等人「Sequences of proteins of immunological interest」。美國貝塞斯達衛生與公眾服務部

(Bethesda, US Department of Health and Human Services), NIH, 1991); 或處於SEQ ID NO:228之241、242及244位置的取代。

E56. 如E55之抗體或其抗原結合片段，其中該等取代可包含任何選自由絲胺酸、丙胺酸及脯胺酸組成之群的胺基酸。

E57. 如E1至E56中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中根據SEQ ID NO:228之編號，該抗體或其抗體結合部分包含選自由L241A、L242A及G244A組成之群的殘基中之至少一者。

E58. 如E1至E57中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中根據該SEQ ID NO:228之編號，該抗體或其抗體結合部分包含以下殘基中之每一者：L241A、L242A及G244A。

E59. 如E1至E58中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合部分包含胺基酸序列SEQ ID NO:257。

E60. 如E1至E59中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合部分之溶解度為至少約10 mg/ml。

E61. 如E1至E60中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗體結合部分於水溶液中之溶解度選自由以下組成之群：至少約20 mg/ml、至少約30 mg/ml、至少約40 mg/ml、至少約50 mg/ml、至少約60 mg/ml、至少約70 mg/ml、至少約80 mg/ml、至少約90 mg/ml、至少約100 mg/ml、至少約125 mg/ml、至少約150 mg/ml、至少約175 mg/ml及至少約200 mg/ml。

E62. 如E61之抗體或其抗原結合片段，其中該水溶液之pH值介於約pH 5.0與約pH 8.0之間。

E63. 如E61至E62之抗體或其抗原結合片段，其中該水溶液之pH值介於pH 6.0與約pH 7.0之間。

E64. 如E61至E63之抗體或其抗原結合片段，其中該水溶液包含約相當於例如PBS之生理鹽水緩衝液之離子強度。

E65. 如E1至E64之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段具有熔化溫度(T_m) (如藉由差示掃描熱量測定法量測)為約60°C或60°C以上的熱穩定性。

E66. 如E1至E65之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段具有熔化溫度(T_m) (如藉由差示掃描熱量測定法量測)係選自由約60°C或60°C以上、約65°C或65°C以上、約70°C或70°C以上及約75°C或75°C以上組成之群的熱穩定性。

E67. 如E1至E66之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段具有T1%或蛋白質為1%未摺疊之至少約37°C的溫度。

E68. 如E1至E67之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段具有T1%或蛋白質為1%未摺疊之選自由至少約37°C、至少約40°C、至少約45°C、至少約50°C或至少約55°C組成之群之溫度。

E69. 如E1至E68中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中如本文中所述定義，該抗體或其抗原結合片段與選自由1D1 1.31、26B11、9B3、7D4、22F9、15A9及15C11組成之群的抗體競爭結合至TLA1或結合與該抗體相同的TL1A抗原決定基。

E70. 如E1至E69中任一者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重鏈可變區(VH)，其包含：

a. VH互補決定區一(CDR-H1)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:374；

b. VH互補決定區二(CDR-H2)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:377；及

c. VH互補決定區三(CDR-H3)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:380。

E71. 如E1至E70中任一者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重鏈可變區(VH)，其包含：

a. VH互補決定區一(CDR-H1)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:375；

b. VH互補決定區二(CDR-H2)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:378；及

c. VH互補決定區三(CDR-H3)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:381。

E72. 如E1至E71中任一者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重鏈可變區(VH)，其包含：

a. VH互補決定區一(CDR-H1)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:376；

b. VH互補決定區二(CDR-H2)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:379；及

c. VH互補決定區三(CDR-H3)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:382。

E73. 如E1至E72中任一者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輕鏈可變區(VL)，其包含與選自由SEQ ID NO:102、1、22、36、50、64、88組成之群的胺基酸序列至少90%一致的胺基酸序列。

E74. 如E1至E73中任一者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輕鏈可變區(VL)，其包含與該胺基酸序列SEQ ID NO:102至少90%一致之胺基酸序列。

E75. 如E1至E74中任一者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輕鏈可變區(VL)，其包含選自由SEQ ID NO:102、1、22、36、50、64、88組成之群的胺基酸序列。

E76. 如E1至E75中任一者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輕鏈可變區(VL)，其包含胺基酸序列SEQ

ID NO:102。

E77. 如E1至E76中任一者之抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區(VH)，其包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO:226、3、5、24、38、52、66、68、70、90、104、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、205、212、219、233、240及247。

E78. 如E1至E77中任一者之抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區(VH)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:226。

E79. 如E1至E78中任一者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VL，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:110之CDR-L1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:111之CDR-L2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:112之CDR-L3。

E80. 如E1至E79中任一者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輕鏈可變區(VL)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102。

E81. 如E1至E80中任一者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經核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL。

E82. 如E1至E81中任一者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輕鏈可變區(VL)，其包含與選自由SEQ ID NO:1、50、88及64組成之群的胺基酸序列至少約90%一致的胺基酸序列。

E83. 如E1至E82中任一者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VL，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:13之CDR-L1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:14之CDR-L2及具有胺基酸序

列SEQ ID NO:15之CDR-L3。

E84. 如E1至E83中任一者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輕鏈可變區(VL)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:1。

E85. 如E1至E84中任一者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經核酸序列SEQ ID NO:2編碼之VL。

E86. 如E1至E85中任一者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VL，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:58之CDR-L1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:59之CDR-L2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:60之CDR-L3。

E87. 如E86之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含輕鏈可變區(VL)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:50。

E88. 如E86至E87中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含經核酸序列SEQ ID NO:51編碼之VL。

E89. 如E1至E85中任一者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VL，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之CDR-L1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之CDR-L2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之CDR-L3。

E90. 如E89之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含輕鏈可變區(VL)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:64。

E91. 如E89至E90中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含經核酸序列SEQ ID NO:89編碼之VL。

E92. 如E1至E91中任一者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如藉由該VH之卡貝特編號(Kabat numbering)確定之處於位置76的T或R。

E93. 如E1至E92中任一者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如藉由該VH之卡貝特編號確定之處於位置81的D或E。

E94. 如E1至E93中任一者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：

a. VH，其包含：

i. CDR-H1，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:202；

ii. CDR-H2，其包含選自SEQ ID NO:203、210、217、224、231、238、245或252之胺基酸序列；

iii. CDR-H3，其包含選自SEQ ID NO:232、204、211、218、225、239、246或253之胺基酸序列；及

b. VL，其包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:110之CDR-L1；具有胺基酸序列SEQ ID NO:111之CDR-L2；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:112之CDR-L3。

E95. 如E1至E94中任一者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VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:230、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:231、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:232；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112。

E96. 如E1至E95中任一者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VL，其包含具有該VH胺基酸序列SEQ ID NO:226之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含具有該VL胺基酸序列SEQ ID NO:102之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

E97. 如E1至E96中任一者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VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:226；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；

E.98. 如E1至E97中任一者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重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:228；及輕鏈(LC)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:106；

E99. 如E1至E98中任一者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VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:227編碼之VH的該CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL的該CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

E100. 如E1至E99中任一者之抗體或其抗原結合片段，其包含經編碼該胺基酸序列SEQ ID NO:226之核酸編碼的VH，及經編碼該胺基酸序列SEQ ID NO:102之核酸編碼的VL；或如E1至E99中任一者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經該核酸序列SEQ ID NO:227編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL；及

E101. 如E1至E100中任一者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經該核酸序列SEQ ID NO:229編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:107編碼之輕鏈。

E102. 如E1至E101中任一者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由寄存為1D1 1.31 VH，ATCC寄存編號為PTA-120639之載體之插入物的核酸序列所編碼之VH。

E103. 如E1至E102中任一者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由寄存為1D1 1.31 VL，ATCC寄存編號為PTA-120640之載體之插入物的核酸序列所編碼的VL。

E104. 如E1至E102中任一者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由寄存為1D1 1.31 VH，ATCC寄存編號為PTA-120639之載體之插入物的核酸序列所編碼之VH；及由寄存為1D1 1.31 VL，ATCC寄存編號為PTA-120640之載體之插入物的該核酸

序列所編碼之VL。

E105. 一種結合類腫瘤壞死因子之配體1A (TL1A)之經分離抗體或其抗原結合片段，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，該抗體結合至TL1A上之抗原決定基，該抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：T30、V31、V32、R33、Q34、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、K41、N42、Q43、F44、P45、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、R86、G87、M88、T89、E91、G99、R100、P101、N102、K103、P104、D105、S106、S136、N137、F139、S161、D162、I163、S164、L165、V166、D167、Y168、T169、K170、E171、D172、N42、F44、K103、P104、D105、S106、K113、T115、S117、Y118、P119、E120、P121、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151。

E106. 如E1至E105之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：N42、F44、K103、P104、D105、S106、K113、T115、S117、Y118、P119、E120、P121、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：T30、V31、V32、R33、Q34、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、K41、N42、Q43、F44、P45、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、R86、G87、M88、T89、E91、G99、R100、P101、

N102、K103、P104、D105、S106、S136、N137、F139、S161、D162、I163、S164、L165、V166、D167、Y168、T169、K170、E171及D172。

E107. 如E1至E106之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合至TL1A上之抗原決定基，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：V31、V32、R33、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、Q43、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、R86、G87、M88、S136、N137、S164、L165、Y168、T169、K170、E171、K113、S117、Y118、P119、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151。

E108. 如E1至E107之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合至TL1A之均多聚體，且其中該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、S117、Y118、P119、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、R33、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、Q43、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、R86、G87、M88、S136、N137、S164、L165、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸。

E109. 如E1至E110之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合至TL1A上之抗原決定基，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗原決定基包含至少一個選自由V31、

V32、R33、E50、L53、G54、S164、Y168、T169、K170、E171、Y118及Q151組成之群的胺基酸。

E110. 如E1至E109之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合至TL1A之均多聚體，其中該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由Y118及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、R33、E50、L53、G54、S164、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸。

E111. 如E1至E110之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合至TL1A上之抗原決定基，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗原決定基包含至少一個選自由R33、Y168及T169組成之群的TL1A胺基酸。

E112. 如E1至E111之抗體或其抗原結合片段，在另一實施例中，該抗體或抗原結合片段專一性結合TL1A，其中該抗體結合至TL1A上之抗原決定基，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170、E171、K113、Y118、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151組成之群的胺基酸。

E113. 如E1至E112之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該

編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170、E171組成之群的胺基酸。

E114. 如E1至E113之抗體或其抗原結合片段，其中結合至TL1A之該抗體由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積之非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由以下組成之群：R33、Q34、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、K41、N42、P45、E50、L53、G54、L55、F57、T58、R86、M88、T89、P101、N102、K103、P104、D105、S136、N137、D162、I163、S164、Y168、T169、K170、E171、N42、K103、P104、D105、K113、S117、Y118、T122、S149及Q151。

E115. 如E1至E114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至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中結合至該第一TL1A單體上之該第一抗原決定基之該抗體由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積的非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由N42、K103、P104、D105、K113、S117、Y118、T122、S149及Q151組成之群；且結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基之該抗體由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積的非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由R33、Q34、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、K41、N42、P45、

E50、L53、G54、L55、F57、T58、R86、M88、T89、P101、N102、K103、P104、D105、S136、N137、D162、I163、S164、Y168、T169、K170及E171組成之群。

E116. 如E1至E115之抗體或其抗原結合片段，其中結合至TL1A之該抗體由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積的非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由R33、T35、P36、Q38、H39、F40、K41、N42、L53、G54、L55、R86、M88、P101、N102、K103、D105、N137、S164、Y168、E171、N42、K103、D105及Y118組成之群。

E117. 如E1至E116之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中結合至該第一TL1A單體上之該第一抗原決定基之該抗體由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積的非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由N42、K103、D105及Y118組成之群；且結合至該第二TL1A單體上之該第二抗原決定基之該抗體由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積的非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由R33、T35、P36、Q38、H39、F40、K41、N42、L53、G54、L55、R86、M88、P101、N102、K103、D105、N137、S164、Y168及E171組成之群。

E118. 如E1至E117之抗體或其抗原結合片段，其中結合至TL1A之該抗體由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積的非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由R33、Q38、F40、K41、L53、R86、M88

及Y118組成之群。

E119. 如E1至E118之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，結合至該第一TL1A單體上之該第一抗原決定基之該抗體由於在Y118處與該抗體相互作用而引起內埋表面積的非零變化；且結合至該第二TL1A單體上之該第二抗原決定基之該抗體由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積的非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由R33、Q38、F40、K41、L53、R86及M88組成之群。

E120. 如E1至E119之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之一或多個胺基酸殘基與TL1A中之一或多個胺基酸殘基參與氫鍵，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，TL1A中之該或該等胺基酸殘基選自由A56、D232、E171、E52、H109、K111、K173、N112、N172、N207、P106、P171、Q104、Q108、R156、R33、S149、T122、T169、Y118、Y168及Y238組成之群。

E121. 如E1至E120之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之一或多個胺基酸殘基與TL1A中之一或多個胺基酸殘基參與氫鍵，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，TL1A中之該或該等胺基酸殘基選自由Q108、H109、K111、N112、P171、N172及K173組成之群。

E122. 如E1至E121之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之一或多個胺基酸殘基與TL1A中之一或多個胺基酸殘基參與氫鍵，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，TL1A中之該或該等胺基酸殘基選自由Q104、P106、R156、N207、D232及

Y238組成之群。

E123. 如E1至E122之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之一或多個胺基酸殘基與TL1A中之一或多個胺基酸殘基參與氫鍵，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，TL1A中之該或該等胺基酸殘基選自由T122、S149、E52、A56、Y168、T169及E171組成之群。

E124. 如E1至E123之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之一或多個胺基酸殘基與TL1A中之一或多個胺基酸殘基參與氫鍵，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，TL1A中之該或該等胺基酸殘基選自由Y118、S149、R33、E52、A56及Y168組成之群。

E125. 如E1至E124之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之一或多個胺基酸殘基與一或多個TL1A胺基酸殘基參與鹽橋，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該或該等TL1A胺基酸殘基選自由R33、K41、E50、E52及K113組成之群。

E126. 如E1至E125之抗體或其抗原結合片段，其中本文中所述之該抗體或抗原結合片段結合至TL1A且與TL1A之一或多個殘基參與水介導之氫鍵，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，TL1A之該一或多個殘基選自由R33、Q38、K41、N42、L55、N102、D105及M147組成之群。

E127. 如E1至E126之抗體或其抗原結合片段，其中本文中所述之該抗體或抗原結合片段結合至TL1A；同時該抗體之一或多個胺基酸殘基與TL1A中之一或多個殘基參與氫鍵，與TL1A之一或多個殘基參與水介導之氫鍵，與TL1A中之一或多個殘基參與鹽橋，由於與TL1A相互作用而產生內埋表面積的非零變化；或同時來自該抗體之一或多個殘基之重原子與TL1A中之重原子的距離在4Å內。

E128. 一種醫藥組合物，其包含如E1至E127中任一者之抗體或其抗原結合片段且進一步包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

E129. 一種預防、改善或治療由TL1A介導之疾病、病症或病狀的方法，其包含對有需要之個體投與有效量之如E1至E127中任一者之抗體或其抗原結合片段或如E128之醫藥組合物。

E130. 如E1至E127中任一者之抗體或其抗原結合片段或如E128之醫藥組合物，其用於預防、改善或治療由TL1A介導之疾病、病症或病狀。

E131. 一種如E1至E127中任一者之抗體或其抗原結合片段之用途，其用於製造用以預防、改善或治療由TL1A介導之疾病、病症或病狀之藥物。

E132. 如E131之用途，其中該疾病、病症或病狀係選自由以下組成之群：發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、哮喘、過敏、糖尿病、關節炎、類風濕性關節炎、青少年類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化、移植排斥反應、移植物抗宿主病(GVHD)、脊椎關節病、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化、動脈粥樣硬化、膀胱症候群/間質性膀胱炎、尿腸機能失調、敗血症、葡萄膜炎、腦脊髓炎、重症肌無力、全身性紅斑性狼瘡症、皮膚紅斑性狼瘡症、自體免疫甲狀腺炎、異位性皮膚炎、濕疹性皮膚炎、牛皮癬、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、硬皮病及血管炎。

E133. 一種偵測樣本、組織或細胞中之TL1A之方法，其包含提供與如E1至E127之抗體或其抗原結合片段接觸之樣本、組織或細胞及偵測該抗體。

E134. 一種經分離核酸，其編碼如E1至E127之專一性結合TL1A之抗體或其抗原結合片段。

E135. 如E134之經分離核酸，其中該核酸係選自由以下組成之群：

- a. 核酸序列SEQ ID NO:103；
- b. 核酸序列SEQ ID NO:105；
- c. 核酸序列SEQ ID NO:107；
- d. 核酸序列SEQ ID NO:109；
- e. 核酸序列SEQ ID NO:103及105；
- f. 核酸序列SEQ ID NO:107及109；
- g. 寄存為1D1 1.31 VH，ATCC寄存編號為PTA-120639之載體之插入物的核酸序列；
- h. 寄存為1D1 1.31 VL，ATCC寄存編號為PTA-120640之載體之插入物的核酸序列；
- i. 寄存為1D1 1.31 VH，ATCC寄存編號為PTA-120639之載體之插入物的核酸序列；及寄存為1D1 1.31 VL，ATCC寄存編號為PTA-120640之載體之插入物的核酸序列；
- j. 核酸序列SEQ ID NO:227；
- k. 核酸序列SEQ ID NO:229；
- l. 核酸序列SEQ ID NO:227及103；
- m. 核酸序列SEQ ID NO:229及107；
- n. 核酸序列之SEQ ID NO:199；
- o. 核酸序列之SEQ ID NO:201；
- p. 核酸序列SEQ ID NO:199及103；
- q. 核酸序列SEQ ID NO:201及107；
- r. 核酸序列SEQ ID NO:206；
- s. 核酸序列SEQ ID NO:208；
- t. 核酸序列SEQ ID NO:206及103；

- u. 核酸序列SEQ ID NO:208及107；
- v. 核酸序列SEQ ID NO:213；
- w. 核酸序列SEQ ID NO:215；
- x. 核酸序列SEQ ID NO:213及103；
- y. 核酸序列SEQ ID NO:215及107；
- z. 核酸序列SEQ ID NO:220；
- aa. 核酸序列SEQ ID NO:222；
- bb. 核酸序列SEQ ID NO:220及103；
- cc. 核酸序列SEQ ID NO:222及107；
- dd. 核酸序列SEQ ID NO:234；
- ee. 核酸序列SEQ ID NO:236；
- ff. 核酸序列SEQ ID NO:234及103；
- gg. 核酸序列SEQ ID NO:236及107；
- hh. 核酸序列SEQ ID NO:241；
- ii. 核酸序列SEQ ID NO:243；
- jj. 核酸序列SEQ ID NO:241及103；
- kk. 核酸序列SEQ ID NO:243及107；
- ll. 核酸序列SEQ ID NO:248；
- mm. 核酸序列SEQ ID NO:250；
- nn. 核酸序列SEQ ID NO:248及103；
- oo. 核酸序列SEQ ID NO:250及107；
- pp. 核酸序列SEQ ID NO:65；
- qq. 核酸序列SEQ ID NO:67；
- rr. 核酸序列SEQ ID NO:69；
- ss. 核酸序列SEQ ID NO:71；
- tt. 核酸序列SEQ ID NO:73；

- uu. 核酸序列SEQ ID NO:75；
- vv. 核酸序列SEQ ID NO:67及65；
- ww. 核酸序列SEQ ID NO:69及65；
- xx. 核酸序列SEQ ID NO:71及65；
- yy. 核酸序列SEQ ID NO:73及75；
- zz. 核酸序列SEQ ID NO:2；
- aaa. 核酸序列SEQ ID NO:4；
- bbb. 核酸序列SEQ ID NO:6；
- ccc. 核酸序列SEQ ID NO:8；
- ddd. 核酸序列SEQ ID NO:10；
- eee. 核酸序列SEQ ID NO:12；
- fff. 核酸序列SEQ ID NO:4及2；
- ggg. 核酸序列SEQ ID NO:6及2；
- hhh. 核酸序列SEQ ID NO:10及8；
- iii. 核酸序列SEQ ID NO:12及8；
- jjj. 編碼該胺基酸序列SEQ ID NO:102之該核酸；及
- kkk. 編碼該胺基酸序列SEQ ID NO:226之該核酸。

E136. 一種包含如E134或E135之核酸的載體。

E137. 一種包含如E136之載體的宿主細胞。

E138. 如E137之宿主細胞，其選自由細菌細胞、真菌細胞、昆蟲細胞、鳥類細胞、植物細胞或哺乳動物細胞組成之群。

E139. 一種生產專一性結合TL1A之抗體或其抗原結合片段的方法，其包含培養如E137或E138之宿主細胞及在表現該抗體之條件下使該等細胞生長，且進一步包含分離該抗體。

E140. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其專一性結合類腫瘤壞死因子之配體1A (TL1A)且包含：

a)重鏈可變區(VH)，其包含：

i) VH 互補決定區一 (CDR-H1)，其包含胺基酸序列 GYX₁FX₂X₃YGIS，其中X₁為S、D、Q、N或P；X₂為T或R；及X₃為Y或H (SEQ ID NO:384)；

ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列WISX₄YNGX₅X₆X₇YAX₈MX₉QG，其中X₄為T、P、S或A；X₅為K、A、G、N或V；X₆為T或K；X₇為N或H；X₈為R或Q；及X₉為L或H (SEQ ID NO:385)；及

iii) CDR-H3，其包含胺基酸序列ENYYGSGX₉X₁₀RGGMDX₁₁，其中X₉為S或A；X₁₀為Y或F；及X₁₁為V、G或A (SEQ ID NO:382)；

b) VH，其包含：

i) CDR-H1，其包含該胺基酸序列GYX₁FX₂X₃YGIS，其中X₁為S、D、Q、N或P；X₂為T或R；及X₃為Y或H (SEQ ID NO:384)；

ii) CDR-H2，其包含該胺基酸序列WISX₄YNGX₅X₆X₇YAX₈MX₉QG，其中X₄為T、P、S或A；X₅為K、A、G、N或V；X₆為T或K；X₇為N或H；X₈為R或Q；及X₉為L或H (SEQ ID NO:385)；

iii) CDR-H3，其包含該胺基酸序列ENYYGSGX₉X₁₀RGGMDX₁₁，其中X₉為S或A；X₁₀為Y或F；及X₁₁為V、G或A (SEQ ID NO:382)；及

輕鏈可變區(VL)，其包含與該胺基酸序列SEQ ID NO:102至少90%一致之胺基酸序列；

c) VH，其包含：

i) CDR-H1，其包含該胺基酸序列GYX₁FX₂X₃YGIS，其中X₁為S、D、Q、N或P；X₂為T或R；及X₃為Y或H (SEQ ID NO:384)；

ii) CDR-H2，其包含該胺基酸序列WISX₄YNGX₅X₆X₇YAX₈MX₉QG，其中X₄為T、P、S或A；X₅為K、A、G、N或V；X₆為T或K；X₇為N或H；X₈為R或Q；及X₉為L或H (SEQ ID NO:385)；

iii) CDR-H3，其包含該胺基酸序列ENYYGSGX₉X₁₀RGGMDX₁₁，其

中X₉為S或A；X₁₀為Y或F；及X₁₁為V、G或A (SEQ ID NO:382)；

iv) T或R，其處於如藉由該VH之卡貝特編號確定之位置H76；

v) D或E，其處於如藉由該VH之卡貝特編號確定之位置H81；及

VL，其包含：具有胺基酸序列SEQ ID NO:110之CDR-L1；具有胺基酸序列SEQ ID NO:111之CDR-L2；及具有胺基酸序列SEQ ID NO:112之CDR-L3；

d) VH，其包含：

i) CDR-H1，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:202；

ii) CDR-H2，其包含選自SEQ ID NO:203、210、217、224、231、238、245或252之該胺基酸序列；

iii) CDR-H2，其包含選自SEQ ID NO:204、211、218、225、232、239、246或253之該胺基酸序列；及

VL，其包含：具有該胺基酸序列SEQ ID NO:110之CDR-L1；具有該胺基酸序列SEQ ID NO:111之CDR-L2；及具有該胺基酸序列SEQ ID NO:112之CDR-L3；

e) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:113、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:114、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:115；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

f) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:104之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:102之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

g) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:104；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:102；

h)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:108；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:106；

i) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:105編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

j)經該核酸序列SEQ ID NO:105編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL；

k)經該核酸序列SEQ ID NO:109編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:107編碼之輕鏈；

l) VH，其包含該CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:230、該CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:231、該CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:232；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

m) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:226之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:102之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

n) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:226；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；

o)重鏈，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:228；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:106；

p) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:227編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

q)經該核酸序列SEQ ID NO:227編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL；

r)經該核酸序列SEQ ID NO:229編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:107編碼之輕鏈；

s) VH，其包含該CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:202、該CDR-

H2胺基酸序列SEQ NO:203、該CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:204；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

t) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:198之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:102之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

u) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:198；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:102；

v)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:200；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:106；

w) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:199編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

x)經該核酸序列SEQ ID NO:199編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL；

y)經該核酸序列SEQ ID NO:201編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:107編碼之輕鏈；

z) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:209、該CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:210、該CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:211；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

aa) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:205之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:102之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

bb) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:205；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:102；

cc)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:207；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:106；

dd) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:206編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

ee)經該核酸序列SEQ ID NO:206編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL；

ff)經該核酸序列SEQ ID NO:208編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:107編碼之輕鏈；

gg) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:216、該CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:217、該CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:218；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

hh) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:212之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:102之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

ii) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:212；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:102；

jj)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:214；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:106；

kk) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:213編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

ll)經該核酸序列SEQ ID NO:213編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL；

mm)經該核酸序列SEQ ID NO:215編碼之重鏈及經該核酸序列

SEQ ID NO:107編碼之輕鏈；

nn) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:223、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:224、該CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:225；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

oo) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:219之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:102之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

pp) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:219；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:102；

qq)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:221；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:106；

rr) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:220編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

ss)經該核酸序列SEQ ID NO:220編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL；

tt)經該核酸序列SEQ ID NO:222編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:107編碼之輕鏈；

uu) VH，其包含該CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:237、該CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:238、該CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:239；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

vv) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:233之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:102之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

ww) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:233；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:102；

xx)重鏈，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:235；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:106；

yy) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:234編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

zz)經該核酸序列SEQ ID NO:234編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL；

aaa)經該核酸序列SEQ ID NO:236編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:107編碼之輕鏈；

bbb) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:244、該CDR-H2胺基酸序列SEQ ID NO:245、該CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:246；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

ccc) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:240之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:102之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

ddd) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:240；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:102；

eee)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:242；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:106；

fff) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:241編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

ggg)經該核酸序列SEQ ID NO:241編碼之VH及經該核酸序列SEQ

ID NO:103編碼之VL；

hhh)經該核酸序列SEQ ID NO:243編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:107編碼之輕鏈；

iii) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:251、該CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:252、該CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:253；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

jjj) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:247之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:102之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

kkk) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:247；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；

lll)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:249；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:106；

mmm) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:248編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

nnn)經該核酸序列SEQ ID NO:248編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL；

ooo)經該核酸序列SEQ ID NO:250編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:107編碼之輕鏈；

ppp)經寄存為1D1 1.31 VH，ATCC寄存編號為PTA-120639之載體之插入物的核酸序列所編碼之VH；及經寄存為1D1 1.31 VL，ATCC寄存編號為PTA-120640之載體之插入物的核酸序列所編碼之VL；

qqq)經編碼該胺基酸序列SEQ ID NO:102之核酸編碼之VL；及

rrr)經編碼該胺基酸序列SEQ ID NO:226之核酸編碼之VH。

E141. 如E1至E127或E140中任一者之經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含：

a) VH，其包含：

i) CDR-H1，其包含胺基酸序列GYTF₁TSYX₁X₂X₃，其中X₁為G或A；X₂為I或M；及X₃為N或H (SEQ ID NO:386)；

ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列WIX₄X₅X₆NGNTX₇X₈X₉QKX₁₀QG，其中X₄為S或N；X₅為T或A；X₆為Y或G；X₇為N或K；X₈為S或Y；及X₉為A或S；X₁₀為L或F (SEQ ID NO:387)；

iii) CDR-H3，其包含胺基酸序列X₁₁X₁₂SSX₁₃WFDAFDI，其中X₁₁為A或G；X₁₂為H或Y；及X₁₃為S或A (SEQ ID NO:388)；

iv) D或E，其處於如藉由該VH之卡貝特編號確定之位置H85；及

VL，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之CDR-L1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之CDR-L2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:98之CDR-L3；

b) VH，其包含SEQ ID NO:52或SEQ ID NO:90；及VL，其包含SEQ ID NO:50；

c) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:99、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:100、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:101；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:96、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:97及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:98；

d) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:90之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:88之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

e) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:90；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:88；

f)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:94；及輕鏈(LC)，其包含

胺基酸序列SEQ ID NO:92；

g) VH，其包含經核酸序列SEQ ID NO:91編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:89編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

h)經該核酸序列SEQ ID NO:91編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:89編碼之VL；

i)經核酸序列SEQ ID NO:95編碼之重鏈及經核酸序列SEQ ID NO:93編碼之輕鏈；

j) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:61、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:62、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:63；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:58、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:59及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:60；

k) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:52之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:50之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

l) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:52；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:50；

m)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:56；及輕鏈(LC)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:54；

n) VH，其包含經核酸序列SEQ ID NO:53編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:51編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

o)經該核酸序列SEQ ID NO:53編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:51編碼之VL；或

p)經核酸序列SEQ ID NO:57編碼之重鏈及經核酸序列SEQ ID NO:55編碼之輕鏈。

E142.如E1至E127、E140或E141中任一者之經分離抗體或其抗原結合片段，其包含：

a) VH，其包含：

i) CDR-H1，其包含胺基酸序列GFTFSX₁X₂AX₃H，其中X₁為N或S；X₂為Y或F；及X₃為L、M或I (SEQ ID NO:389)；

ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列LIX₄X₅DGSX₆X₇YYADSVKG，其中X₄為S或P；X₅為Y或F；X₆為D、S或N；X₇為K或N (SEQ ID NO:390)；

iii) CDR-H3，包含胺基酸序列DRX₈YX₉X₁₀X₁₁X₁₂SX₁₃SX₁₄DAFDI，其中X₈為E或N；X₉為C或Y；X₁₀為T或G；X₁₁為Y或S；X₁₂為S或G；X₁₃為C或F；X₁₄為Y或F (SEQ ID NO:391)；

iv) A或T，其處於如藉由該VH之卡貝特編號確定之位置H85；

v) M或L，其處於如藉由該VH之卡貝特編號確定之位置108；及

VL，其包含具有該胺基酸序列SEQ ID NO:76之CDR-L1、具有該胺基酸序列SEQ ID NO:77之CDR-L2及具有該胺基酸序列SEQ ID NO:78之CDR-L3；及F或Y，其處於如藉由該VL之卡貝特編號確定之位置L83；

b) VH，其包含SEQ ID NO:66、68或70；及VL，其包含SEQ ID NO:1或64；

c) VH，其包含：

i) CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:79、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:80及CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:81；

ii) CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:82、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:83及CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:84；或

iii) CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:85、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:86及CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:87；及

VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:76、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:77及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:78；

d) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:66之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:64之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

e) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:68之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:64之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

f) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:70之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:64之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

g) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:66；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:64；

h) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:68；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:64；

i) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:70；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:64；

j)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:74；及輕鏈(LC)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:72；

k) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:67編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:65編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

l) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:69編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:65編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

m) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:71編碼之CDR-H1、

CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:65編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

n)經該核酸序列SEQ ID NO:67編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:65編碼之VL；

o)經該核酸序列SEQ ID NO:69編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:65編碼之VL；

p)經該核酸序列SEQ ID NO:71編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:65編碼之VL；

q)經該核酸序列SEQ ID NO:75編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:73編碼之輕鏈；

r) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:16、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:17、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:18；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:13、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:14及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:15；

s) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:19、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:20、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:21；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:13、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:14及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:15；

t) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:3之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:1之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

u) VH，其包含該VH胺基酸序列SEQ ID NO:5之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含該VL胺基酸序列SEQ ID NO:1之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

v) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:3；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:1；

w) VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:5；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:1；

x)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:9；及輕鏈(LC)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:7；

y)重鏈，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:11；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:7；

z) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:4編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經核酸序列SEQ ID NO:2編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

aa) VH，其包含經該核酸序列SEQ ID NO:6編碼之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；及VL，其包含經核酸序列SEQ ID NO:2編碼之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

bb)經該核酸序列SEQ ID NO:4編碼VH及經該核酸序列SEQ ID NO:2編碼之VL；

cc)經該核酸序列SEQ ID NO:6編碼VH及經該核酸序列SEQ ID NO:2編碼之VL；

dd)經該核酸序列SEQ ID NO:10編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:8編碼之輕鏈；或

ee)經該核酸序列SEQ ID NO:12編碼之重鏈及經該核酸序列SEQ ID NO:8編碼之輕鏈。

E143. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其包含與該VH序列SEQ ID NO:90至少84%一致之VH序列。

E144. 如E143之抗體或其抗原結合片段，其進一步包含與該VLSEQ ID NO:88至少95%一致之VL序列。

E145. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其包含與該VH序列SEQ ID NO:68至少87%一致之VH序列。

E146. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其包含與該VL序列SEQ ID NO:64至少98%一致之VL序列。

E147. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其結合TL1A，其中該抗體與如E1至E120或E133至E139中任一者之抗體或其抗原結合片段競爭結合至TL1A。

E148. 如E1至E127或E140至E147中任一者之抗體或其抗原結合片段，其具有包含以下之互補位：

a)一或多個選自基於關於該序列SEQ ID NO:104之卡貝特編號之Gly26、Tyr27、Ser28、Thr30、Tyr31、Trp50、Tyr53、Asn54、Asn56、Asn58、Thr73、Arg76、Tyr97、Gly99、Ser100、Gly100A、Ser100B及Arg100D的重鏈可變域殘基；及一或多個選自基於關於該序列SEQ ID NO:102之卡貝特編號之Tyr32及Trp94的輕鏈可變域殘基；或

b)一或多個基於關於該序列SEQ ID NO:104之卡貝特編號之重鏈可變域殘基Gly26、Asp28、Thr30、Tyr31、Trp50、Tyr53、Asn54、Asn56、His58、Thr73、Arg76、Tyr97、Gly99、Ser100、Gly100A、Ser100B、Arg100D；一或多個基於關於該序列SEQ ID NO:102之卡貝特編號之輕鏈可變域殘基Tyr32及Trp94。

E149. 如E1至E127或E140至E148中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體以範圍為4 nM至1 pM之KD結合至人類TL1A。

E150. 如E1至E127或E140至E149中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段以小於2 nM之KD結合至人類TL1A。

E151. 如E1至E127或E140至E150中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體以小於1 nM之KD結合至人類TL1A。

E152. 如E1至E127或E140至E151中任一者之抗體或其抗原結合

片段，其中：

a)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一種選自由K113、T115、S117、Y118、P119、P121、T122、Q123、M147、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；

b)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、T115、S117、Y118、P119、P121、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸；

c)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、T122、Q123、M147、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；

d)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151組成之群的

胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸；

e)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、T122、M147、S149、Q151、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；

f)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118、T122、M147、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸；

g)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、T122、M147、S149、Q151、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；

h)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由

K113、Y118、T122、M147、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸；

i)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、T122、M147、S149、Q151、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169及E171組成之群的TL1A胺基酸；

j)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118、T122、M147、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169及E171組成之群的胺基酸；

k)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、T122、S149、R33、E50、E52、L53、A56、F57、Y168、T169及E171組成之群的TL1A胺基酸；

l)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由

K113、Y118、T122及S149組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由R33、E50、E52、L53、A56、F57、Y168、T169及E171組成之群的胺基酸；

m)該抗體結合至至少一個選自由SEQ ID NO:254之殘基117-123及SEQ ID NO:254之殘基50-58組成之群的TL1A胺基酸；

n)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，該第一抗原決定基包含至少一個來自SEQ ID NO:254之殘基117-123之胺基酸；且該抗體結合至該第二單體上之第二抗原決定基，該第二抗原決定基包含至少一個來自SEQ ID NO:254之殘基50-58之胺基酸；

o)該抗體結合至至少一個選自由SEQ ID NO:254之K113、Y118、T122、S149、E50、E52、L53、A56、Y168、T169及E171組成之群的TL1A胺基酸；

p)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118、T122及S149組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二單體上之第二抗原決定基，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由E50、E52、L53、A56、Y168、T169及E171組成之群的胺基酸；

q)該抗體結合至至少一個選自由SEQ ID NO:254之K113、Y118、T122、S149、E50、E52、A56及Y168組成之群的TL1A胺基酸；

r)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118、T122及S149組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二單體上之第二抗原決定基，根據SEQ ID NO:254之編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由E50、E52、A56及Y168組成之群的胺基酸；

s)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、T115、Y118、P121、T122、Q123、M147、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；

t)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、T115、Y118、P121、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸；

u)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由 Y118、M147、S149、R33、E50、E52、L55、A56及Y168組成之群的TL1A胺基酸；

v)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一

TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由Y118、M147及S149組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由R33、E50、E52、L55、A56及Y168組成之群的胺基酸；

w)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、T122、S149、Q151、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；

x)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118、T122、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸；

y)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由Y118、E50、E52及L53組成之群的TL1A胺基酸；

z)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該

胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少Y118；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由E50、E52、L53組成之群的胺基酸；

aa)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、S117、Y118、P119、T122、Q123、M147、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；

bb)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、S117、Y118、P119、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸；

bb)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、T122、S149、E50、E52、A56、Y168、T169及E171組成之群的TL1A胺基酸；

cc)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由

K113、T122及S149組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由E50、E52、A56、Y168、T169及E171組成之群的胺基酸；

dd)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、S117、Y118、T122、S149、Q151、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169及E171組成之群的TL1A胺基酸；

ee)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、S117、Y118、T122、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169及E171組成之群的胺基酸；

ff)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、T122、E50、E52及L53組成之群的TL1A胺基酸；

gg)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118及T122組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之

TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由E50、E52及L53組成之群的胺基酸；

hh)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、T122、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；

ii)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118、T122、F148、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸；

jj)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、P119、T122、Q123、F148、S149、V31、V32、E50、E52、L53、G54、L55、A56、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；

kk)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118、P119、T122、Q123、F148及S149組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如

SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、E50、E52、L53、G54、L55、A56、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸；

ll)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、P119、T122、Q123、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；

mm)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由K113、Y118、P119、T122、Q123、F148、S149及Q151組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸；

nn)根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該抗體結合至至少一個選自由K113、Y118、T122、F148、S149、V31、V32、E50、E52、L53、G54、L55、A56、Y168、T169、K170及E171組成之群的TL1A胺基酸；或

oo)該抗體結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中該抗體結合至該第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第一抗原決定基包含至少一個選自由

K113、Y118、T122、F148及S149組成之群的胺基酸；且該抗體結合至該第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該第二抗原決定基包含至少一個選自由V31、V32、E50、E52、L53、G54、L55、A56、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸。

E153. 如E1至E127或E140至E152中任一者之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合至TL1A；同時該抗體之一或多個胺基酸殘基與TL1A中之一或多個殘基參與氫鍵，與TL1A之一或多個殘基參與水介導之氫鍵，與TL1A中之一或多個殘基參與鹽橋，由於與TL1A相互作用而產生內埋表面積的非零變化；或同時來自該抗體之一或多個殘基之重原子與TL1A中之重原子的距離在4Å內。

E154. 一種編碼如E1至E127或E140至E153中任一者之抗體或其抗原結合片段之經分離核酸。

E155. 如E154之編碼抗體或其抗原結合片段之經分離核酸，其中該核酸包含選自由以下組成之群的核酸序列：

a)核酸序列SEQ ID NO:103；

b)核酸序列SEQ ID NO:105；

c)核酸序列SEQ ID NO:107；

d)核酸序列SEQ ID NO:109；

e)該核酸序列SEQ ID NO:103及105；

f)該核酸序列SEQ ID NO:107及109；

g)寄存為1D1 1.31 VH，ATCC寄存編號為PTA-120639之載體之插入物的核酸序列；

h)寄存為1D1 1.31 VL，ATCC寄存編號為PTA-120640之載體之插入物的核酸序列；

i)寄存為1D1 1.31 VH，ATCC寄存編號為PTA-120639之載體之插

人物的核酸序列；及寄存為1D1 1.31 VL，ATCC寄存編號為PTA-120640之載體之插入物的核酸序列；

- j)核酸序列SEQ ID NO:227；
- k)核酸序列SEQ ID NO:229；
- l)核酸序列SEQ ID NO:227及103；
- m)核酸序列SEQ ID NO:229及107；
- n)核酸序列之SEQ ID NO:199；
- o)核酸序列之SEQ ID NO:201；
- p)該核酸序列SEQ ID NO:199及103；
- q)該核酸序列SEQ ID NO:201及107；
- r)核酸序列SEQ ID NO:206；
- s)核酸序列SEQ ID NO:208；
- t)該核酸序列SEQ ID NO:206及103；
- u)該核酸序列SEQ ID NO:208及107；
- v)核酸序列SEQ ID NO:213；
- w)核酸序列SEQ ID NO:215；
- x)該核酸序列SEQ ID NO:213及103；
- y)該核酸序列SEQ ID NO:215及107；
- z)核酸序列SEQ ID NO:220；
- aa)核酸序列SEQ ID NO:222；
- bb)該核酸序列SEQ ID NO:220及103；
- cc)該核酸序列SEQ ID NO:222及107；
- dd)核酸序列SEQ ID NO:234；
- ee)核酸序列SEQ ID NO:236；
- ff)該核酸序列SEQ ID NO:234及103；
- gg)該核酸序列SEQ ID NO:236及107；

- hh)核酸序列SEQ ID NO:241；
- ii)核酸序列SEQ ID NO:243；
- jj)該核酸序列SEQ ID NO:241及103；
- kk)該核酸序列SEQ ID NO:243及107；
- ll)核酸序列SEQ ID NO:248；
- mm)核酸序列SEQ ID NO:250；
- nn)該核酸序列SEQ ID NO:248及103；或
- oo)該核酸序列SEQ ID NO:250及107。

E156.如E154或E155之編碼抗體或其抗原結合片段之經分離核酸，其中該核酸包含：

- a)核酸序列SEQ ID NO:89；
- b)核酸序列SEQ ID NO:91；
- c)核酸序列SEQ ID NO:93；
- d)核酸序列SEQ ID NO:95；
- e)該核酸序列SEQ ID NO:89及91；
- f)該核酸序列SEQ ID NO:93及95；
- j)核酸序列SEQ ID NO:53；
- k)核酸序列SEQ ID NO:57；
- l)該核酸序列SEQ ID NO:53及89；
- m)該核酸序列SEQ ID NO:57及93；
- n)編碼該胺基酸序列SEQ ID NO:102之核酸；或
- o)編碼該胺基酸序列SEQ ID NO:226之核酸。

E157. 如E154至E156中任一者之編碼抗體或其抗原結合片段之經分離核酸，其中該核酸包含：

- a)核酸序列SEQ ID NO:65；
- b)核酸序列SEQ ID NO:67；

- c)核酸序列SEQ ID NO:69；
- d)核酸序列SEQ ID NO:71；
- e)核酸序列SEQ ID NO:73；
- f)核酸序列SEQ ID NO:75；
- g)該核酸序列SEQ ID NO:67及65；
- h)該核酸序列SEQ ID NO:69及65；
- i)該核酸序列SEQ ID NO:71及65；
- j)該核酸序列SEQ ID NO:73及75；
- k)該核酸序列SEQ ID NO:2；
- l)該核酸序列SEQ ID NO:4；
- m)該核酸序列SEQ ID NO:6；
- n)核酸序列SEQ ID NO:8；
- o)該核酸序列SEQ ID NO:10；
- p)該核酸序列SEQ ID NO:12；
- q)該核酸序列SEQ ID NO:4及2；
- r)該核酸序列SEQ ID NO:6及2；
- s)該核酸序列SEQ ID NO:10及8；或
- t)該核酸序列SEQ ID NO:12及8。

E158. 一種載體，其包含如E154至E157中任一項之核酸。

E159. 一種宿主細胞，其包含如E154至157中任一者之核酸或如E158之載體。

E160. 如E159之宿主細胞，其中該細胞為細菌細胞或哺乳動物細胞。

E161. 一種生產專一性結合TL1A之抗體或其抗原結合片段之方法，該方法包含在表現該抗體之條件下培養如E159或E160之宿主細胞，且進一步包含分離該抗體。

E162. 一種醫藥組合物，其包含如E1至E127及E140至E153中任一者之抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

E163. 一種預防或治療由TL1A介導之疾病、病症或病狀的方法，該方法包含至有需要的個體投與有效量之如E1至E120及E133至E145中任一者之抗體或其抗原結合片段或如E154之醫藥組合物。

E164. 如E1至E127及E140至E153中任一者之抗體或其抗原結合片段或如E162之醫藥組合物，其用於預防或治療由TL1A介導之疾病、病症或病狀。

E165. 一種如E1至E127及E140至E153中任一者之抗體或其抗原結合片段之用途，其用於製造用於治療由TL1A介導之疾病、病症或病狀之藥物。

E166. 如E163之方法、如E162之抗體或醫藥組合物或如E165之用途，其中該疾病、病症或病狀為選自由以下組成之群的至少一者：發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、哮喘、過敏、糖尿病、關節炎、類風濕性關節炎、青少年類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化、移植排斥反應、移植植物抗宿主病(GVHD)、脊椎關節病、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化、動脈粥樣硬化、膀胱症候群/間質性膀胱炎、尿腸機能失調、敗血症、葡萄膜炎、腦脊髓炎、重症肌無力、全身性紅斑性狼瘡症、皮膚紅斑性狼瘡症、自體免疫甲狀腺炎、異位性皮膚炎、濕疹性皮膚炎、牛皮癬、休格連氏症候群、硬皮病及血管炎。

E159. 一種使用如E1至E127及E140至E153中任一者之抗體或其抗原結合片段偵測樣本、組織或細胞中之TL1A之方法，其包含使樣本、組織或細胞與該抗體接觸及偵測該抗體。

【圖式簡單說明】

當結合隨附圖式閱讀時，將較好地理解本發明之前述【發明內

容】以及以下【實施方式】。出於說明本發明之目的，在圖式實施例中展示當前較佳實施例。然而，應理解本發明不限於所示精確排列及手段。

在圖式中：

圖1 (包括圖A至圖H)描繪本發明之各種抗TL1A抗體之胺基酸序列。在圖1中，如藉由AntibodyM定義之VH域CDR H1區用粗體及斜體闡明。如藉由卡貝特定義之CDR區為加下劃線的。圖1A描繪抗體9B3、15A9、15C11及22F9之VH及VL區胺基酸序列。圖1B描繪抗體26B11、7D4及1D1之VH及VL區胺基酸序列。圖1C及圖1D描繪一系列1D1抗體之VH區胺基酸序列，其在噬菌體呈現中為親和力成熟的且表示為1D1 D5、1D1 D18、1D1 D21、1D1 D24、1D1 D25、1D1 D28、1D1 D29、1D1 D31、1D1 D37、1D1 D38、1D1 D39、1D1 DH3、1D1 DH8、1D1 DH9及1D1 DH10。圖1E至圖1H描繪1D1抗體之VH區胺基酸序列，其在共晶結構及噬菌體呈現分析中為親和力成熟的且表示為1D1 1.1至1D1 1.34。對於圖1C至圖1H中之親和力成熟抗體，VL區具有與親本抗體1D1 VL區相同的胺基酸序列。圖1I上方描繪26B11、7D4及1D1之VL區的胺基酸序列比對，且圖1I下方展示親本抗體1D1、7D4及26B11之VH區的序列比對。此等抗體中之每一者表示不同抗原決定基-結合抗體組/群。圖1J描繪來自抗體7D4及22F9之胺基酸序列比對，其共用抗原決定基結合組。圖1K描繪抗體26B11與9B3之間的胺基酸序列比對，其共用抗原決定基結合組。圖1L描繪抗體1D1及抗體15A9及15C11之胺基酸序列比對，其共用抗原決定基-結合組。圖1M上方展示描繪1D1之VH域及各種1D1變異體抗TL1A抗體之間共用的胺基酸序列一致性百分比的表。圖1M中間展示描繪各種抗TL1A抗體(1D1、15A9、15C11、9B3、26B11、7D4及22F9)之VL域之間的胺基酸序列一致性百分比的表。圖1M下方展示描繪各種抗TL1A抗體(1D1、15A9、

15C11、9B3/26B11 VH1、9B3/26B11 VH2、26B11 MDX、7D4及22F9)之VH域之間的胺基酸序列一致性百分比的表。

圖2描繪展示根據抗原決定基組之抗TL1A抗體的文氏圖(Venn diagram)。相同圓內之抗體競爭結合至人類TL1A，而獨立圓中之抗體不競爭結合至人類TL1A。

圖3描繪展示根據抗原決定基組之抗體之抗TL1A抗體的另一文氏圖。相同圓內之抗體競爭結合至人類TL1A，而獨立圓中之抗體不在人類TL1A上競爭結合。

圖4描繪抗TL1A抗體之抗原決定基組的文氏圖。相同圓內之抗體競爭結合至鼠類TL1A，而獨立圓中之抗體不在鼠類TL1A上競爭結合。圖展示表明多株Ab AT127不與其他圓中(1D1、27F8、11F5、3C5、16B3、20C10、16g9及6D7)之抗體中之任一者競爭的資料，且其亦展示圓內所有抗體彼此競爭結合至鼠類TL1A。

圖5描繪結合至三個TL1A單體(表面模型，其中TL1A分子展示為淺灰色、深灰色及黑色)之三個1D1 scFv分子(帶狀)的共晶結構。1D1之重鏈較接近檢視器，其中輕鏈位於其後。

圖6描繪1D1 scFv之CDRH1 (如藉由AbM定義)中所選區的放大圖，其說明CDRH1之絲胺酸28殘基與TL1A上之任何殘基不具有強H鍵搭配物。

圖7描繪如圖6中所展示之1D1 scFv之CDRH1 (如藉由AbM定義)中所選區的放大圖。該圖展示指示用天冬胺酸取代絲胺酸28之模型為強相互作用(例如，H鍵及鹽橋)提供機會。

圖8描繪與人類TL1A共結晶之抗TL1A抗體7D4之Fab的晶體結構。個體TL1A單體展示為淺灰色、深灰色及黑色表面。7D4 Fab展示為VL為深灰色且VH為淺灰色之帶狀物。

圖9描繪與人類TL1A共結晶之抗TL1A抗體26B11之Fab的晶體結

構模型。該模型由單個複合物晶體結構在TL1A三聚體結構上之連續疊加形成。個體TL1A單體展示為具有不同灰色色度之表面。26B11 Fab展示為輕鏈為深灰色且重鏈為淺灰色之帶狀物。

圖10描繪與人類TL1A共結晶之抗TL1A抗體1D1 1.31之scFv晶體結構。個體TL1A單體各自展示為淺灰色、深灰色及黑色表面。1D1 1.31 scFv展示於重鏈為淺灰色且輕鏈為深灰色之帶狀物中。

圖11描繪在圍繞抗體殘基58之區中抗TL1A抗體1D1 (親本)及親和力最佳化之1D1 1.31與人類TL1A之晶體結構的比較。1D1 1.31展示為黑色(重鏈在右側)及深灰色(輕鏈在左側)。親本1D1展示為淺灰色。TL1A展示為細棒。

圖12描繪在圍繞抗體殘基28之區中抗TL1A抗體1D1 (親本)及1D1 1.31與人類TL1A之晶體結構的比較。親本1D1以淺灰色粗棒展示。1D1 1.31以黑色棒展示。TL1A以細棒展示，來自親本1D1共同結構之構形為淺灰色及來自1D1 1.31共同結構之構形為黑色。

圖13為描繪在存在及不存在抗TL1A抗體1D1 1.31情況下，藉由單核細胞表現膜所結合之TL1A (mTL1A)的曲線圖。來自全血之人類單核細胞藉由板所結合之IC₅₀ 1D1 1.31刺激4小時，且在藉由兩種同型對照物(淺灰色)及未刺激細胞(深灰色)表明之重疊峰右側展示峰。使用抗生蛋白鏈菌素PE偵測且藉由流動式細胞測量術量測膜TL1A，以使得細胞表面上之TL1A量沿著範圍為0至10⁵ mTL1A之x軸表示為增加的螢光信號。

圖14 (包含圖A至圖E)描繪展示藉由抗TL1A抗體對NFκB抑制之抑制的曲線圖。圖14A描繪表明在無GM-CSF情況下隔夜培養之後DR3在TF-1細胞上之組成性表現的曲線圖。DR3在TF-1細胞上之組成性表現藉由用商業生物素標記抗DR3抗體染色，之後用抗生蛋白鏈菌素-PE染色來表明。染色之後，藉由流動式細胞測量術分析來檢驗

DR3表現。細胞計數相對於平均螢光強度(MFI)作圖，作為DR3表現之量度，其藉由經DR3抗體(淺灰色)染色之細胞中之MFI相比於抗生素蛋白鏈菌素-PE對照物細胞(深灰色)的增加表明。圖14B描繪說明在TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞中NF κ B活性之TL1A劑量依賴性活化的曲線圖。在37°C下用所示pM濃度之TL1A刺激TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞6小時。藉由螢光素酶活性(光照單位)之表現量測NF κ B活性。藉由光度計量測相對光照單位且相對於TL1A濃度作圖。圖14C描繪表明在TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞中抗體1D1 1.31活性回應於TL1A刺激之NF κ B活化之劑量依賴性抑制的代表性曲線圖。在37°C下，在所示濃度1D1 1.31存在下藉由150 pM TL1A刺激TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞6小時。藉由螢光素酶活性之表現量測NF κ B活性。藉由光度計量測相對光照單位並且相對於1D1 1.31濃度作圖。圖14D描繪說明在存在或不存在3 nM同型對照抗體情況下，TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞中之NF κ B活性之TL1A劑量依賴性活化的曲線圖。在37°C下，用所示濃度TL1A且在存在或不存在3 nM同型對照抗體下刺激TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞6小時。藉由螢光素酶活性之表現量測NF κ B活性。藉由光度計量測相對光照單位且相對於TL1A濃度作圖。圖14E描繪說明在TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞中回應於TL1A刺激之NF κ B活化之抗破傷風類毒素同型對照抗體劑量依賴性抑制的曲線圖。在37°C下，藉由150 pM TL1A在所示濃度同型對照抗體存在下刺激TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞6小時。藉由螢光素酶活性之表現量測NF κ B活性。藉由光度計量測相對光照單位且相對於1D1 1.31抗體濃度作圖。

圖15 (包含圖A及圖B)表明藉由抗TL1A抗體對TF-1細胞中之卡斯蛋白酶活性的抑制。圖15A描繪一個說明在TF-1細胞中卡斯蛋白酶活性之TL1A劑量依賴性活化的曲線圖。在37°C下，在環己醯亞胺存在下，用所示濃度TL1A刺激TF-1細胞6小時。藉由卡斯蛋白酶專一性受

質裂解之後釋放的螢光素活性來量測卡斯蛋白酶活性。藉由光度計量測相對光照單位且相對於TL1A濃度作圖。所示資料表明約94.17之EC50。圖15B描繪一個說明在TF-1細胞中抗體1D1 1.31回應於TL1A刺激對卡斯蛋白酶活性之劑量依賴性抑制的曲線圖。在37°C下，在環己醯亞胺存在下，在所示濃度1D1 1.31存在下藉由87 pM TL1A刺激TF-1細胞6小時。藉由卡斯蛋白酶專一性受質裂解之後釋放的螢光素活性量測卡斯蛋白酶活性。藉由光度計量測相對光照單位並且相對於1D1 1.31濃度作圖。所示資料表明Ab 1D1 1.31之IC50為約54.26。

圖16 (包含圖A及圖B)描繪藉由人類全血中之抗TL1A抗體對細胞激素之抑制及消耗。圖16A描繪一個說明藉由1D1 1.31對人類末梢血液進行免疫複合物(IC)及IL-12及IL-18刺激後之IFN γ 分泌之抑制的曲線圖。用0.5 ng/mL重組型人類IL-12及5 ng/mL重組型人類IL-18處理人類末梢血液，在37°C下，在不存在或存在所示1D1 1.31或同型對照抗體濃度下藉由塗佈有免疫複合物之板刺激血液24小時(以分別上調NK/NKT細胞上之DR3及單核細胞上之TL1A)。自此等樣本製備血漿，且使用中尺度(MSD)套組，藉由定量免疫配體結合分析在血漿樣本中量測IFN γ 。圖16B描繪一個展示人類末梢血液之IC及IL-12及IL-18刺激後，無1D1-1.31之可溶性TL1A (sTL1A)之1D1 1.31減少的曲線圖。用0.5 ng/mL重組型人類IL-12及5 ng/mL重組型人類IL-18處理人類末梢血液，在37°C下，在不存在或存在所示1D1 1.31或同型對照抗體濃度下藉由塗佈有免疫複合物之板刺激血液24小時(以分別上調NK/NKT細胞上之DR3及單核細胞上之TL1A)。自此等樣本製備血漿，且使用中尺度(MSD)，藉由定量免疫配體結合分析在血漿樣本中量測無1D1 1.31之sTL1A

圖17 (包含圖A及圖B)描繪藉由食蟹獼猴全血中之抗TL1A抗體對細胞激素之抑制及消耗。圖17A描繪食蟹獼猴末梢血液之IC及IL-12及

IL-18刺激後抗體1D1 1.31對IFN γ 產生之抑制。用1 ng/mL重組型人類IL-12及10 ng/mL重組型人類IL-18處理食蟹獼猴末梢血液，在37°C下，在不存在或存在所示1D1 1.31或同型對照抗體濃度下藉由塗佈有免疫複合物之板刺激血液24小時(以分別上調NK/NKT細胞上之DR3及單核細胞上之TL1A)。自此等樣本製備血漿，且使用中尺度(MSD)套組，藉由定量免疫配體結合分析在血漿樣本中量測IFN γ 。圖17B描繪一個說明在對食蟹獼猴血液之IC及IL-12及IL-8刺激下，無抗體1D1-1.31之可溶性TL1A減少的曲線圖。用1 ng/mL重組型人類IL-12及10 ng/mL重組型人類IL-18處理食蟹獼猴末梢血液，在37°C下，在不存在或存在所示1D1 1.31或同型對照抗體濃度下藉由塗佈有免疫複合物之板刺激血液24小時(以分別上調NK/NKT細胞上之DR3及單核細胞上之TL1A)。自此等樣本製備血漿，且使用中尺度(MSD)套組，藉由定量免疫配體結合分析在血漿樣本中量測無1D1 1.31之sTL1A。

圖18A至圖18C展示一個概述因1D1抗體殘基及TL1A殘基對之間的相互作用而內埋之標準化表面積(\AA^2)的表格。1D1殘基由鏈(H表示重鏈，或L表示輕鏈)、單字母胺基酸編碼及殘基數目表示。TL1A殘基藉由TL1A單體/鏈(A或B)、單字母胺基酸編碼及殘基數目表示。形成氫鍵之對用『h』指示。形成鹽橋之對用『S』指示。共同配位水分子之對用『w』指示。

圖19A至圖19C展示一個概述因1D1 1.31抗體殘基及TL1A殘基對之間的相互作用而內埋之標準化表面積(\AA^2)的表格。1D1 1.31殘基由鏈(H表示重鏈，或L表示輕鏈)、單字母胺基酸編碼及殘基數目表示。TL1A殘基藉由TL1A單體/鏈(A或B)、單字母胺基酸編碼及殘基數目表示。形成氫鍵之對用『h』指示。形成鹽橋之對用『S』指示。共同配位水分子之對用『w』指示。

圖20展示比較1D1 1.31結合至TL1A與結合至TNFSF6之曲線圖。

如材料及方法中之描述測定抗體結合。此曲線圖表示一式兩份執行之3個獨立實驗(n=6)。1D1 1.31結合TL1A之 EC_{50} 值為8.4 pg/mL (倒三角形)，但不結合TNFSF6 (星形)。抗TNFSF6抗體結合TNFSF6 (圓)之 EC_{50} 值為3 pg/mL。

圖21展示一個表明藉由抗TL1A抗體1D1 1.31對生物素標記TL1A結合至表現DR3之HEK293細胞之抑制的曲線圖。抗TL1A抗體1D1 1.31以18.68 μ g/mL之 IC_{50} 抑制10 μ g/mL生物素標記TL1A結合至表現DR3之HEK293細胞。

圖22A至圖22E展示在HDM小鼠模型中投與抗TL1A抗體對於呼吸道發炎之結果。投與1D1抗體導致總BAL細胞性[圖22(a)]、BAL嗜伊紅血球數目[圖22(b)]、BAL淋巴細胞[圖22(c)]及BAL巨噬細胞[圖22(d)]大量減少。BAL嗜中性白血球數目似乎未經抗TL1A治療而顯著改變[圖22(e)]，但應注意BAL嗜中性白血球在此模型中表示較少細胞群體。

圖23A至圖23C展示一個概述因7D4抗體殘基及TL1A殘基對之間的相互作用而內埋之標準化表面積(\AA^2)的表格。7D4殘基由鏈(H表示重鏈，或L表示輕鏈)、單字母胺基酸編碼及殘基數目表示。TL1A殘基藉由TL1A單體/鏈(A或B)、單字母胺基酸編碼及殘基數目表示。形成氫鍵之對用『h』指示。形成鹽橋之對用『S』指示。共同配位水分子之對用『w』指示。

圖24A至圖24C展示一個概述因26B11抗體殘基及TL1A殘基對之間的相互作用而內埋之標準化表面積(\AA^2)的表格。26B11殘基由鏈(H表示重鏈，或L表示輕鏈)、單字母胺基酸編碼及殘基數目表示。TL1A殘基藉由TL1A單體/鏈(A或B)、單字母胺基酸編碼及殘基數目表示。形成氫鍵之對用『h』指示。形成鹽橋之對用『S』指示。共同配位水分子之對用『w』指示。

【實施方式】

本文揭示專一性結合至TL1A之抗體，且進一步揭示抑制該TL1A結合至DR3之抗體。提供製造TL1A抗體之方法、包含此等抗體之組合物及使用此等抗體之方法。TL1A抗體可用於預防、治療及/或改善由TL1A造成及/或與其相關之疾病、病症或病狀，諸如免疫相關或發炎性疾病。該等疾病、病症或病狀包括(但不限於)：由本文中所揭示之教示內容提供之如熟習此項技術者將瞭解之IBD (包括UC及CD)、哮喘、多發性硬化、牛皮癬及類風濕性關節炎，以及其他。

通用技術

除非本文中另外定義，否則結合本發明使用之科學及技術術語應具有由一般技術者通常理解之含義。此外，除非上下文另外需要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。一般而言，本文中所述之與細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學及蛋白與核酸化學及雜交結合使用的命名法及其技術為此項技術中熟知且常用者。

除非另外指示，否則本發明之實施將採用在此項技術內之分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學及免疫學之習知技術。該等技術在諸如以下文獻中充分解釋：Molecular Cloning: A Laboratory Manual，第二版(Sambrook等人，1989) Cold Spring Harbor Press；Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait，編，1984)；Methods in Molecular Biology, Humana Press；Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis，編，1998) Academic Press；Animal Cell Culture (R.I. Freshney，編，1987)；Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather及P.E. Roberts, 1998) Plenum Press；Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths及D.G. Newell，編，1993-1998) J. Wiley and Sons；Methods in

Enzymology (Academic Press, Inc.) ; Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir及C.C. Blackwell, 編) ; Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller 及M.P. Calos, 編, 1987) ; Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel等人, 編, 1987) ; PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis等人, 編, 1994) ; Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan等人, 編, 1991) ; Sambrook及Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第三版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (2001) ; Ausubel等人, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (2002) ; Harlow及Lane Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1998) ; Coligan 等人, Short Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY (2003) ; Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999) ; Immunobiology (C.A. Janeway及P. Travers, 1997) ; Antibodies (P. Finch, 1997) ; Antibodies: a practical approach (D. Catty, 編, IRL Press, 1988-1989) ; Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd及C. Dean, 編, Oxford University Press, 2000) ; Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow及D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999) ; The Antibodies (M. Zanetti及J.D. Capra, 編, Harwood Academic Publishers, 1995)。

酶促反應及純化技術係根據製造商之說明書如此項技術中通常所實現或如本文中所述來進行。本文所述之與分析化學、生物化學、免疫學、分子生物學、合成有機化學、及醫學及醫藥化學結合使用之命名法、及其實驗室程序及技術為此項技術中熟知且常用者。標準技術用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及遞送，及治療患者。

定義

除非另外指示，否則以下術語將理解為具有以下意義：術語「*經分離分子*」(其中分子為例如多肽、聚核苷酸或抗體或其片段)藉助於其衍生之起源或來源為以下之分子：(1)並不與在其天然狀下態伴隨其之天然締合之組分締合；(2)實質上不含來自相同種類之其他分子；(3)藉由來自不同種類之細胞來表現；或(4)不存在於自然界中。因此，經化學合成或表現於與其天然來源之細胞不同之細胞株統中的分子將自其天然締合之組分「*分離*」。亦可使用此項技術中熟知之純化技術，藉由分離使分子實質上不含天然締合之組分。分子純度或均質性可藉由此項技術中熟知之多種方法分析。舉例而言，多肽樣本之純度可使用聚丙烯醯胺凝膠電泳及凝膠染色以便使用此項技術中熟知之技術使多肽顯現來進行分析。出於某些目的，可藉由使用HPLC或此項技術中用於純化之其他熟知手段提供較高解析度。

如本文中所使用「*實質上純的*」意謂目標物質作為主要物質存在(亦即以莫耳計其比組合物中之任何其他個別物質量更多)，且實質上經純化之部分較佳為目標物質(例如包括抗體或受體之醣蛋白)包含至少約50%(以莫耳計)之所有存在之巨分子物質的組合物。一般而言，實質上純的組合物將包含超過約80%之所有存在於組合物中之巨分子物質，更佳超過約85%、90%、95%及99%。最佳地，將目標物質純化至基本均質性(藉由習知偵測方法無法偵測到組合物中之污染物質)，其中組合物主要由單一巨分子物質組成。

「*抗體*」為能夠經由至少一個位於免疫球蛋白分子之可變區之抗原識別位點專一性結合至諸如碳水化合物、聚核苷酸、脂質、多肽等標靶的免疫球蛋白分子。如本文中所使用，除非另外規定，否則術語不僅包含完整多株或單株抗體，而且包含與完整抗體競爭專一性結合之其任何抗原結合部分、包含抗原結合部分之融合蛋白及包含抗原識別位點之免疫球蛋白分子之任何其他經修飾組態。抗原結合部分包

括例如 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、域抗體(dAb，例如鯊魚及駱駝類抗體)、包括互補決定區(CDR)之片段、單鏈可變片段抗體(scFv)、最大抗體、微型抗體、內抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、v-NAR及雙-scFv及含有足以使得抗原專一性結合至多肽之免疫球蛋白之至少一部分的多肽。抗體包括諸如IgG、IgA或IgM(或其亞類)之任何種類之抗體或其抗原結合片段及不必屬於任何特定種類之抗體。視免疫球蛋白之重鏈恆定區之抗體胺基酸序列而定，其可歸為不同種類。存在五類主要免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等免疫球蛋白中之若干者可以進一步劃分成亞類(同型)，例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及IgA₂。對應於不同種類之免疫球蛋白之重鏈恆定區分別稱為 α 、 Δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同種類之免疫球蛋白之亞單元結構及三維組態已為吾人所熟知。

如在本文中可互換使用，術語抗體之「*抗原結合部分*」或「*抗原結合片段*」(或簡言之「*抗體部分*」)係指保持專一性結合至抗原(例如TL1A)之能力之抗體之一或多個片段。已展示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段來進行。包含在術語抗體之「*抗原結合部分*」內的結合片段之實例包括(i) Fab片段，其為由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段；(ii) F(ab')₂片段，其為包含兩個藉由二硫橋鍵在鉸鏈區鍵聯之Fab片段之二價片段；(iii) Fd片段，其由VH及CH1域組成；(iv) Fv片段，其由抗體單臂之VL及VH域組成，(v) dAb片段(Ward等人，(1989) Nature 341:544-546)，其由VH域組成；及(vi)經分離互補決定區(CDR)、雙硫鍵聯Fvs (dsFv)及抗個體基因型(抗Id)抗體及內抗體。此外，儘管Fv片段之兩個域(VL及VH)經獨立基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接子接合，該連接子能夠使其製造成VL及VH區配對形成單價分子之單個蛋白鏈(稱為單鏈Fv (scFv))；參見例如Bird等人Science 242:423-426 (1988)及Huston等人Proc. Natl. Acad.

Sci. USA 85:5879-5883 (1988))。該等單鏈抗體亦意欲包含於術語抗體之「*抗原結合部分*」內。亦包含其他形式之單鏈抗體，諸如雙功能抗體。雙功能抗體為二價、雙專一性抗體，其中雖然VH及VL域表現於單個多肽鏈上，但使用的連接子太短而不允許相同鏈上之兩個域之間配對，由此迫使該等域與另一鏈之互補域配對且產生兩個抗原結合位點(參見例如Holliger等人Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)；Poljak等人，1994, Structure 2:1121-1123)。

抗體可來源於任何包括(但不限於)人類、猴、豬、馬、兔、狗、貓、小鼠等之哺乳動物或其他動物諸如鳥類(例如雞)、魚類(例如鯊魚)及駱駝類(例如駱馬)。

抗體之「*可變區*」係指單獨或組合形式之抗體輕鏈(VL)之可變區或抗體重鏈(VH)之可變區。如此項技術中已知，重鏈及輕鏈之可變區各自由四個藉由三個互補決定區(CDR) (亦稱為高變區)所連接之構架區(FR)組成；且促進形成抗體之抗原結合位點。若需要個體可變區之變異體尤其具有CDR區外部(亦即於構架區中)之胺基酸殘基的取代，則可藉由比較個體可變區與含有與個體可變區相同典型種類之CDR1及CDR2序列之其他抗體的可變區來鑑別適當胺基酸取代、較佳保守胺基酸取代(Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196(4): 901-917, 1987)。

在某些實施例中，對CDR之確定性描畫及對包含抗體之結合位點之殘基的確認藉由解析抗體之結構及/或解析抗體-配體複合物之結構來實現。在某些實施例中，其可藉由熟習此項技術者已知之多種技術中任一者來實現，諸如X射線結晶分析法。在某些實施例中，可採用各種分析方法以鑑別或近似鑑別CDR區。在某些實施例中，可採用各種分析方法以鑑別或近似鑑別CDR區。該等方法之實例包括(但不限於)卡貝特定義(Kabat definition)、科西亞定義(Chothia definition)、

AbM定義、接觸定義及構形定義。

卡貝特定義為用於對抗體中之殘基進行編號之標準且通常用以鑑別CDR區。參見例如，Johnson及Wu, 2000, *Nucleic Acids Res.*, 28: 214-8。科西亞定義與卡貝特定義類似，但科西亞定義考慮到某些結構環區之位置。參見例如Chothia等人，1986, *J. Mol. Biol.*, 196: 901-17；Chothia等人，1989, *Nature*, 342: 877-83。AbM定義使用藉由Oxford Molecular Group所產生之模擬抗體結構之電腦程式整合套件。參見例如Martin等人，1989, *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 86:9268-9272；「AbM™, A Computer Program for Modeling Variable Regions of Antibodies」, Oxford, UK; Oxford Molecular, Ltd。AbM定義使用知識資料庫與全始算法之組合模擬來自一級序列之抗體的三級結構，諸如藉由以下所述者：Samudrala等人，1999，「Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach」, *PROTEINS, Structure, Function and Genetics*增刊，3:194-198。接觸定義基於可獲得的複合晶體結構之分析。參見例如MacCallum等人，1996, *J. Mol. Biol.*, 5:732-45。在另一方法(在本文中稱作CDR之「構形定義」)中，CDR之位置可鑑別為向抗原結合貢獻熱焓之殘基。參見例如Makabe等人，2008, *Journal of Biological Chemistry*, 283:1156-1166。雖然其他CDR邊界定義可能並未嚴格遵循上文方法中之一者，但仍然將與卡貝特CDR之至少一部分重疊，但其可根據以下預測或實驗研究結果而縮短或延長：特定殘基或殘基群並不顯著影響抗原結合。如本文中所使用，CDR可指藉由此項技術中已知之任何方法，包括該等方法之組合所定義之CDR。本文中所用之方法可利用根據此等方法中任一者所定義之CDR。對於任何含有一個以上CDR的給定實施例，CDR可根據卡貝特、科西亞、延伸、AbM、接觸及/或構形定義中任一者定義。

如本文中其他地方所概述，抗體分子之某些位置可變化。如本

文中所使用，「位置」意謂在蛋白質之序列中之定位。位置可依次或根據已建立之格式經編號，例如可使用EU索引及卡貝特索引(Kabat index)對抗體之胺基酸殘基進行編號。舉例而言，位置297為人類抗體IgG1中之位置。如上文所概述，相對應位置一般經由與其他母序列比對來確定。

如本文中所使用，「殘基」意謂在蛋白質及其相關胺基酸識別碼中之位置。舉例而言，天冬醯胺297(亦稱為Asn297、亦稱為N297)為人類抗體IgG1中之殘基。

如本文中所使用，「單株抗體」係指自實質上均質之抗體群體獲得之抗體，亦即除可以少量形式存在之有可能天然存在的突變外，構成此群體之個別抗體為一致的。單株抗體針對單個抗原位點具有高度專一性。此外，與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原上之單個決定子。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自實質上均質之抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生該抗體。舉例而言，根據本發明所使用之單株抗體可藉由首先由Kohler及Milstein, 1975, Nature 256:495所述之融合瘤方法製造，或可藉由諸如美國專利第4,816,567號中所述之重組DNA方法製造。舉例而言，單株抗體亦可自使用McCafferty等人，1990, Nature 348:552-554中所述之技術生成的噬菌體庫中分離。如本文中所使用，「人類化」抗體係指以下非人類(例如鼠類)抗體形式：含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(諸如Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂或抗體之其他抗原結合子序列)。較佳地，人類化抗體為具有所專一性、親和力及能力之人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者之CDR的殘基經來自諸如小鼠、大鼠或兔之非人類物種(供者抗體)之CDR的殘基置換。人類化抗體可能包含的殘基既未見於接受者抗體中亦未見於所導

入之CDR或構架序列中但包括該等殘基以進一步改進且優化抗體效能。

「人類抗體」為擁有以下胺基酸序列者：對應於由人類所產生及/或已使用如本文所揭示之任一製造人類抗體之技術所製造的抗體胺基酸序列。人類抗體之此定義具體排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。

術語「嵌合抗體」意欲指可變區序列來源於一個物種且恆定區序列來源於另一物種之抗體，諸如可變區序列來源於小鼠抗體且恆定區序列來源於人類抗體或反之亦然之抗體。術語亦包含來自一個物種之一個個體(例如第一小鼠)之V區及來自相同物種之另一個體(例如第二小鼠)之恆定區的抗體。

術語「抗原」及「Ag」係指用於免疫接種免疫活性的脊椎動物以產生識別Ag之抗體(Ab)或篩檢表現庫(例如噬菌體、酵母或核糖體呈現庫以及其他庫)的分子實體。在本文中，Ag名稱較為概括且一般意欲包括藉由Ab專一性識別之標靶分子，因此包括該分子之片段或模擬物，其用於產生Ab之免疫接種法或用於選擇Ab之庫篩檢中。因此，對於結合至TL1A之本發明之抗體而言，來自哺乳動物物種(例如人、猴、小鼠及大鼠TL1A)之全長TL1A，包括其單體及多聚體(諸如二聚體、三聚體等)以及TL1A之截短及其他變異體，稱為抗原。

一般而言，術語「抗原決定基」係指與抗體專一性結合之抗原之區域或區，例如包含與抗體相互作用之接觸殘基之區域或區。因此，術語「抗原決定基」係指能夠藉由處於一或多個抗體之抗原結合區中之抗體識別且與其結合的分子部分。通常，在抗體或其抗原結合片段與其相對應之抗原之間的分子相互作用之情況下定義抗原決定基。抗原決定基常常由諸如胺基酸或糖側鏈之表面分子分群組成，且具有特殊的三維結構特徵以及特殊的電荷特徵。在一些實施例中，抗

原決定基可為蛋白質抗原決定基。蛋白質抗原決定基可為線性的或構形的。在線性抗原決定基中，蛋白質與相互作用分子(諸如抗體)之間的所有相互作用點沿著蛋白質之一級胺基酸序列線性存在。「非線性抗原決定基」或「構形抗原決定基」包含在抗原蛋白質內之非鄰接多肽(或胺基酸)，該抗原蛋白質與對於抗原決定基具有專一性之抗體結合。如本文中所使用，術語「*抗原抗原決定基*」定義為如藉由此項技術中熟知之任何方法所確定(例如藉由習知免疫分析法)可與抗體專一性結合之抗原的一部分。或者，在探索過程期間，抗體之生成及特徵化可闡明關於所要抗原決定基之資訊。根據此資訊，隨後可能競爭性篩檢結合至相同抗原決定基之抗體。達成此之方法為執行競爭及交叉競爭研究以尋找彼此競爭或交叉競爭結合至TL1A之抗體，例如競爭結合至抗原之抗體。

如本文中所使用，術語「*野生型胺基酸*」、「*野生型IgG*」、「*野生型抗體*」或「*野生型mAb*」係指在某一群體(例如人、小鼠、大鼠、細胞等)內天然存在之胺基酸或核酸之序列。

術語「*拮抗劑抗體*」係指結合至標靶且阻止或降低標靶之生物效應之抗體。在一些實施例中，該術語可表示如此抗體，其阻止其所結合之標靶進行例如結合至其同源受體之生物功能。

如本文中所使用，「*抗TL1A拮抗劑抗體*」係指能夠抑制以下之抗體：TL1A生物活性或包含TL1A之均聚體(諸如均二聚體或均三聚體)之活性及/或由TL1A介導之下游事件，該等事件包括(但不限於)結合至其受體(包括DR3)，且由此調節信號傳導。TL1A拮抗劑抗體包含阻斷、拮抗、抑止或降低(在任何程度上，包括顯著程度) TL1A生物活性(包括由TL1A介導之諸如DR3結合及下游信號傳導的下游事件)之抗體。出於本發明之目的，應明確理解術語「*抗TL1A抗體*」(可與「*拮抗劑TL1A抗體*」、「*拮抗劑抗TL1A抗體*」、「*抗TL1A拮抗劑抗體*」互

換名稱)包含所有先前所鑑別之術語、標題及功能性狀態及特徵，由此TL1A自身、TL1A生物活性(包括(但不限於)其結合受體之能力)或生物活性之影響實質上以任何有意義的程度受到抵消、降低或中和。在一些實施例中，抗TL1A抗體結合TL1A且阻止其經由DR3結合及信號傳導。在一些實施例中，如本文中所揭示，拮抗劑能力經由諸如NFkB抑制分析或卡斯蛋白酶抑制分析之基於細胞之分析來表徵且/或描述。在一些實施例中，拮抗劑能力依據IC₅₀或EC₅₀值來描述。在一些實施例中，若本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段使TL1A活性相對於無抗體存在下之TL1A活性降低5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或95%以上，則認為其阻斷、拮抗、抑止或降低TL1A活性。

如此項技術中已知，抗體之「恆定區」係指單獨或組合形式之抗體輕鏈之恆定區或抗體重鏈之恆定區。

術語「多肽」、「寡肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用，係指任何長度之胺基酸鏈。該鏈可為直鏈或分支鏈，其可包含經修飾胺基酸，且/或可間雜有非胺基酸。術語亦包含已受天然修飾或藉由介入修飾之胺基酸鏈；該干預例如形成雙硫鍵、糖基化、脂質化、乙醯化、磷酸化或諸如與標記組份結合之任何其他操縱或修飾。定義內亦包括例如含有胺基酸之一或多種類似物(包括例如非天然胺基酸等)以及此項技術中已知之其他修飾的多肽。應理解，多肽可以單鏈或締合鏈形式存在。

在本發明之抗原結合蛋白(例如抗體或其抗原結合片段)結合抗原上之胺基酸或結合包含抗原上之胺基酸之抗原決定基的上下文中，術語「結合」意謂抗原之胺基酸殘基與抗原結合蛋白參與靜電相互作用，與抗原結合蛋白參與氫鍵，或與抗原結合蛋白參與水介導之氫

鍵，或與抗原結合蛋白參與鹽橋，或其由於與抗原結合蛋白相互作用而產生內埋表面積之非零變化，且/或抗原胺基酸殘基之重原子位於抗原結合蛋白殘基之重原子之4 Å內。

如本文中關於抗體所使用，術語「競爭」意謂第一抗體或其抗原結合部分以充分類似第二抗體、抗原結合部分或不為抗體之配體之結合之方式結合至抗原決定基，從而使得與無第二抗體存在之第一抗體之結合相比，在第二抗體存在下第一抗體與其同源抗原決定基結合之結果可偵測地減少。以下替代性情況可能但無需如此：在第一抗體存在下第二抗體與其抗原決定基之結合亦可偵測地降低。亦即，第一抗體可抑制第二抗體與其抗原決定基之結合，而第二抗體並不抑制第一抗體與其對應抗原決定基之結合。然而，當各抗體在無論相同、較大或較小的程度上可偵測地抑制另一抗體與其同源抗原決定基或配體之結合時，該等抗體稱為彼此「交叉競爭」結合其對應抗原決定基。本發明包含競爭抗體及交叉競爭抗體兩者。無論該競爭或交叉競爭發生之機制(例如位阻、構形變化或結合至共同抗原決定基或其部分)如何，熟習此項技術者基於本文中所提供之教示內容將瞭解，該等競爭及/或交叉競爭抗體包含於且可適用於本文中所揭示之方法中。

如本文中關於抗體或與其專一性結合之抗原所使用，「接觸殘基」係指存在於包含至少一個重原子(亦即非氫)之抗體/抗原上之胺基酸殘基，其中該重原子在存在於同源抗體/抗原上之胺基酸殘基之重原子的4 Å或小於4 Å之內。

如本文中所使用，當平衡解離常數(KD)等於或小於5 nM、較佳小於1 nM、較佳小於100 pM、較佳小於約50 pM、更佳小於約20 pM、最佳小於約10 pM、更佳小於約5 pM、更佳小於約2 pM時，抗體與TL1A「相互作用」。術語「解離常數」有時可與「平衡解離常數」互換使用，且係指在平衡下進行滴定量測或藉由解離速率常數(k_{off})除以

締合速率常數(k_{on})所獲得之值。締合速率常數、解離速率常數及平衡解離常數用以表示抗體與抗原之結合親和力。用於測定締合及解離速率常數之方法已為此項技術中所熟知。使用基於螢光之技術提供高敏感度及檢查處於平衡之生理緩衝液中之樣品的能力。可使用其他實驗方法及儀器，諸如BIAcore® (生物分子相互作用分析)分析儀(例如購自BIAcore International AB (GE Healthcare公司，Uppsala, Sweden)之儀器)。另外，亦可使用購自Sapidyne Instruments (Boise, Id.)之KinExA® (動力學排阻分析)分析儀。在一個實施例中，使用表面電漿子共振(SPR)方法(Biacore)量測解離常數。在某些實施例中，親和力為如藉由SPR量測之 K_D 值。在其他情況下，SPR使用所捕捉之抗體及溶液相標靶。在一些實施例中，使用抗同型抗體或其抗原結合部分將所捕捉之抗體固定於感測器晶片上。舉例而言，抗同型抗體或其抗原結合部分可以介於約4,000與約13,000個反應單元之間的密度固定至感測器晶片。亦可例如實質上如根據實例8中闡明之方案執行來進行SPR量測。在一些情況下，SPR使用所捕捉之標靶及溶液相抗體。在一些實施例中，使用Biacore T100或T200儀器執行SPR量測。在另一實施例中，使用基於溶液之動力學排阻分析(KinExA)量測解離常數。在其他實施例中，藉由基於溶液之動力學排阻分析(KinExA)量測抗體或其抗原結合片段對人類TL1A之親和力。舉例而言，在一些情況下，親和力為如藉由基於溶液之動力學排阻分析(KinExA)量測之 K_D 值。在其他情況下，KinExA使用在固相上所捕捉之標靶及溶液相抗體。在其他情況下，在溶液中預培育抗體及標靶足夠長的時間以達到平衡。在一個實施例中，在抗體及標靶已達到平衡之後量測未結合抗體之含量。在一特定實施例中，使用KinExA 3200儀器(Sapidyne)執行KinExA量測。在一個實施例中，抗體與TL1A相互作用之 K_D 如藉由KinExA量測介於約20 pM至約1 pM範圍內。在一個實施例中，抗體與

TL1A相互作用之 K_D 如藉由KinExA量測為約1.38 pM。

多種方法可用於量測抗體與其抗原之結合親和力，一種此類方法為KinExA™。動力學排阻分析(KinExA™)為通用免疫分析平台(基本上流動光譜螢光計)，其能夠量測抗原/抗體相互作用之平衡解離常數及締合及解離速率常數。因為KinExA™在已獲得平衡之後進行，所以其為用於量測相互作用解離速率可極其緩慢時的高親和力相互作用之 K_D 的有利技術。KinExA™尤其適用於此情況：抗體與抗原之親和力高於表面電漿子共振分析可精確預測之值。KinExA™方法一般可如以全文引用之方式併入本文中之Drake等人(2004) *Analytical Biochemistry* 328, 35-43中所述及亦如實例部分中所詳述之方式執行。如本文中所使用，術語「表面電漿子共振」係指以下光學現象：允許藉由例如使用BIAcore™系統偵測蛋白質濃度在生物感測器基質內之變化來分析即時生物專一性相互作用。

「優先結合」或「專一性結合」(在本文中可互換使用)至抗原決定基之抗體為此項技術中已清楚理解之術語，且用以測定該等專一性或優先結合之方法亦為此項技術中所熟知。若分子與特定細胞或物質反應或締合比其與替代性細胞或物質反應或締合更頻繁、更迅速、具有更長持續時間及/或更大親和力，則稱其顯示「專一性結合」或「優先結合」。若抗體結合至一標靶比其結合至其他物質具有更大親和力、親合力、更容易及/或具有更長持續時間，則其「專一性結合」或「優先結合」至該標靶。此外，若抗體結合至樣本中之標靶比其結合至存在於樣本中之其他物質具有更大親和力、親合力、更容易及/或具有更長持續時間，則抗體「專一性結合」或「優先結合」至標靶。舉例而言，專一性或優先結合至TL1A抗原決定基之抗體為：結合此抗原決定基比其結合至其他TL1A抗原決定基或非TL1A抗原決定基具有更大親和力、親合力、更容易及/或具有更長持續時間的抗

體。經閱讀此定義亦應理解，例如專一性或優先結合至第一標靶之抗體(或部分或抗原決定基)可能或可能並非專一性或優先結合至第二標靶。由此，「專一性結合」或「優先結合」未必需要(儘管其可包括)獨佔式結合。提及結合一般但未必意謂優先結合。「專一性結合」或「優先結合」包括識別且結合至專一性分子但實質上並不識別或結合樣本中之其他分子的化合物，例如蛋白質、核酸、抗體及其類似化合物。舉例而言，識別且結合至樣本中之同源配體或結合搭配物(例如結合TL1A之抗TL1A抗體)但實質上並不識別或結合樣本中之其他分子的抗體或肽受體，專一性結合至彼同源配體或結合搭配物。因此，在指定分析條件下，專一性結合部分(例如抗體或其抗原結合部分或受體或其配體結合部分)優先結合至特定標靶分子且並不大量結合存在於測試樣本中之至其他組份。

多種分析格式可用以選擇專一性結合相關分子之抗體或肽。舉例而言，固相ELISA免疫分析、免疫沈澱、Biacore™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ)、KinExA、螢光活化細胞分選(FACS)、Octet™ (FortéBio, Inc., Menlo Park, CA)及西方墨點分析等許多分析法，可用以鑑別與抗原專一性反應之抗體或與同源配體或結合搭配物專一性結合之受體或其配體結合部分。通常，專一性或選擇性反應將為背景信號或雜訊之至少兩倍、更通常超過背景之10倍、甚至更通常超過背景之50倍、更通常超過背景之100倍、更通常超過背景之500倍、甚至更通常超過背景之1000倍且甚至更通常超過背景之10,000倍。此外，當平衡解離常數(K_D) $\leq 1 \mu\text{M}$ 、較佳 $\leq 100 \text{ nM}$ 、更佳 $\leq 10 \text{ nM}$ 、甚至更佳、再更佳 $\leq 1 \text{ nM}$ 、甚至更佳 $\leq 100 \text{ pM}$ 、更佳 $\leq 10 \text{ pM}$ 及甚至更佳 $\leq 1 \text{ pM}$ 時，稱抗體「專一性結合」抗原。

術語「結合親和力」在本文中用作兩個分子例如及抗體或其片段與抗原之間非共價相互作用之強度的量度。術語「結合親和力」用

以描述單價相互作用(固有活性)。

例如抗體或其片段與抗原之兩個分子之間經由單價相互作用的結合親和力，可藉由測定解離常數(K_D)定量。反之， K_D 可藉由使用例如表面電漿子共振(SPR)方法(Biacore)量測複合物形成及解離之動力學來測定。對應於單價複合物之締合及解離之速率常數分別係指締合速率常數 k_a (或 k_{on})及解離速率常數 k_d (或 k_{off})。 K_D 與 k_a 及 k_d 經方程式 $K_D = k_d / k_a$ 相關聯。解離常數值可直接藉由熟知方法測定，且甚至複合混合物之解離常數值可藉由諸如Caceci等人(1984, *Byte* 9: 340-362)中所闡述之彼等方法計算出。舉例而言， K_D 可使用諸如由Wong及Lohman (1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 5428-5432)所揭示之雙過濾片硝化纖維過濾器結合分析來確立。用以評估配體(諸如針對標靶抗原之抗體)之結合能力之其他標準分析為此項技術中已知的，包括例如ELISA、西方墨點法、RIA及流動式細胞量測分析及在本文中之其他地方所例示之其他分析。抗體之結合動力學及結合親和力亦可藉由此項技術中已知之標準分析來評定，諸如藉由使用Biacore™系統或KinExA進行表面電漿子共振(SPR)。

可執行以下競爭性結合分析：其中將抗體結合至抗原與標靶結合至該標靶之另一配體(諸如以其他方式結合標靶之另一抗體或可溶性受體)相比較。發生50%抑制作用時之濃度稱為 K_i 。在理想條件下 K_i 等於 K_D 。因為 K_i 值應永不小於 K_D ，所以可宜由提供 K_D 之上限替代量測 K_i 。

遵循以上定義，與不同分子相互作用相關之結合親和力，例如比較給定抗原之不同抗體之結合親和力，可藉由比較個別抗體/抗原複合物之 K_D 值來比較。抗體或其他結合搭配物之 K_D 值可使用此項技術中沿用已久的方法測定。一種用於測定 K_D 之方法為使用通常利用諸如Biacore®系統之生物感測器系統的表面電漿子共振。

類似地，相互作用之專一性可藉由測定及比較相關相互作用(例如抗體與抗原之間的專一性相互作用)之 K_D 值與非相關相互作用(例如已知並未結合TL1A之對照抗體)之 K_D 值來評定。

專一性結合其標靶之抗體可以高親和力結合其標靶，亦即，如上文所論述顯示低 K_D ；且可以更低親和力結合至其他非標靶分子。舉例而言，抗體結合至非標靶分子之 K_D 可為 $1 \times 10^{-6}M$ 或高於 $1 \times 10^{-6}M$ 、更佳 $1 \times 10^{-5} M$ 或高於 $1 \times 10^{-5} M$ 、更佳 $1 \times 10^{-4} M$ 或高於 $1 \times 10^{-4} M$ 、更佳 $1 \times 10^{-3} M$ 或高於 $1 \times 10^{-3} M$ 、甚至更佳 $1 \times 10^{-2} M$ 或高於 $1 \times 10^{-2} M$ 。本發明之抗體或其抗原結合片段較佳能夠以其結合至另一非TL1A分子之親和力之至少兩倍、10倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1,000倍或10,000倍或高於10,000倍的親和力結合至其標靶。

如此項技術中已知，術語「*Fc*區」用以定義免疫球蛋白重鏈之C端區。「*Fc*區」可為天然序列*Fc*區或變異*Fc*區。雖然免疫球蛋白重鏈之*Fc*區邊界可變化，但人類IgG重鏈*Fc*區通常定義為自處於位置Cys226之胺基酸殘基或自Pro230伸展至其羧基端。*Fc*區中之殘基之編號為如Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991中所述之EU索引的編號。免疫球蛋白之*Fc*區一般包含兩個恆定域：CH2及CH3。如此項技術中已知，*Fc*區可以二聚體或單體形式存在。

如本文中所使用，「*Fc*受體」及「*FcR*」描述結合至抗體之*Fc*區之受體。較佳*FcR*為天然序列人類*FcR*。此外，較佳*FcR*為結合IgG抗體者(γ 受體)，且包括*Fc γ RI*、*Fc γ RII*及*Fc γ RIII*亞類(包括此等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式)之受體。*Fc γ RII*受體包括*Fc γ RIIA*(「活化性受體」)及*Fc γ RIIB*(「抑制性受體」)，其具有類似的在其細胞質域中基本上相異的胺基酸序列。*FcR*綜述於Ravetch及Kinet,

1991, *Ann. Rev. Immunol.*, 9:457-92 ; Capel等人, 1994, *Immunomethods*, 4:25-34 ; 及 de Haas等人, 1995, *J. Lab. Clin. Med.*, 126:330-41中。

「*FcR*」亦包括新生兒受體*FcRn*，其負責輸送母體IgG至胎兒(Guyer等人, 1976, *J. Immunol.*, 117:587 ; 及Kim等人, 1994, *J. Immunol.*, 24:249)。

「*功能性Fc區*」擁有至少一種天然序列*Fc區*之效應功能。例示性「*效應功能*」包括C1q結合；補體依賴性細胞毒性；*Fc*受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性；吞噬作用；下調細胞表面受體(例如B細胞受體)等。該等效應功能一般需要*Fc區*與結合結構域(例如抗體可變域或其抗原結合部分)組合且可使用此項技術中已知用於評估該等抗體效應功能之各種分析評定。

「*天然序列Fc區*」包含與自然界中存在之*Fc區*之胺基酸序列一致的胺基酸序列。「*變異Fc區*」包含由於至少一個胺基酸修飾而與天然序列*Fc區*之胺基酸序列不同但又保持天然序列*Fc區*之至少一種效應功能的胺基酸序列。相比於天然序列*Fc區*或相比於母多肽之*Fc區*，變異*Fc區*較佳具有至少一個胺基酸取代，例如在天然序列*Fc區*中或母多肽之*Fc區*中具有約一個至約十個胺基酸取代；且較佳具有約一個至約五個胺基酸取代。在本文中，變異*Fc區*應較佳與天然序列*Fc區*及/或與母多肽之*Fc區*具有至少約80%之序列一致性且最佳與此具有至少約90%之序列一致性、更佳與此具有至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%之序列一致性。

如此項技術中已知，如在本文中可互換使用之「*聚核苷酸*」或「*核酸*」係指任何長度之核苷酸鏈，且包括DNA及RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾核苷酸或鹼及/或其類似物或任何可藉由DNA或RNA聚合酶併入鏈中之受質。聚核苷酸可包含經修飾核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。若存在，可在鏈組合之前

或之後賦予對核苷酸結構之修飾。核苷酸之序列可間雜有非核苷酸組份。聚核苷酸可在聚合後，諸如藉由與標記組分結合來進一步修飾。其他類型之修飾包括例如「蓋」；用類似物取代天然存在之核苷酸中之一或多者；核苷酸間修飾，諸如彼等具有不帶電荷鍵(例如磷酸甲酯、磷酸三酯、胺基磷酸酯、胺基甲酸酯等)及具有帶電荷鍵(例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)之修飾，彼等含有諸如蛋白質(例如核酸酶、毒素、抗體、信號肽、聚-L-離胺酸等)之附掛部分之修飾、彼等具有嵌入劑(例如吡啶、補骨脂素等)之修飾、彼等含有螯合劑(例如金屬、放射性金屬、硼、氧化金屬等)之修飾、彼等含有烷基化劑之修飾、彼等具有經修飾鍵(例如 α 變旋異構核酸等)之修飾以及聚核苷酸之未經修飾之形式。此外，一般存在於糖中之任何羥基可例如經磷酸酯基、磷酸酯基置換，藉由標準保護基保護，或經活化以製備與額外核苷酸之額外鍵聯，或可結合至固體支撐物。5'及3'端OH可經磷酸化或經胺基或具有1至20個碳原子之有機封端基團部分取代。其他羥基亦可衍生為標準保護基。聚核苷酸亦可含有此項技術中一般已知之類似形式之核糖或去氧核糖，包含例如2'-O-甲基-、2'-O-烯丙基、2'-氟-或2'-疊氮基-核糖、碳環糖類似物、 α -或 β -變旋異構糖、差向異構糖(諸如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖)、哌喃醣、呋喃醣、景天庚酮糖、非環類似物及無鹼基核苷類似物(諸如甲基核糖苷)。一或多個磷酸二酯鍵可經替代性鍵聯基團置換。此等替代性鍵聯基團包括(但不限於)磷酸經P(O)S(「硫代酸酯」)、P(S)S(「二硫代酸酯」)、(O)NR₂(「amidate」)、P(O)R、P(O)OR'、CO或CH₂(「甲縮醛」)置換之實施例，其中各R或R'獨立地為H或經視情況含有醚(-O-)鍵、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳烷基之烷基(1-20個C)取代或未經取代。並非聚核苷酸中之所有鍵都需要一致。前述描述適用於本文中所提及之所有聚核苷酸，包括RNA及DNA。

如本文中所使用，「**載體**」意謂能夠運載且較佳表現宿主細胞中之一或多個相關基因或序列之構築體。載體之實例包括(但不限於)病毒載體、裸DNA或RNA表現載體、質體、黏質體或噬菌體載體、與陽離子縮合劑締合之DNA或RNA表現載體、囊封於脂質體中之DNA或RNA表現載體及某些諸如生產細胞之真核細胞。

如本文中所使用，「**表現控制序列**」意謂導引核酸之轉錄之核酸序列。表現控制序列可為啟動子，諸如構成性或誘導性啟動子；或強化子。將表現控制序列可操作地連接於待轉錄之核酸序列。

「**宿主細胞**」包括可為或已成為用於併入聚核苷酸插入物之載體之接受者的個別細胞或細胞培養物。宿主細胞包括單個宿主細胞之子代，且子代可能由於自然、偶發或故意突變而未必與初始母細胞完全一致(在形態或基因組DNA補體方面)。宿主細胞包括經本發明之聚核苷酸在活體內轉染及/或轉型之細胞。

如本文中所使用，「**治療**」為用於獲得有益或所要臨床結果之方法。出於本發明之目的，有益或所要臨床結果包括(但不限於)以下中之一或多者：存活率提高(死亡率降低)、對疾病之發炎反應降低、組織纖維化量降低、疾病病變之外觀好轉、病理性病變限制於病灶部位、來自疾病之損害程度降低、疾病之持續時間降低及/或與疾病相關之症狀的數量減少、程度降低或持續時間縮短。術語包括投與本發明之化合物或藥劑以預防或延緩疾病之症狀、併發症或生物化學指標發作，緩解該等症狀或遏止或抑制疾病、病狀或病症進一步發展。治療可為防治性(以預防或延緩疾病發作或預防其臨床或亞臨床症狀顯現)或治療性抑止或緩解在疾病顯現後之症狀。

「**改善**」意謂與未投與TL1A抗體相比，一或多種症狀減輕或好轉。「改善」亦包括縮短或減少症狀之持續時間。

如本文中所使用，藥物、化合物或醫藥組合物之「**有效劑量**」

或「有效量」為足以影響任何一或多個有益或所要結果之量。在更具體態樣中，有效量預防、緩解或改善疾病或感染之症狀及/或延長經治療之個體的存活期。對於防治性用途，有益或所要結果包括消除或降低疾病之風險、減輕疾病之嚴重程度或延緩疾病開始，其中疾病包括疾病、其併發症及在疾病發展期間所呈現之中間病理性表型之生物化學、組織及/或行為症狀。對於治療性用途，有益或所要結果包括諸如減輕TL1A介導之疾病、病症或病狀之一或多種症狀、降低治療疾病所需之其他藥物之劑量、增強另一藥物之效應及/或延緩患者之疾病進程的臨床結果。有效劑量可以一或多種投藥形式投與。出於本發明之目的，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量為足以直接或間接實現預防性或治療性治療之量。如在臨床情形下所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量可或不可連同另一藥物、化合物或醫藥組合物一起達成。因此，「有效劑量」可視為處於投與一或多種治療劑的情形下，且若連同一或多種其它藥劑，可達成或已達成所需結果，則單個藥劑可視為以有效量給出。

「個體(*individual*)」或「個體(*subject*)」為哺乳動物，更佳為人類。哺乳動物亦包括(但不限於)農畜(例如母牛、豬、馬、雞等)、運動型動物、寵物、靈長類動物、馬、狗、貓、小鼠及大鼠。在一些實施例中，個體視為將處於由TL1A介導或與TL1A相關之疾病、病症或病狀之風險下，該TL1A結合至其受體且由此調節信號傳導。

如本文中所使用，「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」包括與活性成份組合時允許成份保持生物活性且不與個體之免疫系統反應的任何物質。實例包括(但不限於)標準醫藥學載劑中任一者，諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、水、乳液(諸如油/水乳液)及各種類型之濕潤劑。對於氣霧劑或非經腸投與較佳之稀釋劑為磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)或生理鹽水(0.9%)。包含該等載劑之組合物藉由熟知之習

知方法調配(參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, A. Gennaro, 編, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990; 及 Remington, The Science and Practice of Pharmacy 第20版, Mack Publishing, 2000)。

本文中, 提及「約」一個值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。舉例而言, 提及「約X」之描述包括描述「X」。數值範圍包括限定該範圍之數字。一般而言, 術語「約」係指可變指定值且係指在指定值之實驗誤差內(例如在平均值之95%信賴區間內)或在10%指定值內之所有可變值(無論孰更大)。當術語「約」用於時間段(年、月、週、日等)之上下文中時, 術語「約」意謂時間段加或減下一亞級時間段之一個量(例如約1年意謂11-13個月; 約6個月意謂6個月加或減1週; 約1週意謂6-8日等), 或在10%指定值內(無論孰更大)。

儘管闡述本發明之廣泛範圍的數值範圍及參數為近似值, 但具體實例中所闡述之數值儘可能精確報導。然而, 任何數值皆固有地含有某些由其各別測試量測值中所存在之標準差必然造成的誤差。此外, 本文中所揭示之所有範圍應理解為包含任何及所有其中所包含之子範圍。舉例而言, 所述範圍「1至10」應視為包括最小值1與最大值10之間(且包括1及10)的任何及所有子範圍; 亦即以1或大於1之最小值開始(例如1至6.1)及以10或小於10之最大值結束(例如5.5至10)之所有子範圍。

應理解在本文中無論哪個實施例用語言「包含」描述, 則亦提供按照「由……組成」及/或「主要由……組成」描述之類似實施例。在整個本說明書及申請專利範圍中, 措詞「包含(comprise)」或諸如「包含(comprises)」或「包含(comprising)」之變體應理解為意謂著包括所述整數或整數群組但不排除任何其他整數或整數群組。除非

上下文另外需要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。在術語「例如(e.g.)」或「例如(for example)」之後的任何實例並不意謂窮盡性或限制性。

當本發明之態樣或實施例根據馬庫西群組(Markush group)或其他替代物群組進行描述時，本發明不僅包含整體列出之整個群組，而且亦包含獨立群組之各成員及主群組之所有可能子組，且亦包含缺乏一或多個群組成員之主群組。本發明亦設想明確排除所主張之發明中之任何群組成員中的一或多者。

除非另外定義，否則本文中所用的所有技術及科學術語皆具有與熟習本發明所屬領域之技術者通常所理解相同的含義。在有衝突的情況下，將以本發明(包括定義)為準。

雖然本文中描述例示性方法及材料，但與本文所述之方法及材料類似或等效者亦可用於實施或測試本發明。該等材料、方法及實例僅為說明性的且並不意欲為限制性的。

TL1A抗體

本發明係關於結合至TL1A之抗體。抗體較佳專一性結合至TL1A。特定言之，本發明係關於結合至TL1A且調變其活性之抗體。舉例而言，本發明之抗體或其抗原結合片段可具有降低或抑制TL1A與其受體DR3結合且從而降低或抑制下游受體信號傳導的能力。本發明亦係關於包含該等抗體之組合物；以及該等抗體之用途，包括治療性及醫藥上之用途。

術語「*TL1A*」意謂TL1A之任何天然存在形式(無論單體或多聚的)，包括二聚體、三聚體等，其可來源於任何合適的生物體。如本文中所使用，「*TL1A*」係指哺乳動物TL1A，諸如人類、大鼠或小鼠以及非人類靈長類動物、牛、綿羊或豬TL1A。較佳地，TL1A為人類TL1A(參見例如基因庫寄存編號NP_005109，SEQ ID NO:258)。術語

「TL1A」亦包含片段、變異體、同功異型物及該等TL1A分子之其他同源物。變異TL1A分子其特徵一般將在於具有與天然存在之TL1A相同的類型之活性，諸如結合DR3的能力及誘發受體調節之活性的能力。

TL1A可呈均多聚體形式。均多聚體可包含兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的TL1A單體單元。在一些態樣中，均多聚體可為均二聚體或均三聚體。在一些態樣中，在均多聚體中存在3個TL1A單體，且TL1A均多聚體為均三聚體。在一些態樣中，在TL1A均多聚體中存在2個TL1A單體，且均多聚體為均二聚體。

TL1A可包含一或多個、兩個或兩個以上、三個或三個以上、四個或四個以上、五個或五個以上、六個或六個以上、七個或七個以上、八個或八個以上、九個或九個以上、十個或十個以上、十二個或十二個以上或十五個或十五個以上之表面可獲得的TL1A之殘基當TL1A包含均多聚體形式之TL1A時，標靶可包含一或多個、兩個或兩個以上、三個或三個以上、四個或四個以上、五個或五個以上、六個或六個以上、七個或七個以上、八個或八個以上、九個或九個以上、十個或十個以上、十二個或十二個以上或十五個或十五個以上之表面可獲得的TL1A之第一亞單元之殘基，及一或多個、兩個或兩個以上、三個或三個以上、四個或四個以上、五個或五個以上、六個或六個以上、七個或七個以上、八個或八個以上、九個或九個以上、十個或十個以上、十二個或十二個以上或十五個或十五個以上之表面可獲得的TL1A之第二亞單元之殘基。

標靶分子可包含已知之來自TL1A之抗原決定基。

本發明之抗體或其抗原結合片段專一性結合TL1A且抑制其與DR3之相互作用，由此抑制TL1A活性。如在本文中可互換使用，術語「*TL1A*調節之活性」、「*TL1A*調節之效應」、「*TL1A*活性」、「*TL1A*生

物活性」或「*TL1A*功能」意謂藉由*TL1A*與同源受體相互作用所調節之任何活性，其包括(但不限於)結合至*DR3*之*TL1A*經由結合*DR3*，活化尤其促炎性細胞因子(諸如*INF γ* 、*IL-6*、*TNF- α* 、*IL-17*、*IL-22*、*IL-4*、*IL-5*、*IL-13*、*IL-25*及在熟習項技術者所熟知之其他細胞因子)之細胞因子之下游表現/分泌；此項技術中已知或未來將闡明之*TL1A*之任何其他活性。

因此，本發明之方法使用本發明之阻斷、抑止或降低(例如顯著降低)*TL1A*活性(包括藉由*TL1A*結合至其受體*DR3*所調節之下游事件)之*TL1A*抗體或其抗原結合片段。本發明之*TL1A*抗體或其抗原結合片段可顯示以下特徵中之任何一或多者：(a)專一性結合至*TL1A*；(b)阻斷*TL1A*與其受體*DR3*之相互作用；(c)阻斷、抑止或降低藉由*DR3*所活化之下游信號傳導事件；及(d)阻斷、抑制或降低*TL1A*調節之活性的任何其他*TL1A*活性。

在一個實施例中，本發明提供以下中任一者或包含具有輕鏈序列或其部分及重鏈或其部分之抗體的組合物(包括醫藥組合物)，該抗體來源於以下抗體中任一者：1D1、1D1 1.27、1D1 1.28、1D1 1.29、1D1 1.30、1D1 1.31、1D1 1.32、1D1 1.33、1D1 1.34、15A9、15C11、7D4、22F9、9B3、2B11。

適用於本發明之抗體可包含單株抗體、多株抗體、抗體片段(例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、Fc等)、嵌合抗體、雙專一性抗體、異結合抗體、單鏈(ScFv)、其突變體、包含抗體部分(例如結構域抗體)之融合蛋白、人類化抗體及包含所需專一性之抗原識別位點之免疫球蛋白分子的任何其他經修飾組態(包括抗體之糖基化變異體、抗體之胺基酸序列變異體及共價經修飾抗體)。抗體可為鼠類、大鼠、人類或任何其他來源(包括嵌合或人類化抗體)。在一些實施例中，*TL1A*抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗體為嵌合、人類化或人類抗體。在

一特定實施例中，抗體為人類抗體。

在一些情況下，本發明之抗體藉由互補決定區(「CDR」)定義。在某些情況下，CDR處於人類可變域。在另一實施例中，CDR在人類化可變域內。在其它實施例中，CDR在嵌合可變域內。根據本發明之抗體或其抗原結合片段包括任何種類之抗體或其抗原結合片段，諸如IgG、IgA、IgE或IgM (或其亞類)。在一個實施例中，抗體為IgG，包括主要亞類中之任一者(例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄)。在一個實施例中，抗體屬於亞型IgG₁。在另一實施例中，抗體屬於亞型IgG₂。在其他情況下，抗體可屬於IgG₃亞型。在其他情況下，抗體可為IgG₄。在其他情況下，抗體可為IgA抗體，包括其亞型中之任一者。在一個實施例中，抗體為IgA₁。在另一實施例中，抗體為IgA₂。

在一個實施例中，根據本發明之抗體或其抗原結合片段包含可變區，其包含構架區，其中該構架區係選自由IgG、IgA、IgM、IgE及IgD構架區組成之群。在另一實施例中，根據本發明之抗體或其抗原結合片段包含可變區，其包含構架區，其中該構架區係選自由IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄構架區組成之群。在另一實施例中，根據本發明之抗體或其抗原結合片段包含可變區，其包含構架區，其中該構架區係選自由人類、人類化及嵌合構架區組成之群。

本發明之TL1A抗體可藉由此項技術中已知之任何方法製造。用於生產人類及小鼠抗體之通用技術為此項技術中已知的及/或描述於本文中。

可採用此項技術中已知之方法來偵測及/或量測藉由本文中所述之抗體或抗原結合片段所調節之TL1A活性的下降、改善或中和程度。在一些實施例中，藉由培育候選試劑(例如DR3)與TL1A且監控TL1A之結合及/或所伴隨之生物活性的下降或抑製程度，鑑別TL1A抗體。可進行與例如經純化之TL1A多肽或與天然表現各種受體或經轉

染以表現之細胞、TL1A受體的結合分析。在一個實施例中，結合分析為評估候選抗體與已知TL1A抗體競爭結合TL1A之能力的競爭性結合分析。分析可以包括ELISA格式之各種格式進行。在一些實施例中，藉由培育候選抗體與TL1A且監控結合鑑別TL1A抗體。在一些實施例中，藉由培育候選抗體(例如人類抗TL1A抗體)與TL1A且監控第二TL1A抗體與TL1A之結合以分析一個抗體是否與第二抗體競爭結合TL1A，來鑑別TL1A抗體。

另外，可藉由已知用以測試標靶生物活性之生物分析來量測候選TL1A抗體之活性。在一些實施例中，使用活體外細胞分析進一步表徵候選TL1A抗體。舉例而言，可使用生物分析直接篩檢候選物。用於鑑別及表徵TL1A抗體之一些方法詳細描述於實施例中。

如上文所論述，本發明之TL1A抗體顯示以下特徵中之一或多者：(a)專一性結合至TL1A；(b)阻斷TL1A與其受體DR3相互作用；及(c)減弱或阻斷下游信號傳導事件。較佳地，本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段具有此等特徵中之至少一者；更佳地，抗體具有此等特徵中之兩者或多於兩者。更佳地，抗體具有所有該等特徵。

TL1A抗原決定基

TL1A抗體可使用此項技術中熟知之額外方法表徵。舉例而言，一種方法為鑑別其結合之抗原決定基或「*抗原決定基定位*」。存在許多用於定位及表徵蛋白質上之抗原決定基之位置的此項技術中已知之方法，其包括如例如Harlow及Lane, *Using Antibodies*之第11章，a *Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1999中描述之溶解抗體-抗原複合物之晶體結構、競爭分析、基因片段表現分析及基於合成肽之分析。在一額外實施例中，抗原決定基定位可用以測定與TL1A抗體結合之序列。抗原決定基定位可購自各種來源，例如Pepscan Systems (Edelhertweg 15, 8219

PH Lelystad, The Netherlands)抗原決定基可為線性抗原決定基，亦即包含於胺基酸之單個伸展中；或由胺基酸之三維相互作用形成之構形抗原決定基可能未必包含於單個伸展中。不同長度(例如至少4-6個胺基酸長)之肽可經分離或合成(例如以重組方式)且用於與TL1A抗體之結合分析。在另一實例中，與TL1A抗體結合之抗原決定基可以藉由使用來源於TL1A序列之重疊肽及測定與抗體之結合之系統篩檢的方式來測定。根據基因片段表現分析，可將編碼TL1A之開放閱讀框架隨機或藉由具體基因構造分成片段且測定TL1A與待測試之抗體之表現片段的反應性。基因片段可例如藉由PCR產生且隨後經轉錄且在放射性胺基酸存在下經轉譯成活體外蛋白質。隨後藉由免疫沈澱及凝膠電泳測定抗體與經放射性標記之TL1A片段之結合。亦可藉由使用噬菌體粒子(噬菌體庫)或酵母(酵母呈現庫)表面上所呈現之隨機肽序列之較大庫來鑑別某些抗原決定基。或者，可在簡單結合分析中對重疊肽片段之定義庫進行結合測試抗體測試。在一額外實例中，可進行抗原之突變誘發、域交換實驗及丙胺酸掃描突變誘發以鑑別抗原決定基結合所需、足夠及/或必需的殘基。舉例而言，可使用突變TL1A進行丙胺酸掃描突變誘發實驗，其中TL1A多肽之各種殘基已經由丙胺酸置換。藉由評定抗體與突變TL1A之結合，可評定特定TL1A殘基對抗體結合之重要性。

若TL1A抗體與其他抗體結合至同一抗原決定基，則可用以表徵TL1A抗體之另一方法為使用與已知結合至同一抗原(亦即TL1A上之各種片段)之其他抗體的競爭分析來測定。競爭分析已為熟習此項技術者所熟知。

此外，可在不同詳細程度下使用多種實驗及計算抗原決定基定位方法定義及表徵給定抗體/抗原結合對之抗原決定基。實驗方法包括突變誘發、X射線結晶、核磁共振(NMR)光譜分析、氫/氘交換質譜

分析(H/D-MS)及此項技術中熟知之各種競爭結合方法。由於各方法依賴於獨特原理，所以對抗原決定基之描述與已用於測定該抗原決定基之方法密切相關。因此，視所採用之抗原決定基定位方法而定，將以不同方式定義給定抗體/抗原對之抗原決定基。

在其最詳細之水準下，用於Ag與Ab之間相互作用之抗原決定基可藉由定義存在於Ag-Ab相互作用中之原子接觸之空間座標以及關於其對結合熱力學之相對貢獻的資訊來定義。在不太詳細之水準下，抗原決定基其特徵可在於定義Ag與Ab之間原子接觸之空間座標。在另一較不詳述之水準下，抗原決定基其特徵可在於其所包含之如藉由具體標準(例如藉由Ab及Ag中之原子(例如重鏈，亦即非氫原子)之間距離)所定義的胺基酸殘基。在更不詳細之水準下，抗原決定基可經由功能，例如藉由與其他Ab競爭結合來表徵。抗原決定基亦可更一般地如所包含之胺基酸殘基來定義，對於該等胺基酸殘基而言，經另一胺基酸取代將改變Ab與Ag之間相互作用之特徵(例如使用丙胺酸掃描)。

在藉由抗體(例如，Fab片段)與其Ag之間複合物之空間座標所定義的X射線衍生晶體結構之上下文中，除非另外規定或上下文相矛盾，否則本文中之術語抗原決定基具體定義為TL1A殘基，其特徵在於具有與Ab中之重原子之距離在4Å內的重原子(亦即非氫原子)。或者，若給定TL1A胺基酸殘基與抗體或與亦與抗體氫鍵結之水分子(水介導之氫鍵)參與氫鍵，或其與抗體上之殘基參與鹽橋，或若其由於與抗體相互作用而產生內埋表面積之非零變化，則將給定TL1A胺基酸殘基視為抗原決定基之部分。或者，若給定TL1A胺基酸殘基與抗體參與氫鍵，或若其與亦與抗體氫鍵結之水分子(水介導之氫鍵)氫鍵結，或若其與抗體上之殘基參與鹽橋，或若其由於與抗體相互作用而產生內埋表面積之非零變化，則將給定TL1A胺基酸殘基視為抗原決

定基之部分。因此，若滿足此等條件中之至少一者，例如TL1A胺基酸殘基具有距抗體之胺基酸殘基上之重原子 4\AA 內的重原子、TL1A胺基酸殘基與抗體之胺基酸殘基參與氫鍵、TL1A胺基酸殘基與水分子(其中相同水分子亦與抗體之胺基酸殘基氫鍵結)氫鍵結、TL1A胺基酸殘基與抗體之胺基酸殘基參與鹽橋及TL1A胺基酸殘基由於與抗體相互作用產生內埋表面積之非零變化，則將抗體上之胺基酸視為「結合」TL1A上之胺基酸。

由於對抗原決定基之描述及定義視所使用之抗原決定基定位法而定在不同詳細水準下獲得，因此可類似地在不同細節水準下執行對同一Ag上之不同Ab之抗原決定基的比較。

若在胺基酸級別上所述之例如由X射線結構測定之抗原決定基含有相同胺基酸殘基組，則稱其為一致的。若抗原決定基共用至少一個胺基酸，則該等抗原決定基稱為重疊的。若抗原決定基不共用胺基酸殘基，則該等抗原決定基稱為獨立(獨特)的。

若相對應抗體之結合為相互獨佔的，亦即一個抗體之結合排除另一抗體之同時或連續結合，則特徵在於競爭結合之抗原決定基稱為重疊的。若抗原能夠同時容納兩個相對應的抗體之結合，則抗原決定基稱為獨立(獨特)的。

術語「互補位」之定義來源於對上文「抗原決定基」之定義逆轉視角。因此，術語「互補位」係指專一性結合抗原之抗體上之區域或區，亦即以如本文中其他地方所定義之「接觸」方式與抗原(TL1A)進行接觸的抗體上之胺基酸殘基。

在藉由抗體(例如一個Fab片段或兩個Fab片段)與其抗原之間複合物之空間座標所定義的X射線衍生晶體結構之上下文中，除非另外規定或上下文相矛盾，否則本文中之術語互補位具體定義為抗原殘基，其特徵在於具有與TL1A中之重原子之距離在 4\AA 內之重原子(亦即非氫

原子)。或者或另外，若給定TL1A胺基酸殘基與抗體或與亦與抗體氫鍵結之水分子(水介導之氫鍵)參與氫鍵，或其與抗體上之殘基參與鹽橋，或若其由於與抗體相互作用而產生內埋表面積中之非零變化，則給定TL1A胺基酸殘基視為抗原決定基之部分。根據前文之任何胺基酸稱為彼此「接觸」。

給定抗體/抗原對之抗原決定基及互補位可藉由常規方法來鑑別。舉例而言，抗原決定基之大體位置可藉由評定抗體結合至不同片段或變異TL1A多肽之能力來確定。與抗體進行接觸的TL1A內之專一性胺基酸(抗原決定基)及與TL1A進行接觸的抗體中之專一性胺基酸(互補位)亦可使用諸如實例中所述之彼等常規方法來測定。舉例而言，可將抗體及標靶分子組合且可使抗體/抗原複合物結晶。複合物之晶體結構可經測定且用以鑑別抗體與其標靶之間相互作用之專一性位點。

根據本發明之抗體或其抗原結合片段可與本文中所具體揭示之本發明之抗體結合至相同的TL1A之抗原決定基或域。舉例而言，本發明之其他尚未鑑別之抗體可藉由比較其與TL1A之結合與以下單株抗體中之任一者與TL1A之結合來鑑別：1D1、1D1 1.27、1D1 1.28、1D1 1.29、1D1 1.30、1D1 1.31、1D1 1.32、1D1 1.33、1D1 1.34、15A9、15C11、7D4、22F9、9B3、2B11及其變異體；或藉由比較尚未鑑別之抗體之功能與本文中所述之抗體之功能來鑑別；及/或藉由比較尚未鑑別的抗體之TL1A上之抗原決定基/接觸殘基與本發明的抗體之彼等TL1A上之抗原決定基/接觸殘基來鑑別。可用於該等鑑別目的之分析及檢定包括在如實例10-14中所述之生物活性分析中及在抗體之晶體結構之分析中，評定相關抗體或其抗原結合片段與DR3之間針對結合TL1A之競爭的分析。

如本文所揭示，實施此類針對1D1母抗體與TL1A及變異抗體1D1

1.31與TL1A之間交互作用的晶體結構分析。此分析更詳細地描述於實例中。抗體1D1與TL1A及抗體1D1 1.31與TL1A之抗原決定基結合亦如實例中更詳細描述來定位。

本文中亦揭示TL1A與其天然配體DR3之間的詳細相互作用。由此，預期在與DR3相同之胺基酸殘基處「接觸」TL1A之抗體將干擾TL1A與DR3之間的相互作用。由此，在一些實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號[圓括號中之SEQ ID NO:258之編號]，與本發明之抗體或其抗原結合片段結合之TL1A抗原決定基包含選自以下之TL1A殘基中之一或多者：T30 (T100)、V31 (V101)、V32 (V102)、R33 (R103)、E50 (E120)、L53 (L123)、G54 (G124)、R86 (R156)、G87 (G157)、M88 (M158)、S136 (S206)、N137 (N207)、F139 (F209)、S164 (S234)、L165 (L235)、Y168 (Y238)、T169 (T239)、K170 (K240)、E171 (E241)、N42 (N112)、F44 (F114)、K103 (K173)、P104 (P174)、D105 (D175)、S106 (S176)、S117 (S187)、Y118 (Y188)、P119 (P189)、E120 (E190)、Q151 (Q221)。

如呈現與配體DR3及抗體1D1 1.31、1D1、26B11及7B4相互作用之TL1A之胺基酸的表42中所示，與彼等與配體DR3相互作用之胺基酸相同的胺基酸與本文中所述之若干抗體相互作用。因此，在一特定實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號[圓括號中之SEQ ID NO:258之編號]，與抗體結合之TL1A抗原決定基包含選自由以下組成之群的TL1A殘基中之一或多者：V31 (V101)、V32 (V102)、R33 (R103)、E50 (E120)、L53 (L123)、G54 (G124)、R86 (R156)、G87 (G157)、M88 (M158)、S136 (S206)、N137 (N207)、S164 (S234)、L165 (L235)、Y168 (Y238)、T169 (T239)、K170 (K240)、E171 (E241)、S117 (S187)、Y118 (Y188)、P119 (P189)

及Q151 (Q221)。

如圖5中所描繪，在一些實施例中，TL1A抗體1D1及1D1 1.31結合至兩個TL1A單體之間的TL1A均三聚體。因此，單個1D1或1D1 1.31可同時結合至兩個TL1A單體，且單個抗體不太可能結合至單個TL1A單體上之所有抗原決定基殘基。或者，有可能本發明之一個TL1A抗體或其抗原結合片段可結合TL1A上蛋白質之一些抗原決定基，而另一TL1A抗體結合另一抗原決定基。

因此，在一些實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，與本發明之抗體或其抗原結合片段結合之TL1A抗原決定基包含選自K113、T115、S117、Y118、P119、P121、T122、Q123、M147、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、E91、Y168、T169、K170及E171之TL1A殘基中之一或多者。鑒於1D1及1D1 1.31與兩個TL1A單體之間的TL1A之結合的幾何形狀，一些結合殘基存在於第一單體(亦稱為TL1A之鏈A之單體A)上，且其他結合殘基存在於第二單體(亦稱為TL1A之鏈B之單體B)上。特定言之，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自K113、T115、S117、Y118、P119、P121、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151，且單體B上之一或多種TL1A結合抗原決定基殘基係選自V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、E91、Y168、T169、K170及E171。在一些實施例中，存在於單體A上之抗原決定基與一個TL1A抗體結合，而存在於單體B上之抗原決定基結合另一TL1A抗體。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段結合至包含一或多種選自K113、Y118、T122、Q123、M147、F148、S149、

Q151、V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、Y118、T122、Q123、M147、F148、S149、Q151組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，TL1A抗原決定基可包含選自由K113、Y118、T122、M147、S149、Q151、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群的胺基酸殘基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、Y118、T122、M147、S149及Q151組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群，其中殘基參與本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段與TL1A之間的靜電相互作用，或當結合至本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段時，圍繞殘基之內埋表面積大於 20 \AA^2 。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，TL1A抗原決定基可包含選自由K113、Y118、T122、S149、R33、E50、E52、L53、A56、F57、Y168、T169及E171組成之群的胺基酸殘基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之

TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、Y118、T122及S149組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由R33、E50、E52、L53、A56、F57、Y168、T169及E171組成之群；其中殘基參與本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段與TL1A之間的靜電相互作用，或當結合至本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段時，圍繞殘基之內埋表面積大於40 Å²。

在一些實施例中，與本發明之TL1A抗體結合之TL1A抗原決定基係選自由一或多種SEQ ID NO:254之胺基酸殘基117-123及SEQ ID NO:254之殘基50-158組成之群，其中單體A上之殘基中之一或多者係選自SEQ ID NO:254之殘基117-123，且單體B上之殘基中之一或多者係選自SEQ ID NO:254之殘基50-58。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段結合至包含一或多種選自K113、Y118、T122、S149、E50、E52、L53、A56、Y168、T169及E171之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、Y118、T122及S149組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由E50、E52、L53、A56、Y168、T169及E171組成之群。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段結合至包含一或多種選自K113、Y118、T122、S149、E50、E52、A56及Y168之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所

闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、Y118、T122及S149組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由E50、E52、A56及Y168組成之群。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段結合至包含一或多種選自K113、Y118、P119、T122、Q123、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、E91、Y168、T169、K170及E171之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、Y118、P119、T122、Q123、F148、S149及Q151組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由V31、V32、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群；其中當存在1D1與TL1A結合時，殘基之重原子存在於抗體1D1 1.31之胺基酸殘基之重原子的3.8 Å內。

在一些實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段結合至包含一或多種選自K113、Y118、T122、F148、S149、V31、V32、E50、E52、L53、G54、L55、A56、Y168、T169、K170及E171之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、Y118、T122、F148及S149組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單

體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由V31、V32、E50、E52、L53、G54、L55、A56、Y168、T169、K170及E171組成之群；其中當TL1A抗體結合至TL1A時，TL1A抗原決定基殘基存在於TL1A抗體之殘基的3.8 Å內。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，抗體1D1結合至包含一或多種選自K113、T115、Y118、P121、T122、Q123、M147、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、E91、Y168、T169、K170及E171之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、T115、Y118、P121、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，抗體1D1結合至包含一或多種選自Y118、M147、S149、R33、E50、E52、L55、A56及Y168之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由Y118、M147及S149組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由R33、E50、E52、L55、A56及Y168組成之群；其中抗原決定基參與抗體1D1與TL1A之間的靜電相互作用。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺

基酸序列的編號，抗體1D1結合至包含一或多種選自K113、Y118、T122、S149、Q151、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、Y168、T169、K170及E171之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、Y118、T122、S149及Q151組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、Y168、T169及E171組成之群；其中抗原決定基參與抗體1D1與TL1A之間的靜電相互作用，或當結合至本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段時，圍繞殘基之內埋表面積大於 20 \AA^2 。

在一些實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，抗體1D1結合至包含一或多種選自Y118、E50、E52及L53之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中Y118存在於單體A上；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由E50、E52、L53組成之群；其中抗原決定基參與抗體1D1與TL1A之間的鹽橋相互作用，或當結合至本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段時，圍繞殘基之內埋表面積大於 100 \AA^2 。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，抗體1D1結合至包含一或多種選自K113、Y118、T122、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、E91、Y168、T169、K170及E171之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、Y118、T122、F148、S149及Q151組成之

群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由V31、V32、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、E91、Y168、T169、K170及E171組成之群；其中當存在1D1與TL1A結合時，殘基存在於抗體1D1之3.8 Å內。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，抗體1D1 1.31結合至包含一或多種選自K113、S117、Y118、P119、T122、Q123、M147、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、S117、Y118、P119、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170及E171組成之群。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，抗體1D1 1.31結合至包含一或多種選自K113、T122、S149、E50、E52、A56、Y168、T169及E171之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、T122及S149組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由E50、E52、A56、Y168、T169、及E171組成之群；其中抗原決定基參與抗體1D1 1.31與TL1A

之間的靜電相互作用。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，抗體1D1 1.31結合至包含一或多種選自K113、S117、Y118、T122、S149、Q151、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169及E171之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、S117、Y118、T122、S149及Q151組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169及E171組成之群；其中抗原決定基參與抗體1D1 1.31與TL1A之間的靜電相互作用，或當結合至抗體1D1 1.31時，圍繞殘基之內埋表面積大於20 Å²。

在一些實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，抗體1D1 1.31結合至包含一或多種選自K113、Y118、T122、E50、E52及L53之TL1A殘基的TL1A上之抗原決定基，其中單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由組成之群K113、Y118及T122；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由E50、E52、L53組成之群；其中抗原決定基參與抗體1D1與TL1A之間的鹽橋相互作用，或當結合至本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段時，圍繞殘基之內埋表面積大於100 Å²。

在另一實施例中，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，抗體1D1 1.31結合至包含一或多種選自K113、Y118、P119、T122、Q123、F148、S149、V31、V32、E50、E52、L53、G54、L55、A56、Y168、T169、K170及E171之TL1A殘基的

TL1A上之抗原決定基，其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體A上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由K113、Y118、P119、T122、Q123、F148及S149組成之群；且其中根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，單體B上之TL1A結合抗原決定基殘基中之一或多者係選自由V31、V32、E50、E52、L53、G54、L55、A56、Y168、T169、K170及E171組成之群；其中當存在1D1與TL1A結合時，殘基存在於抗體1D1 1.31之3.8 Å內。

在另一實施例中，抗體1D1包含互補位，其包含基於關於序列SEQ ID NO:104之卡貝特編號選自Gly26、Tyr27、Ser28、Thr30、Tyr31、Trp50、Tyr53、Asn54、Asn56、Asn58、Thr73、Arg76、Tyr97、Gly99、Ser100、Gly100A、Ser100B及Arg100D之一或多種重鏈可變域殘基，及基於關於序列SEQ ID NO:102之卡貝特編號選自Tyr32及Trp94之一或多種輕鏈可變域殘基。

在另一實施例中，抗體1D1 1.31包含互補位，其包含基於關於序列SEQ ID NO:104之卡貝特編號選自Gly26、Asp28、Thr30、Tyr31、Trp50、Tyr53、Asn54、Asn56、His58、Thr73、Arg76、Tyr97、Gly99、Ser100、Gly100A、Ser100B及Arg100D之一或多種重鏈可變域殘基，及基於關於序列SEQ ID NO:102之卡貝特編號選自Tyr32及Trp94之一或多種輕鏈可變域殘基。

如本文中所述，本發明之抗體或其抗原結合片段可具有與本發明之另一抗體或其抗原結合片段競爭或交叉競爭結合至TL1A的能力。舉例而言，本發明之抗體或其抗原結合片段可與本文中所述之抗體競爭或交叉競爭結合至TL1A或結合至與本文中所揭示之抗體結合之TL1A的合適片段或變異體。

亦即，若第一抗體與第二抗體競爭結合至TL1A，但當第二抗體

首先結合至TL1A時，該第一抗體並不進行競爭，則仍然認為其與第二抗體競爭(亦稱為單向競爭)。當抗體與另一抗體競爭時，無論哪一抗體首先結合至TL1A，隨後該抗體均與另一抗體交叉競爭結合至TL1A。該等競爭或交叉競爭抗體可在標準結合分析中基於其與本發明之已知抗體或其抗原結合片段競爭/交叉競爭之能力鑑別。舉例而言，可使用例如藉由使用Biacore™系統之SPR、ELISA分析或流動式細胞量測術表明競爭/交叉競爭。該等競爭/交叉競爭可表明兩個抗體結合至一致、重疊或類似的抗原決定基。

因此，可藉由包含結合分析之方法來鑑別本發明之抗體或其抗原結合片段，其中該結合分析評估測試抗體是否能夠與本發明之參考抗體或其抗原結合片段(例如1D1、1D1變異體、7D4、9B3及26B11以及其他物質)競爭/交叉競爭標靶分子上之結合位點。用於執行競爭性結合分析之方法揭示於本文中及/或已為在項技術中所熟知。舉例而言，其可涉及使用抗體可結合至標靶分子之條件使本發明之參考抗體或其抗原結合片段結合至標靶分子。隨後抗體/標靶複合物可暴露於測試/第二抗體，且可評定測試抗體能夠自抗體/標靶複合物移置本發明之參考抗體或其抗原結合片段之程度。替代方法可涉及：在允許抗體結合之條件下使測試抗體與標靶分子接觸，隨後添加本發明之能夠結合彼標靶分子之參考抗體或其抗原結合片段，且評定本發明之參考抗體或其抗原結合片段(亦即非競爭抗體)能夠自抗體/標靶複合物移置測試抗體或同時結合至標靶之程度。

測試抗體抑制本發明之參考抗體或其抗原結合片段與標靶結合的能力表明：測試抗體可與本發明之參考抗體或其抗原結合片段競爭結合至標靶，且因此測試抗體與本發明之參考抗體或其抗原結合片段結合至相同或實質上相同的TL1A蛋白質上之抗原決定基或區。在此類方法中經鑑別為與本發明之參考抗體或其抗原結合片段競爭的測試

抗體亦為本發明之抗體或其抗原結合片段。測試抗體可與本發明之參考抗體或其抗原結合片段結合相同區中之TL1A且可與本發明之參考抗體或其抗原結合片段競爭表明：測試抗體可充當與本發明之抗體或其抗原結合片段處於相同結合位點之配體，且因此測試抗體可模擬參考抗體之作用且因此成為本發明之抗體或其抗原結合片段。此可藉由使用如本文中其他地方更全面描述之分析，在其他方面皆一致的條件下比較在測試抗體存在下TL1A之活性與在參考抗體存在下TL1A之活性來確認。

本發明之參考抗體或其抗原結合片段可為如本文中所述之抗體，諸如本文中所述之保持結合至TL1A之能力的1D1、1D1 1.27、1D1 1.28、1D1 1.29、1D1 1.30、1D1 1.31、1D1 1.32、1D1 1.33、1D1 1.34、15A9、15C11、7D4、22F9、9B3、2B11或其任何變異體或片段。本發明之抗體或其抗原結合片段可與本文中所述之參考抗體或如本文中所述之保持結合至TL1A之能力之其任何變異體或片段結合至相同抗原決定基。

如先前在本文中其他地方所述，專一性結合可為根據抗體與非標靶分子的結合來評定。此比較可藉由比較抗體結合至標靶與結合至另一分子之能力來進行。此比較可如上文所述在對 K_D 或 K_i 之評定中進行。用於此類比較之另一分子可為非標靶分子之任何分子。較佳地，另一分子與標靶分子並不相同一致。較佳地，標靶分子並非標靶分子之片段。

本發明之抗體或其抗原結合片段之 K_D 可小於50 nM，諸如小於10 nM、諸如小於5 nM、諸如小於1 nM、諸如小於750 pM、諸如小於500 pM、諸如小於100 pM、諸如小於50 pM、諸如小於25 pM、諸如小於20 pM、諸如小於10 pM、諸如小於9 pM、諸如小於9 pM、諸如小於7 pM、諸如小於6 pM、諸如小於5 pM、諸如小於4 pM、諸如小

於3 pM、諸如小於2 pM、諸如小於1pM、諸如在20 pM與1 pM之間。

在其他實施例中，TL1A抗體與TL1A之結合親和力(K_D)可為約0.001至約250 nM。在一些實施例中，結合親和力為約200 nM、約100 nM、約50 nM、約10 nM、約1 nM、約500 pM、約100 pM、約60 pM、約50 pM、約20 pM、約15 pM、約10 pM、約5 pM、約2 pM或約1 pM中之任一者。在一些實施例中，結合親和力小於約250 nM、約200 nM、約100 nM、約50 nM、約10 nM、約1 nM、約500 pM、約100 pM、約50 pM、約20 pM、約10 pM、約5 pM、約2 pM或約1 pM中之任一者。在一些實施例中，TL1A抗體之 K_D 範圍介於約70 pM至約1 pM。在一些實施例中，人類TL1A之TL1A抗體之 K_D 範圍介於約30 pM至約2 pM。在一些實施例中，本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段之結合親和力為約69 pM、約28 pM、約25 pM、約15 pM、約13 pM、約10 pM、約4 pM及約2 pM。

用以測定專一性結合之另一分子可在結構或功能方面與標靶無關。舉例而言，另一分子可為環境中之無關物質或伴隨物質。

用以測定專一性結合之另一分子可為與標靶分子(亦即TL1A)參與相同活體內路徑之另一分子。藉由確保本發明之抗體或其抗原結合片段對TL1A較對另一該種分子具有專一性，可避免不合需要之活體內交叉反應性。

本發明之抗體或其抗原結合片段可保持結合至一些與標靶分子相關之分子的能力。

或者，本發明之抗體或其抗原結合片段可對特定標靶分子具有專一性。舉例而言，其可結合至如本文中所述之一個標靶分子，但可能並不結合或可能以顯著降低之親和力結合至如本文中所述之不同標靶分子。舉例而言，全長成熟人類TL1A可用作標靶，但結合至彼標靶之抗體可能無法結合至或可能以更小的親和力結合至例如來自其他

物種之其他TL1A蛋白質(諸如其他哺乳動物TL1A)。

本發明之抗體或其抗原結合片段可結合至TL1A且在此情況下可抑制TL1A之活性。

根據本發明之多肽或抗體「片段」或「部分」可藉由截斷製造，例如藉由自多肽之N及/或C末端移除一或多個胺基酸。可以此方式自N及/或C端移除至多10個、至多20個、至多30個、至多40個或40個以上的胺基酸。片段亦可由一或多個內部缺失生成。

本發明之抗體或其抗原結合片段可為或可包含抗體1D1、1D1 1.27、1D1 1.28、1D1 1.29、1D1 1.30、1D1 1.31、1D1 1.32、1D1 1.33、1D1 1.34、15A9、15C11、7D4、22F9、9B3、2B11或其變異體中任一者之片段。本發明之抗體或其抗原結合片段可為或可包含此抗體或其變異體之抗原結合部分。舉例而言，本發明之抗體或其抗原結合片段可為此抗體或其變異體之Fab片段，或可為衍生於此抗體或其變異體之單鏈抗體。

變異抗體可包含來自上文所論述之具體序列及片段的1個、2個、3個、4個、5個、至多10個、至多20個、至多30個或30個以上的胺基酸取代及/或缺失及/或插入。「缺失」變異體可包含缺失個別胺基酸；缺失較小胺基酸基團，諸如2、3、4或5個胺基酸；或缺失較大胺基酸區，諸如缺失具體胺基酸域或其他特徵。「插入」變異體可包含插入個別胺基酸；插入較小胺基酸組，諸如2、3、4或5個胺基酸；或插入較大胺基酸區，諸如插入具體胺基酸域或其他特徵。「取代」變異體較佳涉及用相同數目之胺基酸替代一或多個胺基酸及進行保守胺基酸取代。舉例而言，胺基酸可經具有類似特性之替代性胺基酸取代，例如另一種鹼性胺基酸、另一種酸性胺基酸、另一種中性胺基酸、另一種帶電荷胺基酸、另一種親水性胺基酸、另一種疏水性胺基酸、另一種極性胺基酸、另一種芳族胺基酸或另一種脂族胺基酸。可

用於選擇適合取代基之20種主要胺基酸之一些特性如下：

取代變異體將抗體分子中之至少一種胺基酸殘基移除且將不同殘基插入其位置。用於取代型突變誘發之相關程度最高之位點包括高變區，但亦涵蓋框架變化。保守取代在表1中展示於標題「保守取代」下。若該等取代致使生物活性變化，則可引入以下所示之命名為「例示性取代」或如下文關於胺基酸種類所進一步描述之更實質性的變化，且篩檢產物。

表1：胺基酸取代

原始殘基	保守取代	例示性取代
Ala (A)	Val	Val ; Leu ; Ile
Arg (R)	Lys	Lys ; Gln ; Asn
Asn (N)	Gln	Gln ; His ; Asp ; Lys ; Arg
Asp (D)	Glu	Glu ; Asn
Cys (C)	Ser	Ser ; Ala
Gln (Q)	Asn	Asn ; Glu
Glu (E)	Asp	Asp ; Gln
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Arg	Asn ; Gln ; Lys ; Arg
Ile (I)	Leu	Leu ; Val ; Met ; Ala ; Phe ; 正白胺酸
Leu (L)	Ile	正白胺酸 ; Ile ; Val ; Met ; Ala ; Phe
Lys (K)	Arg	Arg ; Gln ; Asn
Met (M)	Leu	Leu ; Phe ; Ile
Phe (F)	Tyr	Leu ; Val ; Ile ; Ala ; Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr ; Phe
Tyr (Y)	Phe	Trp ; Phe ; Thr ; Ser
Val (V)	Leu	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正白胺酸

抗體之生物特性之實質性修飾藉由選擇取代來實現，該等取代在其維持以下之效應方面明顯不同：(a)取代之區域中之多肽主鏈的結構，例如呈 β 層狀或螺旋狀構形；(b)處於標靶位點之分子之帶電荷或疏水性；或(c)側鏈之堆積。基於常見側鏈特性將天然存在之殘基劃分成以下組群：

- (1)非極性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2)極性不帶電荷：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3)酸性(帶負電荷)：Asp、Glu；
- (4)鹼性(帶正電荷)：Lys、Arg；
- (5)影響鏈定向之殘基：Gly、Pro；及
- (6)芳族：Trp、Tyr、Phe、His。

非保守取代藉由交換此等種類之一者中之一員與另一種類來進行。

例如可進行之一種類型之取代為：將抗體中可進行化學反應之一或多個半胱胺酸改變成另一殘基，諸如(但不限於)丙胺酸或絲胺酸。舉例而言，可存在取代非典型半胱胺酸。取代可在抗體之可變域之CDR或構架區中或在恆定區中進行。在一些實施例中，半胱胺酸為典型的。不參與維持抗體之恰當構形之任何半胱胺酸殘基一般亦可經絲胺酸取代，以提高分子之氧化穩定性及防止異常交聯。反之，尤其當抗體為諸如Fv片段之抗體片段時，可將半胱胺酸鍵添加至抗體以提高其穩定性。

本發明亦提供生成、選擇及製造TL1A抗體之方法。本發明之抗體可藉由此項技術中已知之程序製造。在一些實施例中，抗體可以重組方式製造且使用此項技術中已知之任何方法表現。

在一些實施例中，抗體可藉由噬菌體呈現技術製備且選定。參見例如美國專利第5,565,332號；第5,580,717號；第5,733,743號；及第6,265,150號；及Winter等人，*Annu. Rev. Immunol.* 12:433-455, 1994。或者，可使用噬菌體呈現技術(McCafferty等人，*Nature* 348:552-553, 1990)由來自未經免疫之供體之免疫球蛋白可變(V)域基因譜系生產人類抗體及活體外抗體片段。根據此技術，將抗體V域基因同框選殖入諸如M13或fd之絲狀噬菌體之主要或次要鞘蛋白基因

中，且使其在噬菌體粒子之表面上呈現為功能性抗體片段。因為絲狀粒子含有噬菌體基因組之單股DNA複本，所以基於抗體之功能性特性的選擇亦產生編碼顯示彼等特性之抗體之基因的選擇。因此，噬菌體模擬B細胞之一些特性。噬菌體呈現可以多種格式進行；綜述參見例如，Johnson, Kevin S. 及 Chiswell, David J., *Current Opinion in Structural Biology* 3:564-571, 1993。若干來源之V基因區段可用於噬菌體呈現。Clackson等人，*Nature* 352:624-628, 1991，將相異陣列之抗噁唑酮抗體與來源於經免疫小鼠之脾的V基因之較小隨機組合庫分離。可構築來自人類供體之V基因譜系；且遵循由Mark等人，1991, *J. Mol. Biol.* 222:581-597或Griffith等人，1993, *EMBO J.* 12:725-734所述之技術，可將相異陣列之抗原(包括自體抗原)的抗體基本上分離。在自然免疫反應中，抗體基因以高速率累積突變(體細胞超突變)。一些所引入之變化將提供更高親和力，且在後續抗原攻擊期間優先複製及區分呈現高親和力表面免疫球蛋白之B細胞。此自然過程可為藉由採用被稱為「鏈改組」之技術模擬。(Marks等人，1992, *Bio/Technol.* 10:779-783)。在此方法中，可藉由用獲自未經免疫供體之V域基因之天然存在的變異體(譜系)之譜系依次替代重鏈及輕鏈V區基因，來提高藉由噬菌體呈現所獲得之「一級」人類抗體之親和力。此技術允許產生親和力在pM-nM範圍內之抗體及抗體片段。用於製造極大噬菌體抗體譜系(亦稱為「所有庫之母庫」)之策略已由Waterhouse等人，*Nucl. Acids Res.* 21:2265-2266, 1993描述。當人類抗體具有與起始噬菌動物抗體類似的親和力及專一性時，基因改組亦可用以自噬菌動物抗體衍生出人類抗體。根據此方法(亦稱為「抗原決定基壓印」)，用人類V域基因之譜系替代藉由噬菌體呈現技術所獲得之噬菌動物抗體之重鏈或輕鏈V域基因，產生噬菌動物-人類嵌合體。對於抗原之選擇使得能夠恢復功能性抗原結合位點之人類可變區分離，亦即抗原決定

基控管(壓印)搭配物之選擇。當重複該方法以便替代剩餘噬齒動物V域時，獲得人類抗體(參見PCT公開案第WO 93/06213號)。不同於傳統藉由CDR接枝使噬齒動物抗體人類化之方式，此技術完全提供不具有噬齒動物來源之構架或CDR殘基人類抗體。

在一些實施例中，抗體可使用融合瘤技術製造。預期可操控包括人類之任何哺乳動物個體或來自其之抗體產生細胞來充當產生包括人類之哺乳動物、融合瘤細胞株的基礎。如本文中進一步所述，寄主動物之免疫接種的路徑及時程一般與已建立及習知用於抗體刺激及產生技術一致。通常，寄主動物經腹膜內、經肌肉內、經口、經皮下、經足底內及/或經皮內接種一定量之包括如本文中所述之免疫原。

融合瘤可自淋巴細胞及永生化骨髓瘤細胞，使用Kohler, B.及Milstein, C., 1975, *Nature* 256:495-497之通用體細胞雜交技術或如藉由Buck, D. W., 等人, *In Vitro*, 18:377-381, 1982修改來製備。包括(但不限於) X63-Ag8.653及來自Salk Institute, Cell Distribution Center, San Diego, Calif., USA者之可獲得的骨髓瘤株可用於雜交中。一般而言，技術包括使用諸如聚乙二醇之促融劑或藉由熟習此項技術者熟知之電學方法融合骨髓瘤細胞與淋巴細胞。融合後，將細胞自融合培養基分離，且使其在諸如次黃嘌呤-胺基喋呤-胸苷(HAT)培養基之選擇性生長培養基中生長，以除去未雜交之母細胞。本文中所述之補充有或無血清之培養基中之任一者可用於培養分泌單株抗體之融合瘤。如細胞融合技術之另一替代方案，EBV永生化B細胞可用於產生本發明之TL1A單株抗體。若需要，使融合瘤或其他永生化B細胞膨脹且亞選殖，且藉由習知免疫分析程序(例如放射免疫分析、酶免疫分析或螢光免疫分析)分析上清液之抗免疫原活性。

可用作抗體來源之融合瘤包含產生對TL1A具有專一性之單株抗體或其部分之母融合瘤的所有衍生物、子代細胞。

可使用已知程序使產生該等抗體之融合瘤在活體外或活體內生長。若需要，可藉由諸如硫酸銨沈澱、凝膠電泳、透析、層析及超過濾之習知免疫球蛋白純化程序，自培養基或主體流體分離單株抗體。可例如藉由在由附接至固相之免疫原製成之吸附劑上操作製備且自免疫原溶離或釋放出所要抗體，移除非所要活性(若存在)。用使用雙功能或衍生試劑(例如順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基磺酸基丁二醯亞胺酯(經由半胱胺酸殘基結合)、N-羥基丁二醯亞胺(經由離胺酸殘基)、戊二醛、丁二酸酐、 SOCl_2 或 $\text{R}^1\text{N}=\text{C}=\text{NR}$ ，其中R及 R^1 為不同烷基)結合至在待免疫之物種中具有免疫原性之蛋白質(例如匙孔螺血氫蛋白、血清白蛋白、牛甲狀腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制劑)的TL1A多肽或含有標靶胺基酸序列之片段，對宿主動物進行免疫接種，可產生抗體(例如單株抗體)群體。

若需要，可將相關TL1A抗體(單株或多株)定序且隨後可將聚核苷酸序列選殖入用於表現或傳播之載體中。可將編碼相關抗體或其抗原結合片段之序列維持在宿主細胞中之載體中，且可隨後使宿主細胞膨脹且將其冷凍以便未來使用。可經由利用此項技術中已知之方法自B細胞選殖抗體基因來實施細胞培養物中重組型單株抗體之產生。參見例如Tiller等人，2008, *J. Immunol. Methods* 329, 112；美國專利第7,314,622號。

在一些實施例中，聚核苷酸序列可用於基因操控以使抗體人類化或提高親和力或抗體之其他特徵。抗體亦可針對例如用於狗、貓、靈長類動物、馬科動物及牛科動物之用途而定製。

在一些實施例中，全人類抗體可藉由使用已經工程改造以表現具體人類免疫球蛋白蛋白質之市售小鼠獲得。經設計以產生更合乎需要(例如全人類抗體)或更穩固的免疫反應之轉殖基因動物亦可用於生成人類化或人類抗體。該等技術之之實例為來自Abgenix, Inc.

(Fremont, CA)之Xenomouse™及來自Medarex, Inc. (Princeton, NJ)之HuMAb-Mouse®及TC Mouse™。

可藉由首先自宿主動物分離抗體及抗體產生細胞，獲得基因序列及使用基因序列在宿主細胞(例如CHO細胞)中以重組方式表現抗體，以重組方式製造抗體。可採用之另一方法為在植物(例如菸草)或轉殖基因乳汁中表現抗體序列。已揭示用於以重組方式在植物或乳汁中表現抗體之方法。參見例如Peeters, 等人 *Vaccine* 19:2756, 2001; Lonberg, N.及D. Huszar *Int. Rev. Immunol* 13:65, 1995; 及Pollock, 等人, *J Immunol Methods* 231:147, 1999。用於製造例如域、單鏈等抗體衍生物之方法為此項技術中已知的。

亦可採用免疫分析及諸如螢光活化細胞分選(FACS)之流動式細胞測量分選技術來分離對TL1A具有專一性之抗體。

編碼單株抗體之DNA易於使用習知程序分離及定序(例如藉由使用能夠專一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)。融合瘤細胞充當該等DNA之較佳來源。經分離後，可將DNA置放入表現載體中(諸如揭示於PCT公開案第WO 87/04462號中之表現載體)，隨後將該等表現載體轉染入不以其他方式產生免疫球蛋白蛋白質之寄主細胞(諸如大腸桿菌細胞、猴COS細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或骨髓瘤細胞)中，以在重組型寄主細胞中達成單株抗體之合成。參見例如，PCT公開案第WO 87/04462號。亦可例如藉由用同源鼠類序列取代人類重鏈及輕鏈恆定域之編碼序列(Morrison等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 81:6851, 1984)或藉由共價連接至所有免疫球蛋白編碼序列或部分非免疫球蛋白多肽之編碼序列，來修改DNA。以彼方式，製備對在本文中之TL1A抗體具有結合專一性之嵌合或雜交抗體。

抗體片段可藉由蛋白質水解或抗體之其他分解、藉由如上文所

述之重組方法(亦即單個或融合多肽)或藉由化學合成來產生。抗體之多肽(尤其至多約50個胺基酸之較短多肽)宜藉由化學合成來製造。化學合成之方法為此項技術中已知的且為市售的。舉例而言，抗體可藉由採用固相方法之自動化多肽合成器產生。亦參見美國專利第5,807,715號；第4,816,567號；及第6,331,415號。

在一些實施例中，聚核苷酸包含編碼本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈可變區的序列。可將編碼相關抗體或其抗原結合片段之序列維持在宿主細胞中之載體中，且可隨後使宿主細胞膨脹且將其冷凍以便未來使用。本文中進一步描述載體(包括表現載體)及寄主細胞。

本發明包括親和力成熟之實施例。舉例而言，親和力成熟之抗體可藉由此項技術中已知之程序產生(Marks等人，1992, Bio/Technology, 10:779-783；Barbas等人，1994, Proc Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813；Schier等人，1995, Gene, 169:147-155；Yelton等人，1995, J. Immunol., 155:1994-2004；Jackson等人，1995, J. Immunol., 154(7):3310-9；Hawkins等人，1992, J. Mol. Biol., 226:889-896；及PCT公開案第WO2004/058184號)。

以下方法可用於調整抗體之親和力且用於表徵CDR。一種表徵抗體之CDR及/或改變(諸如提高)諸如抗體之多肽之結合親和力的方式稱為「庫掃描突變誘發」。一般而言，庫掃描突變誘發如下工作。使用此項技術認可之方法，用兩種或兩種以上(諸如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20種)胺基酸置換CDR中之一或多個胺基酸位置。此生成較小純系庫(在一些實施例中一個庫對應於每一經分析之胺基酸位置)，(若兩種或兩種以上的胺基酸在每一位置經取代)各庫具有兩個或兩個以上之成員之複雜性。一般而言，庫亦包括包含天然(未經取代)胺基酸之純系。針對對於標靶

多肽(或其他結合標靶)之結合親和力，篩檢來自各庫之例如約20-80個純系(視庫之複雜性而定)之少量純系，且鑑別具有增加、相同、減少之結合率或未結合之候選物。用於測定結合親和力之方法為此項技術中所熟知。例如可使用偵測約2倍或2倍以上之結合親和力之差異的Biacore™表面電漿子共振分析、Kinexa®生物感測器、閃爍近接分析、ELISA、ORIGEN®免疫分析、螢光淬滅、螢光轉移及/或酵母呈現，測定結合親和力。亦可使用合適的生物分析來篩檢結合親和力。當起始抗體已經以例如約10 nM或10 nM以下之 K_D 的相對較高親和力結合時，Biacore™尤其適用。

在一些實施例中，使用此項技術認可之突變誘發方法(其中一些描述於本文中)，用所有20種天然胺基酸置換CDR中之每一胺基酸位置(在一些實施例中一次一個)。此生成較小純系庫(在一些實施例中一個庫對應於每一經分析之胺基酸位置)，(若所有20種胺基酸在每一位置經取代)各庫具有20個成員之複雜性。

在一些實施例中，待篩檢之庫包含可在相同CDR中或在兩個或兩個以上CDR中的兩個或兩個以上位置之取代。因此，庫可包含在一個CDR中之兩個或兩個以上位置之取代。庫可包含在兩個或兩個以上CDR中之兩個或兩個以上位置之取代。庫可包含在3、4、5個或5個以上位置之取代，該等位置存在於兩、三、四、五或六個CDR中。取代可使用低冗餘密碼子製備。參見例如 Balint 等人，1993, Gene 137(1):109-18之表2。

CDR可為重鏈可變區(VH) CDR3及/或輕鏈可變區(VL) CDR3。CDR可為VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及/或VL CDR3中之一或多者。CDR可為卡貝特CDR、科西亞CDR、延伸CDR、AbM CDR、接觸CDR或構形CDR。

可將具有改善之結合的候選物定序，由此鑑別使得親和力提高

之CDR取代突變(亦稱為「經改善之」取代)。亦可將進行結合之候選物定序，由此鑑別保持結合之CDR取代。

可執行多個回合之篩檢。舉例而言，具有改善之結合之候選物(包含處於一或多個CDR之一或多個位置之胺基酸取代的每一者)亦適用於設計含有至少處於各改善之CDR位置(亦即展示取代突變之結合改善的CDR中之胺基酸位置)之原始且經取代之胺基酸的第二庫。以下進一步論述此庫之製備及篩檢或選擇。

只要具有提高之結合率、相同結合率、減少之結合率或未結合之純系之頻率亦提供與各胺基酸位置對於抗體-抗原複合物之穩定性之重要性相關的資訊，則庫掃描突變誘發亦提供用於表徵CDR之方法。舉例而言，若當CDR之位置改變成所有20種胺基酸時，其保持結合，則彼位置鑑別為抗原結合不太可能需要之位置。反之，若CDR之位置僅在較小百分比之取代情況下保持結合，則彼位置鑑別為對於CDR功能至關重要之位置。因此，庫掃描突變誘發方法生成關於可改變成許多不同胺基酸(包括所有20種胺基酸)的CDR中之位置及無法改變或僅僅可變成幾個胺基酸的CDR中之位置之資訊。

可將具有提高之親和力之候選物合併入第二庫，視所要的或經准許使用所要篩檢或選擇方法之庫的複雜性而定，該第二庫包括處於彼位置之改善之胺基酸、原始胺基酸，且可進一步包括處於彼位置之額外取代。另外，若需要，鄰接胺基酸位置可隨機成為至少兩種或兩種以上胺基酸。鄰接胺基酸之隨機化可保證突變CDR之額外構形可撓性，其轉而可准許或有助於引入較大量之改善突變。庫亦可包含第一回合篩檢中處於未展示提高之親和力之位置的取代。

針對具有提高及/或變化的結合親和力之庫成員，使用此項技術中已知之任何方法篩檢或選擇第二庫，包括使用Biacore、Kinexa™生物感測器分析來篩檢，及使用此項技術中已知之用於選擇之包括噬菌

體呈現、酵母呈現及核糖體呈現的任何方法來選擇。

為了表現本發明之TL1A抗體，首先可使用上文所述之方法中之任一者來獲得編碼VH及VL區之DNA片段。亦可使用熟習此項技術者已知之標準方法，將例如突變、缺失及/或添加之各種修飾引入DNA序列中。舉例而言，可使用諸如PCR介導之突變誘發之標準方法實施突變誘發，其中將突變核苷酸併入PCR引子中，從而使得PCR產物含有所要突變或定點突變誘發。

本發明包含圖1中所示之對於可變區的修飾及圖1中所指示之CDR。舉例而言，本發明包括包含功能上等效的可變區及不顯著影響其特性之CDR的抗體以及具有增強或減少的活性及/或親和力之變異體。舉例而言，可使胺基酸序列突變以獲得對TL1A具有所要結合親和力之抗體。經修飾之多肽之實例包括具有胺基酸殘基之保守取代、胺基酸之一或多個缺失或添加的多肽，其中該等胺基酸不使功能性活性產生顯著有害變化，或其使多肽對於其配體之親和力或對化學類似物之利用率成熟(增強)。

胺基酸序列插入包括在一個殘基至含有一百個或一百個以上殘基之多肽長度範圍內的胺基及/或羧基端融合，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體或經融合至抗原決定基標籤之抗體。抗體分子之其他插入變異體包括增加抗體在血液循環中之半衰期的酶或多肽之抗體或其抗原結合片段之N或C端的融合。

抗體亦可例如在重鏈及/或輕鏈之可變域中經修飾，例如以便改變抗體之結合特性。可變區中之變化可改變結合親和力及/或專一性。在一些實施例中，在CDR域內進行不超過一至五個保守胺基酸取代。在其他實施例中，在CDR域內進行不超過一至三種保守胺基酸取代。舉例而言，可在CDR區中之一或多者中進行突變以增加或降低抗

體對TL1A之 K_D ；增加或降低 k_{on} ；或改變抗體之結合專一性。定點突變誘發之技術已為此項技術中所熟知。參見例如 Sambrook 等人及 Ausubel 等人，見上文。

亦可在構架區或恆定區中進行修飾或突變以增加TL1A抗體之半衰期。參見例如PCT公開案第WO 00/09560號。亦可在構架區或恆定區中進行突變以改變抗體之免疫原性；提供用於共價或非共價結合至另一分子之位點；或改變諸如補體結合、FcR結合及抗體依賴性細胞介導之細胞毒性的特性。根據本發明，單個抗體可具有在可變域之任何一或多個CDR或構架區中或在恆定區中的突變。

修飾亦包括糖基化及非糖基化多肽，以及具有諸如利用不同糖之糖基化、乙醯化及磷酸化之其他轉譯後修飾的多肽。抗體在恆定區中之保守位置經糖基化 (Jefferis 及 隆德，1997, *Chem. Immunol.* 65:111-128；Wright 及 Morrison, 1997, *TibTECH* 15:26-32)。免疫球蛋白之寡醣側鏈影響蛋白質之功能 (Boyd 等人，1996, *Mol. Immunol.* 32:1311-1318；Wittwe 及 Howard, 1990, *Biochem.* 29:4175-4180) 及醣蛋白之部分之間的分子內相互作用，該相互作用其可影響醣蛋白之構形及所呈現之三維表面 (Jefferis 及 Lund，見上文；Wyss 及 Wagner, 1996, *Current Opin. Biotech.* 7:409-416)。寡糖亦可用以使給定醣蛋白基於專一性識別結構而靶向某些分子。已報導抗體之糖基化亦影響抗體依賴性細胞毒性 (ADCC)。特定言之，據報導由具有 $\beta(1,4)$ -N-乙醯葡萄糖胺基轉移酶 III (GnTIII) (催化形成二等分GlcNAc之糖基轉移酶) 之四環素調節之表現的CHO細胞所產生的抗體已提高ADCC活性 (Umana 等人，1999, *Nature Biotech.* 17:176-180)。

抗體之糖基化通常為N-連接的或O-連接的。N-連接係指碳水化合物部分附接至天冬醯胺殘基之側鏈。三肽序列天冬醯胺-X-絲胺酸、天冬醯胺-X-蘇胺酸及天冬醯胺-X-半胱胺酸(其中X為除了脯胺酸

之外的任何胺基酸)為用於碳水化合物部分酶促附接至天冬醯胺側鏈之識別序列。為此，在多肽中此等三肽序列中之任一者的存在產生潛在性糖基化位點。O-連接之糖基化係指糖N-乙醯半乳糖、半乳糖或木糖中之一者附接至羥胺基酸，最常見為絲胺酸或蘇胺酸(儘管亦可使用5-羥基脯胺酸或5-羥基離胺酸)。

(對於N-連接之糖基化位點)宜藉由改變胺基酸序列從而使其含有上述三肽序列中之一或多者，來實現向抗體添加糖基化位點。(對於O-連接之糖基化位點)亦可藉由向原始抗體之序列添加一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基或用該等殘基取代原始抗體之序列，來進行改變。

亦可在不改變基本核苷酸序列下改變抗體之糖基化型態。糖基化很大程度上視用以表現抗體之宿主細胞而定。因為用於重組型醣蛋白之表現的細胞類型(例如作為潛在治療劑之抗體)很少為天然細胞，所以可預期改變抗體之糖基化型態(參見例如Hse等人，1997, *J. Biol. Chem.* 272:9062-9070)。

除了寄主細胞之選擇之外，在重組產生抗體期間影響糖基化之因素包括生長模式、培養基調配、培養物密度、加氧作用、pH、純化方案及其類似因素。已提出各種方法來改變在特定宿主生物體中達成之糖基化型態，包括引入或過度表現某些參與產生寡醣之酶(美國專利第5,047,335號；第5,510,261號及第5,278,299號)。糖基化或某些類型之糖基化可以酶促方式自醣蛋白移除，例如使用內切醣苷酶H(內切H)、N-醣苷酶F、內切醣苷酶F1、內切醣苷酶F2、內切醣苷酶F3。另外，在處理某些類型之多醣中重組型宿主細胞可經基因工程改造為有缺陷的。此等及類似技術已為此項技術中所熟知。

其他修飾方法包括使用此項技術中已知之偶合技術，其包括(但不限於)酶促方法、氧化取代及螯合。修飾可用於例如附接免疫分析之標記。經修飾之多肽使用此項技術中已建立之程序來製造且可使用

此項技術中已知之標準分析來篩檢，該等標準分析中一些描述於下文及實例中。

在一些實施例中，抗體包含經修飾恆定區，該抗體對人類Fc γ 受體具有增加或減少之結合親和力；其為免疫學上惰性的或部分惰性的，例如不觸發補體調節之溶解，不刺激抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)或不活化微神經膠質細胞；或在以下中之任何一或多個方面具有降低之活性(相比於未經修飾抗體)：觸發補體調節之溶解、刺激ADCC或活化微神經膠質細胞。恆定區之不同修飾可用以實現效應功能之最佳水準及/或組合。參見例如Morgan等人，*Immunology* 86:319-324, 1995；Lund等人，*J. Immunology* 157:4963-9 157:4963-4969, 1996；Idusogie等人，*J. Immunology* 164:4178-4184, 2000；Tao等人，*J. Immunology* 143: 2595-2601, 1989；及Jefferis等人，*Immunological Reviews* 163:59-76, 1998。在一些實施例中，如*Eur. J. Immunol.*, 1999, 29:2613-2624；PCT申請案第PCT/GB99/01441號；及/或英國專利申請案第9809951.8號中所述來修飾恆定區。

在一些實施例中，可修飾抗體恆定區以避免與Fc γ 受體及補體及免疫系統之相互作用。用於製備該等抗體之技術描述於WO 99/58572中。舉例而言，若抗體用於對於人類之臨床試驗及治療，則可將恆定區工程改造以便更類似於人類恆定區，以避免免疫反應。參見例如美國專利第5,997,867號及第5,866,692號。

在一些實施例中，如*Eur. J. Immunol.*, 1999, 29:2613-2624；PCT申請案第PCT/GB99/01441號；及/或英國專利申請案第9809951.8號中所述來修飾恆定區。在此等實施例中，Fc可為人類IgG₂或人類IgG₄。Fc可為含有突變A330P331至S330S331(IgG_{2 Δ a})之人類IgG₂，其中胺基酸殘基參考野生型IgG₂序列進行編號。*Eur. J. Immunol.*, 1999, 29:2613-2624。在一些實施例中，抗體包含IgG₄之恆定區(Armour等

人，2003, *Molecular Immunology* 40 585-593)，該恆定區包含以下突變：E233F234L235至P233V234A235 (IgG_{4Δc})，其中參考野生型IgG₄進行編號。在另一實施例中，Fc為具有缺失G236 (IgG_{4Δb})之人類IgG₄ E233F234L235至P233V234A235。在另一實施例中，Fc為含有鉸鏈穩定化突變S228至P228之任何人類IgG₄ Fc (IgG₄、IgG_{4Δb}或IgG_{4Δc}) (Aalberse等人，2002, *Immunology* 105, 9-19)。

在一些實施例中，抗體包含人類重鏈IgG₂恆定區，該恆定區包含以下突變：A330P331至S330S331(胺基酸編號參考野生型IgG₂序列)。Eur. J. Immunol., 1999, 29:2613-2624。在其它實施例中，為了N-連接糖基化，將恆定區去糖基化。在一些實施例中，為了N連接之糖基化，藉由使作為恆定區中之N-糖基化識別序列之部分的寡醣附接殘基及/或側接殘基突變，將恆定區去糖基化。舉例而言，可使N-糖基化位點N297突變為例如，A、Q、K或H。參見Tao等人，*J. Immunology* 143: 2595-2601, 1989；及Jefferis等人，*Immunological Reviews* 163:59-76, 1998。在一些實施例中，為了N-連接糖基化，將恆定區去糖基化。為了N-連接糖基化，可將恆定區以酶促方式或藉由有糖基化缺陷之宿主細胞之表現去糖基化(諸如藉由酶PNGase移除碳水化合物)。

其他抗體修飾包括如PCT公開案第WO 99/58572號中所述經修飾之抗體。除了針對於標靶分子之結合域之外，此等抗體包含具有與所有或部分人類免疫球蛋白重鏈之恆定區實質上同源的效應域。此等抗體能夠結合標靶分子而不觸發標靶之顯著補體依賴性溶解或細胞介導之破壞。在一些實施例中，效應域可專一性結合FcRn及/或FcγRIIb。此等通常基於衍生於兩個或兩個以上之人類免疫球蛋白重鏈CH2域的嵌合域。以此方式修飾之抗體尤其適用於慢性抗體療法，以避免習知抗體療法之發炎性及其他不利反應。

本發明亦提供可經進一步修飾之抗體恆定域。已知Fc區之例如胺基酸取代、插入及/或添加及/或缺失之變異體增強或減少效應功能。參見例如Presta等人，2002, *Biochem. Soc. Trans.* 30:487-490；Strohl, 2009, *Curr. Opin. Biotechnol.* 20(6):685-691；美國專利5,624,821、5,648,260、5,885,573、6,737,056、7,317,091；PCT公開案第WO 99/58572號、第WO 00/42072號、第WO 04/029207號、第WO 2006/105338號、第WO 2008/022152號、第WO 2008/150494號、第WO 2010/033736號；美國專利申請公開案第2004/0132101號、第2006/0024298號、第2006/0121032號、第2006/0235208號、第2007/0148170號；Armour等人，1999, *Eur. J. Immunol.* 29(8):2613-2624 (ADCC及CDC減少)；Shields等人，2001, *J. Biol. Chem.* 276(9):6591-6604 (ADCC及CDC減少)；Idusogie等人，2000, *J. Immunol.* 164(8):4178-4184 (ADCC及CDC增加)；Steurer等人，1995, *J. Immunol.* 155(3):1165-1174 (ADCC及CDC減少)；Idusogie等人，2001, *J. Immunol.* 166(4):2571-2575 (ADCC及CDC增加)；Lazar等人，2006, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103(11): 4005-4010 (ADCC增加)；Ryan等人，2007, *Mol. Cancer. Ther.*, 6: 3009-3018 (ADCC增加)；Richards等人，2008, *Mol. Cancer Ther.* 7(8):2517-2527。

在一些實施例中，抗體包含經修飾恆定區，與未經修飾抗體相比，該抗體對FcRn具有增加之結合親和力及/或增加之血清半衰期。

在稱為「生殖系化」之過程中，可使VH及VL序列中之某些胺基酸突變以匹配生殖系VH及VL序列中天然存在者。特定言之，可使VH及VL序列中之構架區之胺基酸序列突變以匹配生殖系序列，以便降低投與抗體時免疫原性之風險。人類VH及VL基因之生殖系DNA序列為此項技術中已知的(參見例如「Vbase」人類生殖系序列資料庫；亦參見Kabat, E. A.等人，1991, *Sequences of Proteins of Immunological*

Interest，第五版，美國衛生及公共服務部，NIH公開案第91-3242號；Tomlinson等人，1992, J. Mol. Biol. 227:776-798；及Cox等人，1994, Eur. J. Immunol. 24:827-836)。

可進行之另一類型之胺基酸取代為移除抗體中之潛在蛋白質水解位點。該等位點可存在於抗體之可變域之CDR或構架區中或恆定區中。取代半胱胺酸殘基及移除蛋白水解位點可降低抗體產物中異質性之風險且因此增加其均質性。另一類型胺基酸取代為除去形成潛在去醯胺位點之天冬醯胺-甘胺酸對，其藉由改變該等殘基中之一者或兩者來進行。在另一實例中，可將本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段之重鏈的C端離胺酸裂解或以其他方式移除。在本發明之各種實施例中，抗體之重鏈及輕鏈可視情況包括信號序列。

獲得編碼本發明之VH及VL區段之DNA片段後，可將此等DNA片段藉由標準重組DNA技術進一步操控，以例如將可變區基因轉變成全長抗體鏈基因、Fab片段基因或scFv基因。在此等操控中，將VL或VH編碼DNA片段可操作地連接至編碼另一蛋白質(諸如抗體恆定區或可撓性連接子)之另一DNA片段。如此上下文中所使用，術語「可操作地連接」意欲意謂兩種DNA片段接合，從而使得經兩種DNA片段編碼之胺基酸序列保持同框。

可藉由可操作地連接VH編碼DNA至編碼重鏈恆定區(CH1、CH2及CH3)之另一DNA分子，將編碼VH區之經分離DNA轉化成全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因之序列為此項技術中已知的(參見例如Kabat, E. A.等人，1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest，第五版，美國衛生及公共服務部，NIH公開案第91-3242號)，且包含此等區之DNA片段可藉由標準PCR擴增獲得。重鏈恆定區可為IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區，但最佳為IgG₁或IgG₂恆定區。IgG恆定區序列可為已知存在於不同個體中

之各種對偶基因或同種異型抗免疫球蛋白中之任一者，諸如Gm(1)、Gm(2)、Gm(3)及Gm(17)。此等同種異型抗免疫球蛋白表示在IgG₁恆定區中天然存在之胺基酸取代。對於Fab片段重鏈基因，可將VH編碼DNA可操作地連接至僅編碼重鏈CH1恆定區之另一DNA分子。CH1重鏈恆定區可來源於重鏈基因中之任一者。

可藉由可操作地連接VL編碼DNA至編碼輕鏈恆定區CL之另一DNA分子，將編碼VL區之經分離DNA轉化成全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因之序列為此項技術中已知的(參見例如Kabat, E. A.等人，1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，美國衛生及公共服務部，NIH公開案第91-3242號)，且包含此等區之DNA片段可藉由標準PCR擴增獲得。輕鏈恆定區可為κ或λ恆定區。κ恆定區可為已知存在於不同個體中的各種對偶基因中之任一者，諸如Inv(1)、Inv(2)及Inv(3)。λ恆定區可來源於三種λ基因中之任一者。

為了產生scFv基因，將VH及VL編碼DNA片段可操作地連接至編碼可撓性連接子之另一片段，從而使得VH及VL序列可表示為相連單鏈蛋白質，同時VL及VH區藉由可撓性連接子接合(參見例如，Bird等人，1988, *Science* 242:423-426；Huston等人，1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883；McCafferty等人，1990, *Nature* 348:552-554)。連接肽之實例為(GGGGS)₃ (SEQ ID NO: 383)，其橋接一個可變區之羧基端與另一可變區之胺基端之間約3.5 nm。已設計且使用其他序列之連接子(Bird等人，1988，見上文)。連接子繼而可經修飾用於額外功能，諸如藥物之附接或附接至固體支撐物若僅使用單個VH及VL，則單鏈抗體可為單價的；若使用兩個VH及VL，則單鏈抗體可為二價的；或若使用兩個以上VH及VL，則單鏈抗體可為多價的。可生成專一性結合至TL1A及另一分子之雙專一性或多價抗體。可以重

組方式或以合成方式產生單鏈變異體。對於合成產生scFv，可使用自動化合成器。對於重組產生scFv，可將含有編碼scFv之聚核苷酸之合適質體引入合適的真核(諸如酵母\植物\昆蟲或哺乳動物細胞)或原核(諸如大腸桿菌)宿主細胞中。編碼相關scFv之聚核苷酸可藉由諸如連接聚核苷酸之常規操控來製造。所得scFv可使用此項技術中已知之標準蛋白質純化技術分離。

亦包含其他形式之單鏈抗體，諸如雙功能抗體。雙功能抗體為二價、雙專一性抗體，其中VH及VL表現於單個多肽鏈上，但使用過短而不允許相同鏈上之兩個域之間配對的连接子，由此迫使該等域與另一鏈之互補域配對且產生兩個抗原結合位點(參見例如Holliger, P., 等人, 1993, Proc. Natl. Acad Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R. J., 等人, 1994, Structure 2:1121-1123)。

包含兩個經共價接合之抗體的異結合抗體亦處於本發明之範圍內。該等抗體已用以使免疫系統細胞標靶不合需要之細胞(美國專利第4,676,980號)，且用於治療HIV感染(PCT公開案第WO 91/00360號及第WO 92/200373號；EP 03089)。異結合抗體可使用任何適宜的交聯方法製造。合適的交聯劑及技術已為此項技術中所熟知，且描述於美國專利第4,676,980號中。

嵌合或雜交抗體亦可使用合成蛋白質化學之已知方法(包括涉及交聯劑者)在活體外製備。舉例而言，免疫毒素可使用雙硫交換反應或藉由形成硫醚鍵來構築。出於此目的之合適試劑之實例包括硫醇亞胺酯及甲基-4-丁醯亞胺酸巯酯。

本發明亦包含融合蛋白，其包含來自本文中所揭示之抗體的一或多個片段或區。在一些實施例中，可製造包含連接至另一多肽的本發明TL1A抗體或其抗原結合片段之所有者或一部分的融合抗體。在另一實施例中，僅將TL1A抗體之可變域連接至多肽。在另一實施例

中，將TL1A抗體之VH域連接至第一多肽，同時將TL1A抗體之VL域連接至第二多肽，該第二多肽以使得VH域與VL域可彼此相互作用以形成抗原結合位點的方式與第一多肽締合。在另一個較佳實施例中，藉由連接子使VH域與VL域分隔，從而使得VH與VL域可彼此相互作用。隨後將VH-連接子-VL抗體連接至相關多肽。此外，可產生融合抗體，其中兩個(或兩個以上)單鏈抗體彼此連接。若想要在單個多肽鏈上產生二價或多價抗體或若想要產生雙專一性抗體，則此可適用。

在一些實施例中，融合多肽其限制條件為包含SEQ ID NO:1、22、36、50、64、88或102中所示之可變輕鏈區的至少10個相連胺基酸及/或SEQ ID NO:3、5、24、38、52、66、68、67、198、205、212、219、226、233、240或247中所示之可變重鏈區之至少10胺基酸。在其他實施例中，融合多肽其限制條件為包含至少約10、至少約15、至少約20、至少約25、或至少約30個可變輕鏈區之相連胺基酸及/或至少約10、至少約15、至少約20、至少約25或至少約30個可變重鏈區之相連胺基酸。在另一實施例中，融合多肽包含一或多個CDR。在其它實施例中，融合多肽包含VH CDR3及/或VL CDR3。出於本發明之目的，融合蛋白質含有一或多種抗體及其在天然分子中未附接之另一胺基酸序列，例如異源序列或來自另一區域之同源序列。例示性異源序列包括(但不限於)「標籤」諸如FLAG標籤或6His標籤(SEQ ID NO:392)。標籤已為在此項技術中所熟知。

融合多肽可藉由此項技術中已知之方法形成，例如以合成方式或以重組方式形成。雖然通常本發明之融合蛋白藉由製備使用本文中所述之重組方法表現編碼該等融合蛋白之聚核苷酸來製造，但其亦可藉由此項技術中已知之其他方法製備，包括例如化學合成。

在其他實施例中，其他經修飾抗體可使用編碼TL1A抗體之核酸分子製備。舉例而言，「κ體」(Ill等人，1997, Protein Eng. 10:949-

57)、「微型抗體」(Martin等人，1994, EMBO J. 13:5303-9)、「雙功能抗體」(Holliger等人，見上文)或「兩面蛋白」(Traunecker等人，1991, EMBO J. 10:3655-3659及Traunecker等人，1992, Int. J. Cancer (增刊) 7:51-52)可遵循本說明書之教示內容使用標準分子生物技術製備。

舉例而言，對至少兩種不同抗原具有結合專一性之雙專一性抗體、單株抗體可使用本文中所揭示之抗體製備。用於製造雙專一性抗體之方法為此項技術中已知的(參見例如Suresh等人，1986, Methods in Enzymology 121:210)。舉例而言，雙專一性抗體或抗原結合片段可藉由融合瘤之融合或Fab'片段之連接來產生。參見例如Songsivilai及Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321、Kostelny等人，1992, J. Immunol. 148:1547-1553。傳統重組產生雙專一性抗體係基於兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對之共表現，其中兩個重鏈具有不同專一性(Millstein及Cuello, 1983, Nature 305, 537-539)。此外，雙專一性抗體可作為「雙功能抗體」或「兩面蛋白」形成。在一些實施例中，雙專一性抗體結合至TL1A 之兩個不同的抗原決定基。在一些實施例中，上文所述之經修飾抗體係使用來自本文中所提供之TL1A抗體之可變域或CDR區中的一或多者製備。

根據一種製造雙專一性抗體之方法，使具有所要結合專一性之抗體可變域(抗體-抗原組合位點)融合至免疫球蛋白恆定區序列。融合較佳與包含至少部分之鉸鏈、CH2及CH3區之免疫球蛋白重鏈恆定區進行。較佳地，使含有輕鏈結合所需位點之第一重鏈恆定區(CH1)存在於融合中之至少一者。將編碼免疫球蛋白重鏈融合及(若需要)免疫球蛋白輕鏈之DNA插入個別表現載體中，且共轉染入合適宿主生物體中。當用於構造之三個多肽鏈之不相等比率提供最佳產率時，此為在實施例中調整三個多肽片段之相互比例提供較大可撓性。然而，當至

少兩個呈相等比率之多肽鏈之表現產生高產率時或當比率不具有特定顯著性時，三個多肽鏈中之兩者或所有者的編碼序列有可能插入一個表現載體中。

在一個方法中，雙專一性抗體係由一個臂中之具有第一結合專一性之雜交免疫球蛋白重鏈及另一臂中之雜交免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(提供第二結合專一性)構成。此不對稱結構(其中免疫球蛋白輕鏈僅處於雙專一性分子之一半)有助於將所要雙專一性化合物自不合需要之免疫球蛋白鏈組合分離。此方法描述於PCT公開案第WO 94/04690號中。

本發明亦提供包含結合(例如連接)至試劑之抗體的組合物，其有助於偶合至固體支撐物(諸如生物素或抗生物素蛋白)。為簡單起見，一般將在理解此等方法適用於本文中所述之TL1A結合及/或拮抗劑實施例中之任一者情況下，提及抗體。如本文中所述，結合一般係指連接此等組份。連接(其一般為固定此等至少針對投藥而鄰近締合之組份)可以許多方式達成。舉例而言，當試劑及抗體各擁有能夠與另一者反應之取代基時，試劑與抗體之間可能直接反應。舉例而言，在一者上之親核性基團(諸如胺基或硫氫基)可能夠與在另一者上之含羰基基團(諸如酞或醯鹵基)或與含有良好脫離基(例如鹵基)之烷基反應。

抗體可結合至許多不同載劑。載劑可為活性及/或惰性的。熟知載劑之實例包括聚丙稀、聚苯乙烯、聚乙烯、聚葡萄糖、耐綸、澱粉酶、玻璃、天然及經修飾纖維素、聚丙烯醯胺、瓊脂糖及磁鐵礦。出於本發明之目的，載體之性質可為可溶或不可溶的。熟習此項技術者將知曉用於結合抗體之其他合適載劑或將能夠使用常規實驗確定該等載劑。

本發明之抗體或多肽可連接至諸如螢光分子、放射性分子或此項技術中已知之任何其他標記之標記試劑。標記為此項技術中已知

的，其一般(直接或間接)提供信號。

如實例1中較詳細描述，本申請案揭示可表徵為屬於三種不同抗原決定基「組」中之一者的多個TL1A抗體。亦即，一起分入一個抗原決定基組之抗體彼此競爭結合至TL1A。更具體言之，抗體1D1、其親和力經最佳化之變異體及抗體15A9及15C11，各競爭結合至TL1A，且因此將其在一起分為第一抗原決定基組。抗體7D4及22F9亦彼此競爭結合至TL1A，但與本文中所揭示之其他抗體相比其結合至不同的抗原決定基，且因此將其分為第二抗原決定基組。抗體26B11及9B3不僅彼此競爭結合至TL1A，而且與本文中所揭示之其他抗體相比，結合至不同抗原決定基，且因此將其分為第三抗原決定基組。下文提供各抗原決定基組內之抗體的細節。

本文中所揭示之TL1A抗體之輕鏈可變域(VL)、重鏈可變域(VH)、全長輕鏈(LC)及全長重鏈(HC)的胺基酸序列按序列鑑別編號彙總於表2中。編碼此等抗體之VL、VH、LC及HC的核酸序列按序列鑑別編號彙總於表3中。表2及表3中所提供之此等藉由序列鑑別編號所指定的序列闡述於序列清單表(表40)中。

表2：TL1A抗體之胺基酸序列SEQ ID NO。

區				
抗體	VL	VH	LC	HC
1D1	102	104	106	108
1.27	102	198	106	200
1.28	102	205	106	207
1.29	102	212	106	214
1.30	102	219	106	221
1.31	102	226	106	228
1.32	102	233	106	235
1.33	102	240	106	242
1.34	102	247	106	249
15A9	22	24	26	28
15C11	36	38	40	42
7D4	88	90	92	94
22F9	50	52	54	56
26B11	64	66或68或70	72	74
9B3	1	3或5	7	9或11

表3：TL1A抗體之核酸序列SEQ ID NO。

核酸SEQ ID NO				
抗體	VL	VH	LC	HC
1D1	103	105	107	109
1.27	103	199	107	201
1.28	103	206	107	208
1.29	103	213	107	215
1.30	103	220	107	222
1.31	103	227	107	229
1.32	103	234	107	236
1.33	103	241	107	243
1.34	103	248	107	250
15A9	23	25	27	29
15C11	37	39	41	43
7D4	89	91	93	95
22F9	51	53	55	57
26B11	65	67或69或71	73	75
9B3	2	4或6	8	10或12

表3A：CDR-H1序列之比對

SEQ ID NO:	描述	抗原決定基組	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16	9B3 CDR-VH1	1	G	F	T	F	S	N	Y	A	L	H
19	9B3 CDR-VH2	1	G	F	T	F	S	S	F	A	M	H
79	26B11 CDR-VH1	1	G	F	T	F	S	N	Y	A	L	H
82	26B11 CDR-VH2	1	G	F	T	F	S	S	F	A	M	H
85	26B11 CDR-VH-MDX	1	G	F	T	F	S	N	Y	A	I	H
33	15A9 CDR	2B	G	Y	P	F	T	N	Y	G	I	S
47	15C11 CDR	2B	G	Y	S	F	T	T	Y	G	I	S
61	22F9 CDR	2A	G	Y	T	F	T	S	Y	A	M	H
99	7D4 CDR	2A	G	Y	T	F	T	S	Y	G	I	N
113	1D1 CDR	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
263	1D1 D5 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
266	1D1 D18 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
269	1D1 D21 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
272	1D1 D24 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
275	1D1 D25 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
278	1D1 D28 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
281	1D1 D29 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
284	1D1 D31 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
287	1D1 D37 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
290	1D1 D38 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
293	1D1 D39 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
296	1D1 DH3 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
299	1D1 DH8 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
302	1D1 DH9 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
305	1D1 DH10 VH	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
308	1D1 1.1	2B	G	Y	D	F	T	Y	Y	G	I	S
311	1D1 1.3	2B	G	Y	Q	F	T	Y	Y	G	I	S

314	1D1 1.4	2B	G	Y	S	F	T	H	Y	G	I	S
317	1D1 1.5	2B	G	Y	N	F	R	Y	Y	G	I	S
320	1D1 1.7	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
323	1D1 1.8	2B	G	Y	S	F	R	Y	Y	G	I	S
326	1D1 1.9	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
329	1D1 1.10	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
332	1D1 1.11	2B	G	Y	S	F	R	Y	Y	G	I	S
335	1D1 1.13	2B	G	Y	S	F	T	H	Y	G	I	S
338	1D1 1.15	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
341	1D1 1.16	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
344	1D1 1.17	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
347	1D1 1.18	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
350	1D1 1.19	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
353	1D1 1.20	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
356	1D1 1.21	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
359	1D1 1.22	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
362	1D1 1.23	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
365	1D1 1.24	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
368	1D1 1.25	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
371	1D1 1.26	2B	G	Y	S	F	T	Y	Y	G	I	S
202	1D1 1.27 CDR	2B	G	Y	D	F	T	Y	Y	G	I	S
209	1D1 1.28 CDR	2B	G	Y	D	F	T	Y	Y	G	I	S
216	1D1 1.29 CDR	2B	G	Y	D	F	T	Y	Y	G	I	S
223	1D1 1.30 CDR	2B	G	Y	D	F	T	Y	Y	G	I	S
230	1D1 1.31 CDR	2B	G	Y	D	F	T	Y	Y	G	I	S
237	1D1 1.32 CDR	2B	G	Y	D	F	T	Y	Y	G	I	S
244	1D1 1.33 CDR	2B	G	Y	D	F	T	Y	Y	G	I	S
251	1D1 1.34 CDR	2B	G	Y	D	F	T	Y	Y	G	I	S
抗原決定基組1、2A及2B中之抗體之共同CH1序列 (SEQ ID NO: 374)			G	F	T	F	S	N	Y	A	L	H
				Y	P		T	S	F	G	M	S
					S		R	T			I	N
					D			Y				
					Q			H				
					N							
抗原決定基組2A及2B中之抗體之共同CH1序列 (SEQ ID NO: 375)			G	Y	P	F	T	N	Y	A	I	S
					S		R	T		G	M	H
					T			S				N
					D			Y				
					Q			H				
					N							
抗原決定基組2B中之抗體之共同CH1序列 (SEQ ID NO: 376)			G	Y	P	F	T	N	Y	G	I	S
					S		R	T				
					D			Y				
					Q			H				
					N							

表3B：CDR-H2序列之比對

SEQ ID NO:	抗原決定基組	描述	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
17	1	9B3 CDR-H2-VH1	L	I	S	Y	D	G	S	D	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
20	1	9B3 CDR-H2-VH2	L	I	P	F	D	G	S	S	N	Y	Y	A	D	S	V	K	G
80	1	26B11 CDR-H2-VH1	L	I	S	Y	D	G	S	D	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
83	1	26B11 CDR-H2-VH2	L	I	P	F	D	G	S	S	N	Y	Y	A	D	S	V	K	G
86	1	26B11 CDR-H2-VH-MDX	L	I	P	Y	D	G	S	N	N	Y	Y	A	A	S	V	K	G
62	2A	22F9 CDR-H2	W	I	N	A	G	N	G	N	T	K	Y	S	Q	K	F	Q	G
100	2A	7D4 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	N	S	A	Q	K	L	Q	G
34	2B	15A9 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	Q	K	L	Q	G
48	2B	15C11 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	Q	K	L	Q	G
114	2B	1D1 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	N	Y	A	R	M	L	Q	G
203	2B	1D1 1.27 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
210	2B	1D1 1.28 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	N	K	H	Y	A	R	M	L	Q	G
217	2B	1D1 1.29 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	G	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
224	2B	1D1 1.30 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	V	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
231	2B	1D1 1.31 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
238	2B	1D1 1.32 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	G	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
245	2B	1D1 1.33 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	V	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
252	2B	1D1 1.34 CDR-H2	W	I	S	T	Y	N	G	K	T	H	Y	A	R	M	H	Q	G
114	2B	1D1 Parental VH	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	N	Y	A	R	M	L	Q	G
264	2B	1D1 D5 VH	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	N	Y	A	R	M	L	Q	G
267	2B	1D1 D18 VH	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
270	2B	1D1 D21 VH	W	I	S	T	Y	N	G	K	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
273	2B	1D1 D24 VH	W	I	S	P	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
276	2B	1D1 D25 VH	W	I	S	T	Y	N	G	A	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
279	2B	1D1 D28 VH	W	I	S	T	Y	N	G	K	T	H	Y	A	R	M	H	Q	G
282	2B	1D1 D29 VH	W	I	S	S	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
285	2B	1D1 D31 VH	W	I	S	T	Y	N	G	N	K	H	Y	A	R	M	L	Q	G
288	2B	1D1 D37 VH	W	I	S	T	Y	N	G	G	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
291	2B	1D1 D38 VH	W	I	S	T	Y	N	G	V	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
294	2B	1D1 D39 VH	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	N	Y	A	R	M	L	Q	G
297	2B	1D1 DH3 VH	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	Q	M	L	Q	G
300	2B	1D1 DH8 VH	W	I	S	A	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
303	2B	1D1 DH9 VH	W	I	S	P	Y	N	G	K	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
306	2B	1D1 DH10 VH	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	N	Y	A	R	M	L	Q	G
309	2B	1D1 1.1	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	N	Y	A	R	M	L	Q	G
312	2B	1D1 1.3	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	N	Y	A	R	M	L	Q	G
315	2B	1D1 1.4	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	N	Y	A	R	M	L	Q	G
318	2B	1D1 1.5	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	N	Y	A	R	M	L	Q	G
321	2B	1D1 1.7	W	I	S	T	Y	N	G	K	T	N	Y	A	R	M	L	Q	G
324	2B	1D1 1.8	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
327	2B	1D1 1.9	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
330	2B	1D1 1.10	W	I	S	P	Y	N	G	K	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
333	2B	1D1 1.11	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
336	2B	1D1 1.13	W	I	S	P	Y	N	G	K	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G

339	2B	1D1 1.15	W	I	S	P	Y	N	G	G	T	H	Y	A	Q	M	L	Q	G
342	2B	1D1 1.16	W	I	S	P	Y	N	G	V	T	H	Y	A	Q	M	L	Q	G
345	2B	1D1 1.17	W	I	S	P	Y	N	G	A	T	H	Y	A	Q	M	L	Q	G
348	2B	1D1 1.18	W	I	S	P	Y	N	G	N	K	H	Y	A	Q	M	L	Q	G
351	2B	1D1 1.19	W	I	S	T	Y	N	G	G	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
354	2B	1D1 1.20	W	I	S	P	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
357	2B	1D1 1.21	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	Q	M	L	Q	G
360	2B	1D1 1.22	W	I	S	T	Y	N	G	V	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
363	2B	1D1 1.23	W	I	S	T	Y	N	G	A	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
366	2B	1D1 1.24	W	I	S	T	Y	N	G	N	K	H	Y	A	R	M	L	Q	G
369	2B	1D1 1.25	W	I	S	T	Y	N	G	K	T	H	Y	A	R	M	H	Q	G
372	2B	1D1 1.26	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
203	2B	1D1 1.27	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
210	2B	1D1 1.28	W	I	S	T	Y	N	G	N	K	H	Y	A	R	M	L	Q	G
217	2B	1D1 1.29	W	I	S	T	Y	N	G	G	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
224	2B	1D1 1.30	W	I	S	T	Y	N	G	V	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
231	2B	1D1 1.31	W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
238	2B	1D1 1.32	W	I	S	T	Y	N	G	G	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
245	2B	1D1 1.33	W	I	S	T	Y	N	G	V	T	H	Y	A	R	M	L	Q	G
252	2B	1D1 1.34	W	I	S	T	Y	N	G	K	T	H	Y	A	R	M	H	Q	G
抗原決定基組1、2A及2B中之抗體之共同CH2序列(SEQ ID NO: 377)			L	I	S	Y	D	G	S	D	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
			W		P	F	G	N	G	S	N	K	S	S	A	K	F	Q	
					N	A	Y			N	T	N			Q	M	L		
					T				G		H				R		H		
					P				V										
					S				K										
									A										
抗原決定基組2A及2B中之抗體之共同CH2序列(SEQ ID NO: 378)			W	I	N	A	G	N	G	N	T	K	Y	S	Q	K	F	Q	G
					S	T	Y			G	K	N	S	A	R	M	L		
					P				V		H						H		
					S				K										
									A										
抗原決定基組2B中之抗體之共同CH2序列 (SEQ ID NO: 379)			W	I	S	T	Y	N	G	N	T	H	Y	A	Q	K	L	Q	G
					P				G	K	N				R	M	H		
					S				V										
					A				K										
									A										

表3C：CDR-H3序列之比對

SEQ ID NO:	描述	抗原決定基組	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
18	9B3 CDR-H3-VH1	1	D	R	E	Y	C	T	Y	S	S	C	S	Y	D	A	F	D	I
21	9B3 CDR-H3-VH2	1	D	R	N	Y	Y	G	S	G	S	F	S	F	D	A	F	D	I
81	26B11 CDR-H3-VH1	1	D	R	E	Y	C	T	Y	S	S	C	S	Y	D	A	F	D	I
84	26B11 CDR-H3-VH2	1	D	R	N	Y	Y	G	S	G	S	F	S	F	D	A	F	D	I
87	26B11 CDR-H3-VH-MDX	1	D	R	N	Y	Y	G	S	G	S	F	S	F	D	A	F	D	I
35	15A9 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
49	15C11 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.

63	22F9 CDR-H3	2A	.	.	.	G	Y	S	S	A	W	F	D	A	F	D	I	.	.
101	7D4 CDR-H3	2A	.	.	.	A	H	S	S	S	W	F	D	A	F	D	I	.	.
115	1D1 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
204	1D1 1.27 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
211	1D1 1.28 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
218	1D1 1.29 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
225	1D1 1.30 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
232	1D1 1.31 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
239	1D1 1.32 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
246	1D1 1.33 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
253	1D1 1.34 CDR-H3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
265	1D1 D5 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	F	R	G	G	M	D	G	.	.
268	1D1 D18 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
271	1D1 D21 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
274	1D1 D24 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
277	1D1 D25 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
280	1D1 D28 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
283	1D1 D29 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
286	1D1 D31 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
289	1D1 D37 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
292	1D1 D38 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
295	1D1 D39 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
298	1D1 DH3 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
301	1D1 DH8 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
304	1D1 DH9 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
307	1D1 DH10 VH	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
310	1D1 1.1	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
313	1D1 1.3	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
316	1D1 1.4	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
319	1D1 1.5	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
322	1D1 1.7	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
325	1D1 1.8	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
328	1D1 1.9	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
331	1D1 1.10	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
334	1D1 1.11	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
337	1D1 1.13	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
340	1D1 1.15	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
343	1D1 1.16	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
346	1D1 1.17	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
349	1D1 1.18	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
352	1D1 1.19	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
355	1D1 1.20	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
358	1D1 1.21	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
361	1D1 1.22	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
364	1D1 1.23	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
367	1D1 1.24	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
370	1D1 1.25	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
373	1D1 1.26	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
204	1D1 1.27	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
211	1D1 1.28	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.

218	1D1 1.29	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
225	1D1 1.30	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
232	1D1 1.31	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	V	.	.
239	1D1 1.32	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
246	1D1 1.33	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
253	1D1 1.34	2B	E	N	Y	Y	G	S	G	A	Y	R	G	G	M	D	A	.	.
抗原決定基組1、2A及2B中之抗體之共同CH3序列(SEQ ID NO:380)			.	.	.	Y	C	T	Y	S	S	C	S	Y	D	A	F	.	.
			D	R	E	G	Y	G	S	G	Y	F	G	F	M	D	V	D	I
			E	N	N	A	G	S	G	A	W	R	D	G	F		I		
					Y	H				F			A		A				
																			G
抗原決定基組2A及2B中之抗體之共同CH3序列 (SEQ ID NO: 381)			.	.	.	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V		
			E	N	Y	G	Y		S	A	W	F	D	A	F		I		
					A	H				F						A			
																			G
抗原決定基組2B中之抗體之共同CH3序列 (SEQ ID NO: 382)			E	N	Y	Y	G	S	G	S	Y	R	G	G	M	D	V		
										A	F					A			
																			G

抗體1D1及其變異體

在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含VH，其包含：i) CDR-H1，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:374；ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:377；及CDR-H3，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:380。根據此實施例之抗體或其抗原結合片段亦可包含VL，其包含至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%與包含選自由SEQ ID NO:1、22、36、50、64、88及102組成之群之胺基酸序列之VL序列一致的胺基酸序列。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含VH，其包含：i) CDR-H1，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:375；ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:378；及CDR-H3，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:381。根據此實施例之抗體或其抗原結合片段亦可包含VL，其包含至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%與包含選自由SEQ ID NO:50、64及102組成之群之胺基酸序列之VL序列一致的胺基酸序列。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含VH，其包含：i)

CDR-H1，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:376；ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:379；及CDR-H3，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:382。根據此實施例之抗體或其抗原結合片段亦可包含VL，其包含至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%與SEQ ID NO:102之VL序列一致的胺基酸序列。

在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段包含VH，其包含：i) CDR-H1，其包含胺基酸序列GYX₁FX₂X₃YGIS，其中X₁為S、D、Q、N或P；X₂為T或R；及X₃為Y或H (SEQ ID NO:384)；ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列WISX₄YNGX₅X₆X₇YAX₈MX₉QG，其中X₄為T、P、S或A；X₅為K、A、G、N或V；X₆為T或K；X₇為N或H；X₈為R或Q；及X₉為L或H (SEQ ID NO:385)；及iii) CDR-H3，其包含胺基酸序列ENYYGSGX₉X₁₀RGGMDX₁₁，其中X₉為S或A；X₁₀為Y或F；及X₁₁為V、G或A (SEQ ID NO:382)。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含VL，其包含至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%與SEQ ID NO:102胺基酸序列一致的胺基酸序列。

在另一實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含VH，其包含：i) CDR-H1，其包含胺基酸序列GYX₁FX₂X₃YGIS，其中X₁為S、D、Q、N或P；X₂為T或R；及X₃為Y或H (SEQ ID NO:384)；ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列WISX₄YNGX₅X₆X₇YAX₈MX₉QG，其中X₄為T、P、S或A；X₅為K、A、G、N或V；X₆為T或K；X₇為N或H；X₈為R或Q；及X₉為L或H (SEQ ID NO:385)；iii) CDR-H3，其包含胺基酸序列ENYYGSGX₉X₁₀RGGMDX₁₁，其中X₉為S或A；X₁₀為Y或F；及X₁₁為V、G或A (SEQ ID NO:382)；iv) T或R，其處於如藉由VH之卡貝特編號確定之位置H76；v) D或E，其處於如藉由VH之卡貝特編號確定之位置H81；及VL，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:110之

CDR-L1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:111之CDR-L2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:112之CDR-L3。

在另一實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含VH，其包含：i) CDR-H1，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:202；ii) CDR-H2，其包含選自SEQ ID NO:203、210、217 224、231、238、245或252之胺基酸序列；iii) CDR-H2，其包含選自SEQ ID NO:204、211、218、225、232、239、246或253之胺基酸序列；及VL，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:110之CDR-L1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:111之CDR-L2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:112之CDR-L3。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含以下兩者：

a) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:104；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；或

b) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:198；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；或

c) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:205；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；或

d) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:212；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；或

e) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:219；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；或

f) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:226；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；或

g) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:233；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；或

h) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:240；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；或

i) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:247；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:102；或

j) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:24；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:22；或

k)包含胺基酸序列SEQ ID NO:38之VH及包含胺基酸序列SEQ ID NO:36之VL。

在一個態樣中，抗體包含VL，其包含序列SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:36。在另一態樣中，抗體包含VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO:38。在另一態樣中，抗體包含此等序列之變異體，其中該等變異體可包括保守及非保守取代兩者、缺失及/或添加，且通常包括與本文所揭示之專一性序列中之任一者共用至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少87%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的肽。

舉例而言，在一個態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含如SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:24或SEQ ID NO:38中所闡述之V_H鏈胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，該抗體變異體包含SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:24或SEQ ID NO:38之1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，該變異體與SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:24或SEQ ID NO:38共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

在另一態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含如SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:36中所闡述之V_L鏈胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，該抗體變異體包含SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:36之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，該變異體與SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:36共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含重鏈，其包含VH，該VH包含胺基酸序列SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:24或SEQ ID NO:38，其中抗體進一步包含重鏈恆定域。如本文中他處較全面闡述，抗體重鏈恆定域可選自IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區，但最佳為IgG₁或IgG₂恆定區。

IgG恆定區序列可為已知存在於不同個體中的各種對偶基因或同種異型抗免疫球蛋白中之任一者，諸如Gm(1)、Gm(2)、Gm(3)及Gm(17)。對於Fab片段重鏈基因，VH編碼DNA可操作地連接於僅編碼重鏈CH1恆定區之另一DNA分子。CH1重鏈恆定區可來源於重鏈基因中之任一者。

在一個態樣中，抗體可包含重鏈，其包含VH，該VH選自包含胺基酸序列SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:24或SEQ ID NO:38之VH；且該重鏈進一步包含人類野生型IgG1恆定域，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:256。在另一態樣中，IgG1恆定域包含三倍突變減小或消除Fc效應功能(hIgG1-3m；SEQ ID NO:257)。在一個態樣中，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含重鏈，其包含VH，該VH包含序列SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:24或SEQ ID NO:38；且該重鏈進一步包含人類IgG1-3m恆定域以使得全長重鏈胺基酸序列包含SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:214SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:28或SEQ ID NO:42。

在另一態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含全長重鏈，該重鏈包含如SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:214SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:28或SEQ ID NO:42中所闡述之胺基酸序列或其變異體。在一個態樣

中，該抗體變異體包含SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:28或SEQ ID NO:42之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，該變異體與SEQ ID NO. 108、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:28或SEQ ID NO:42共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含輕鏈，其包含VL，該VL包含胺基酸序列SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:36，其中抗體進一步包含輕鏈恆定域。如本文中他處較全面闡述，抗體輕鏈恆定域可選自C κ 或C λ 恆定區，較佳C κ 恆定區。

在一個態樣中，抗體可包含輕鏈，其包含VL，該VL選自包含胺基酸序列SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:36之VL；且該輕鏈進一步包含人類野生型C λ 恆定域，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:255，以使得全長輕鏈胺基酸序列包含SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:26或SEQ ID NO:40。

在另一態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含全長輕鏈，將輕鏈包含如SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:26或SEQ ID NO:40中所闡述之胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，該抗體變異體包含SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:26或SEQ ID NO:40之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非

保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，該變異體與SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:26或SEQ ID NO:40共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

本發明包含抗體或其抗原結合片段，其包含經載體之聚核苷酸插入物編碼之三個CDR重鏈可變域胺基酸序列，該載體作為1D1 1.31 VH於2013年10月17日寄存於ATCC (ATCC寄存編號PTA-120639)。在一個態樣中，本發明之抗體或其抗原結合片段包含經載體之聚核苷酸插入物編碼之VH域胺基酸序列，該載體作為1D1 1.31VH寄存於ATCC (ATCC寄存編號PTA-120639)。

本發明包含抗體或其抗原結合片段，其包含經載體之聚核苷酸插入物編碼之三個CDR輕鏈可變域胺基酸序列，該載體作為1D1 1.31 VL於2013年10月17日寄存於ATCC (ATCC寄存編號PTA-120640)。在一個態樣中，本發明之抗體或其抗原結合片段包含經載體之聚核苷酸插入物編碼之VL域胺基酸序列，該載體作為1D1 1.31 VL寄存於ATCC (ATCC寄存編號PTA-120640)。

本發明包含抗體或其抗原結合片段，其包含經載體之聚核苷酸插入物編碼之三個CDR輕鏈可變域胺基酸序列，該載體作為1D1 1.31 VL於2013年10月17日寄存於ATCC (ATCC寄存編號PTA-120640)，及藉由載體之聚核苷酸插入物編碼之三個CDR重鏈可變域胺基酸序列，該載體作為1D1 1.31 VH寄存於ATCC (ATCC附件第PTA-120639號)。

本發明包含抗體或其抗原結合片段，其包含經載體之聚核苷酸插入物編碼之輕鏈可變域胺基酸序列，該載體作為1D1 1.31 VL於2013年10月17日寄存於ATCC (ATCC寄存編號PTA-120640)，及經載體之聚核苷酸插入物編碼之重鏈可變域胺基酸序列，將載體作為1D1

1.31 VH寄存於ATCC (ATCC附件第PTA-120639號)。

編碼VL區之分離DNA可藉由將編碼VL之DNA可操作地連接於編碼輕鏈恆定區CL之另一DNA分子來轉變成全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因之序列為此項技術中已知(參見例如，Kabat, E. A. 等人，1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH 出版物第91-3242號)，且包含此等區之DNA片段可藉由標準PCR擴增獲得。輕鏈恆定區可為 κ 或 λ 恆定區。 κ 恆定區可為已知存在於不同個體中的各種對偶基因中之任一者，諸如Inv(1)、Inv(2)及Inv(3)。 λ 恆定區可來源於三種 λ 基因中之任一者。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含展示於圖1中之VL或VH胺基酸序列中之一者之片段。舉例而言，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含至少7、至少8、至少9、至少10、至少12、至少15、至少18、至少20或至少25個連續胺基酸之片段，該等胺基酸來自包含SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:24或SEQ ID NO:38之VH，或來自包含SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:36之VL。此類片段將較佳保持如上文所述之一或多種功能，諸如結合至TL1A之能力。

此等VH或VL序列中之任一者之適合片段或變異體將保持結合至TL1A之能力。其將較佳保持專一性結合至TL1A之能力。其將較佳保持專一性結合至與產生其之抗體相同或類似之TL1A分子抗原決定基或區的能力。其將較佳保持產生其之抗體之一或多種另外功能，諸如抑制TL1A結合至其受體之能力以及其他能力。

適合片段或變異體VL序列將較佳保持胺基酸相對於序列SEQ ID

NO:102處於基於卡貝特編號之位置Tyr32及Trp94。適合片段或變異體VH序列將較佳保持胺基酸相對於序列SEQ ID NO:104處於基於卡貝特編號之位置Gly26、Tyr27、Ser28、Thr30、Tyr31、Trp50、Tyr53、Asn54、Asn56、Asn58、Thr73、Arg76、Tyr97、Gly99、Ser100、Gly100A、Ser100B、Arg100D，或保持胺基酸相對於序列SEQ ID NO:104處於基於卡貝特編號之Gly26、Asp28、Thr30、Tyr31、Trp50、Tyr53、Asn54、Asn56、His58、Thr73、Arg76、Tyr97、Gly99、Ser100、Gly100A、Ser100B、Arg100D位置。如在實例中識別，此等為內埋表面(BSA)為 20 \AA^2 或 20 \AA^2 以上的1D1及1D1 1.31輕鏈及重鏈可變域序列中之殘基，或在抗體結合至TL1A時參與靜電相互作用。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含來自本文中識別之專一性抗體的CDR區，諸如來自SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:36內之CDR區。此類抗體將較佳保持如本文所描述之結合至TL1A之能力。

舉例而言，本發明之抗體CDR序列展示於圖1、表8、表11及序列清單表(表40)中，使用卡貝特定義及AntibodyM定義兩者。

在一個態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含

a) VH，其包含：i) CDR-H1，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:202；ii) CDR-H2，其包含選自SEQ ID NO:203、210、217、224、231、238、245或252之胺基酸序列；iii) CDR-H2，其包含選自SEQ ID NO:204、211、218、225、232、239、246或253之胺基酸序

列；及VL，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:110之CDR-L1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:111之CDR-L2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:112之CDR-L3；

b) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:113、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:114、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:115；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

c) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:202、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:203、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:204；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

d) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:209、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:210、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:211；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

e) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:216、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:217、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:218；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

f) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:223、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:224、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:225；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

g) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:230、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:231、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:232；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、CDR-L2胺基酸序列SEQ

ID NO:111及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

h) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:237、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:238、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:239；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

i) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:244、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:245、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:246；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

j) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:251、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:252、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:253；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；

k) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:33、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:34、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:35；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:30、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:31及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:32；或

l) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:47、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:48、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:49；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:44、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:45及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:46。

在一個態樣中，本發明提供一種抗體變異體，其包含上列CDR之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，變異體與上列CDR序列共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至

少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中抗體或其抗原結合部分專一性結合TL1A。

抗體7D4、22F9及其變異體

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含VH，其包含：i) CDR-H1，其包含胺基酸序列GYTFTSYX₁X₂X₃，其中X₁為G或A；X₂為I或M；及X₃為N或H (SEQ ID NO:386)；ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列WIX₄X₅X₆NGNTX₇X₈X₉QKX₁₀QG，其中X₄為S或N；X₅為T或A；X₆為Y或G；X₇為N或K；X₈為S或Y；及X₉為A或S；X₁₀為L或F (SEQ ID NO:387)；iii) CDR-H3，其包含胺基酸序列X₁₁X₁₂SSX₁₃WFDAFDI，其中X₁₁為A或G；X₁₂為H或Y；及X₁₃為S或A (SEQ ID NO:388)；iv) D或E，其處於如藉由VH卡貝特編號確定之位置H85；

及

VL，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:96之CDR-L1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:97之CDR-L2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:98之CDR-L3。

在另一實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含VH，其包含SEQ ID NO:52或90；及VL，其包含SEQ ID NO:50。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含以下兩者：

a) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:90；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:88；或

b) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:52；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:50。

在一個態樣中，抗體包含VL，其包含序列SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:50。在另一態樣中，抗體包含此等序列之變異體，其中該等變異體可包括保守及非保守取代兩者、缺失及/或添加，且通常包括與本文所揭示之專一性序列中之任一者共用至少60%、至少65%、至少

70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少87%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的肽。

舉例而言，在一個態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含如SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:50中所闡述之V_L鏈胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，該抗體變異體包含SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:50之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，該變異體與SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:50共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

在另一態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含如SEQ ID NO:90或SEQ ID NO:52中所闡述之V_H鏈胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，抗體變異體包含SEQ ID NO:90或SEQ ID NO:52之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，變異體與SEQ ID NO:90或SEQ ID NO:52共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含重鏈，其包含V_H，該V_H包含胺基酸序列SEQ ID NO:90或SEQ ID NO:52，其中抗體進一步包含重鏈恆定域。如本文中他處較全面闡述，抗體重鏈恆定域可選自IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區，但最佳為

IgG₁或IgG₂恆定區。IgG恆定區序列可為已知存在於不同個體中的各種對偶基因或同種異型抗免疫球蛋白中之任一者，諸如Gm(1)、Gm(2)、Gm(3)及Gm(17)。對於Fab片段重鏈基因，VH編碼DNA可操作地連接於僅編碼重鏈CH1恆定區之另一DNA分子。CH1重鏈恆定區可來源於重鏈基因中之任一者。

在一個態樣中，抗體可包含重鏈，其包含VH，該VH選自包含胺基酸序列SEQ ID NO:90或SEQ ID NO:52之VH；且該重鏈進一步包含人類野生型IgG1恆定域，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:256。在另一態樣中，IgG1恆定域包含三倍突變減小或消除Fc效應功能(hIgG1-3m；SEQ ID NO:257)。在一個態樣中，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含重鏈，其包含VH，該VH包含序列SEQ ID NO:90或SEQ ID NO:52；且該重鏈進一步包含人類IgG1-3m恆定域以使得全長重鏈胺基酸序列包含SEQ ID NO.94或SEQ ID NO:56。

在另一態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含全長重鏈，該全長重鏈包含如SEQ ID NO.94或SEQ ID NO:56中所闡述之胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，抗體變異體包含SEQ ID NO.94或SEQ ID NO:56之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，變異體與SEQ ID NO.94或SEQ ID NO:56共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含輕鏈，其包含VL，該VL包含胺基酸序列SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:50，其中抗體進一步包含輕鏈恆定域。如本文中他處較全面闡述，抗體輕鏈恆定域可選自

C κ 或C λ 恆定區，較佳C κ 恆定區。

在一個態樣中，抗體可包含輕鏈，其包含VL，該VL選自包含胺基酸序列SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:50之VL；且該輕鏈進一步包含人類野生型C λ 恆定域，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:255，以使得全長輕鏈胺基酸序列包含SEQ ID NO:92或SEQ ID NO:54。

在另一態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含全長輕鏈，該全長輕鏈包含如SEQ ID NO:92或SEQ ID NO:54中所闡述之胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，抗體變異體包含SEQ ID NO:92或SEQ ID NO:54之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，該變異體與SEQ ID NO:92或SEQ ID NO:54共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含展示於圖1中之VL或VH胺基酸序列中之一者之片段。舉例而言，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含至少7、至少8、至少9、至少10、至少12、至少15、至少18、至少20或至少25個連續胺基酸之片段，該等胺基酸來自包含SEQ ID NO:90或SEQ ID NO:52之VH，或來自包含SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:50之VL。此類片段將較佳保持如上文所述之一或多種功能，諸如結合至TL1A之能力、抑制TL1A結合至其受體DR3之能力、抑制TL1A經由其受體信號傳導之能力以及其他能力。

此等VH或VL序列中之任一者之適合片段或變異體將保持結合至TL1A之能力。其將較佳保持專一性結合至TL1A之能力。其將較佳保持專一性結合至與產生其之抗體相同或類似之TL1A分子抗原決定基

或區的能力。其將較佳保持產生其之抗體之一或多種另外功能，諸如抑制TL1A結合至其受體(例如，DR3)之能力、抑制TL1A藉由其受體信號傳導之能力以及其他能力。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含來自本文中識別之專一性抗體的CDR區，諸如來自SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:90或SEQ ID NO:50內之CDR區。此類抗體將較佳保持如本文所描述之結合至TL1A之能力。

舉例而言，本發明之抗體CDR序列展示於圖1及序列清單表(表40)中，使用卡貝特定義及AntibodyM定義兩者。

在一個態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含：

a) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:99、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:100、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:101；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:96、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:97及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:98；或

b) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:61、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:62、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:63；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:58、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:59及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:60。

在一個態樣中，本發明提供一種抗體變異體，將包含上列CDR之如SEQ ID NO：96-101或SEQ ID NO:58-63之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，變異體與上列CDR序列共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

抗體26B11、9B3及其變異體

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含VH，其包含：i) CDR-H1，其包含胺基酸序列GFTFSX₁X₂AX₃H，其中X₁為N或S；X₂為Y或F；及X₃為L、M或I (SEQ ID NO:389)；ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列LIX₄X₅DGSX₆X₇YYADSVKG，其中X₄為S或P；X₅為Y或F；X₆為D、S或N；X₇為K或N (SEQ ID NO:390)；iii) CDR-H3，其包含胺基酸序列DRX₈YX₉X₁₀X₁₁X₁₂SX₁₃SX₁₄DAFDI，其中X₈為E或N；X₉為C或Y；X₁₀為T或G；X₁₁為Y或S；X₁₂為S或G；X₁₃為C或F；X₁₄為Y或F；iv) A或T，其處於如藉由VH之卡貝特編號確定之位置H85；v) M或L，其處於如藉由VH之卡貝特編號確定之位置108；及VL，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:76之CDR-L1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:77之CDR-L2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:78之CDR-L3；及F或Y，其處於如藉由VL之卡貝特編號確定之位置L83。

在另一實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含VH，其包含SEQ ID NO:66、68或70；及VL，其包含SEQ ID NO:1或64。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含以下兩者：

a) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:66；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:64；或

b) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:68及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:64，或

c) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:70及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:64，或

d) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:3；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:1；或

e) VH，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:5；及VL，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:1。

在一個態樣中，抗體包含VL，其包含序列SEQ ID NO:64或SEQ ID NO:1。在另一態樣中，抗體包含此等序列之變異體，其中該等變異體可包括保守及非保守取代兩者、缺失及/或添加，且通常包括與本文所揭示之專一性序列中之任一者共用至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少87%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性的肽。

舉例而言，在一個態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含如SEQ ID NO:64或SEQ ID NO:1中所闡述之VL鏈胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，該抗體變異體包含SEQ ID NO:64或SEQ ID NO:1之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，該變異體與SEQ ID NO:64或SEQ ID NO:1共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

在另一態樣中，本發明提供分離抗體或其抗原結合部分，其包含如SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5中所闡述之VH鏈胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，該抗體變異體包含SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，極/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或删除。在另一態樣中，該變異體與SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少

99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含重鏈，其包含VH，該VH包含胺基酸序列SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5，其中抗體進一步包含重鏈恆定域。如本文中他處較全面闡述，抗體重鏈恆定域可選自IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區，但最佳為IgG₁或IgG₂恆定區。IgG恆定區序列可為已知存在於不同個體中的各種對偶基因或同種異型抗免疫球蛋白中之任一者，諸如Gm(1)、Gm(2)、Gm(3)及Gm(17)。對於Fab片段重鏈基因，VH編碼DNA可操作地連接於僅編碼重鏈CH1恆定區之另一DNA分子。CH1重鏈恆定區可來源於重鏈基因中之任一者。

在一個態樣中，抗體可包含重鏈，其包含VH，該VH選自包含胺基酸序列SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5之VH，且該重鏈進一步包含人類野生型IgG1恆定域，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:256。在另一態樣中，IgG1恆定域包含三倍突變減小或消除Fc效應功能(hIgG1-3m；SEQ ID NO:257)。在一個態樣中，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含重鏈，其包含VH，該VH包含序列SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5，且該重鏈進一步包含人類IgG1-3m恆定域以使得全長重鏈胺基酸序列包含SEQ ID NO.74、SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:11。

在另一態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含全長重鏈，該全長重鏈包含如SEQ ID NO .74、SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:11中所闡述之胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，該抗體變異體包含SEQ ID NO.74、SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:11之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守

取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或刪除。在另一態樣中，該變異體與SEQ ID NO. 74、SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:11共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含輕鏈，其包含VL，該VL包含胺基酸序列SEQ ID NO:64或SEQ ID NO:1，其中抗體進一步包含輕鏈恆定域。如本文中他處較全面闡述，抗體輕鏈恆定域可選自C κ 或C λ 恆定區，較佳C κ 恆定區。

在一個態樣中，抗體可包含輕鏈，其包含VL，該VL選自包含胺基酸序列SEQ ID NO:64或SEQ ID NO:1；且該輕鏈進一步包含人類野生型C λ 恆定域，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:255，以使得全長輕鏈胺基酸序列包含SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:7。

在另一態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含全長輕鏈，該全長輕鏈包含如SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:7中所闡述之胺基酸序列或其變異體。在一個態樣中，該抗體變異體包含SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:7之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，該變異體與SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:7共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含展示於圖1中之VL或VH胺基酸序列中之一者之片段。舉例而言，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含至少7、至少8、至少9、至少10、至少12、至少15、至少

18、至少20或至少25個連續胺基酸之片段，該等胺基酸來自包含SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5之VH，或來自包含SEQ ID NO:72或SEQ ID NO:7之VL。此類片段將較佳保持如上文所述之一或多種功能，諸如結合至TL1A之能力。

此等VH或VL序列中之任一者之適合片段或變異體將保持結合至TL1A之能力。其將較佳保持專一性結合至TL1A之能力。其將較佳保持專一性結合至與產生其之抗體相同或類似之TL1A分子抗原決定基或區的能力。其將較佳保持產生其之抗體之一或多種另外功能，諸如抑制TL1A結合至其受體之能力以及其他能力。

本發明之抗體或其抗原結合片段可包含來自本文中識別之專一性抗體的CDR區，諸如來自SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:64或SEQ ID NO:1內CDR區。此類抗體將較佳保持如本文所描述之結合至TL1A之能力。

舉例而言，本發明之抗體CDR序列展示於圖1及序列清單表(表40)中，使用卡貝特定義及AntibodyM定義兩者。

在一個態樣中，本發明提供一種分離抗體或其抗原結合部分，其包含：

a) CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:79、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:80及CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:81；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:76、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:77及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:78；

b) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:82、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:83及CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:84；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:76、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID

NO:77及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:78；或

c) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:85、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:86及CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:87；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:76、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:77及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:78；或

d) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:16、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:17、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:18；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:13、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:14及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:15；或

e) VH，其包含CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:19、CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:20、CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:21；及VL，其包含CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:13、CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:14及CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:15。

在一個態樣中，本發明提供一種抗體變異體，其包含上列CDR之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守或非保守取代，及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，變異體與上列CDR序列共用至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中抗體或抗原結合部分專一性結合TL1A。

聚核苷酸、載體及宿主細胞

本發明亦提供編碼抗體中之任一者之聚核苷酸，包括本文中所描述之抗體片段及經修飾抗體，諸如具有受損效應功能之抗體。在另一態樣中，本發明提供一種製造本文中所描述之聚核苷酸中之任一者的方法。聚核苷酸可藉由此項技術中已知之程序製造及表現。因此，本發明提供聚核苷酸或包括醫藥組合物、包含聚核苷酸之組合物，其

編碼以下TL1A抗體及其抗原結合片段中之任一者：1D1 VL (SEQ ID NO:102)、1D1 VH (SEQ ID NO:104)、1D1 LC (SEQ ID NO: 106)、1D1-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:108)、1D1 1.27 VH (SEQ ID NO: 198)、1D1 1.27-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:200)、1D1 1.28 VH (SEQ ID NO: 205)、1D1 1.28-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:207)、1D1 1.29 VH (SEQ ID NO: 212)、1D1 1.29-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:214)、1D1 1.30 VH (SEQ ID NO: 219)、1D1 1.30-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:221)、1D1 1.31 VH (SEQ ID NO: 226)、1D1 1.31-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:228)、1D1 1.32 VH (SEQ ID NO: 233)、1D1 1.32-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:235)、1D1 1.33 VH (SEQ ID NO: 240)、1D1 1.33-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:242)、1D1 1.34 VH (SEQ ID NO: 247)、1D1 1.34-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:249)、15A9 VL (SEQ ID NO:22)、15A9 VH (SEQ ID NO:24)、15A9 LC (SEQ ID NO: 26)、1D1-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:28)、15C11 VL (SEQ ID NO:36)、15C11 VH (SEQ ID NO:38)、15C11 LC (SEQ ID NO: 40)、15C11-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:42)、7D4 VL (SEQ ID NO:88)、7D4 VH (SEQ ID NO:90)、7D4 LC (SEQ ID NO:92)、7D4-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:94)、22F9 VL (SEQ ID NO:50)、22F9 VH (SEQ ID NO:52)、22F9 LC (SEQ ID NO:54)、22F9-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:56)、26B11 VL (SEQ ID NO:64)、26B11 VH1 (SEQ ID NO:66)、26B11 VH2 (SEQ ID NO:68)、26B11 VH-MDX (SEQ ID NO:70)、26B11 LC (SEQ ID NO:72)、26B11-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:74)、9B3 VL (SEQ ID NO:1)、9B3 VH1 (SEQ ID NO:3)、9B3 VH2 (SEQ ID NO:5)、9B3 LC (SEQ ID NO:7)、9B3-hIgG1-3m-HC1 (SEQ ID NO:9)、9B3-hIgG1-3m-HC2 (SEQ ID NO:11)，或其具有結合TL1A能力之任何片段或部分。

本發明提供聚核苷酸或包含聚核苷酸之組合物，其編碼本發明

之以下 TL1A 抗體及其抗原結合片段，包括：1D1 VL (SEQ ID NO:102)、1D1 VH (SEQ ID NO:104)、1D1 LC (SEQ ID NO: 106)、1D1-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:108)、1D1 1.27 VH (SEQ ID NO: 198)、1D1 1.27-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:200)、1D1 1.28 VH (SEQ ID NO: 205)、1D1 1.28-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:207)、1D1 1.29 VH (SEQ ID NO: 212)、1D1 1.29-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:214)、1D1 1.30 VH (SEQ ID NO: 219)、1D1 1.30-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:221)、1D1 1.31 VH (SEQ ID NO: 226)、1D1 1.31-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:228)、1D1 1.32 VH (SEQ ID NO: 233)、1D1 1.32-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:235)、1D1 1.33 VH (SEQ ID NO: 240)、1D1 1.33-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:242)、1D1 1.34 VH (SEQ ID NO: 247)、1D1 1.34-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:249)、15A9 VL (SEQ ID NO:22)、15A9 VH (SEQ ID NO:24)、15A9 LC (SEQ ID NO: 26)、1D1-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:28)、15C11 VL (SEQ ID NO:36)、15C11 VH (SEQ ID NO:38)、15C11 LC (SEQ ID NO: 40)、15C11-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:42)、7D4 VL (SEQ ID NO:88)、7D4 VH (SEQ ID NO:90)、7D4 LC (SEQ ID NO:92)、7D4-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:94)、22F9 VL (SEQ ID NO:50)、22F9 VH (SEQ ID NO:52)、22F9 LC (SEQ ID NO:54)、22F9-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:56)、26B11 VL (SEQ ID NO:64)、26B11 VH1 (SEQ ID NO:66)、26B11 VH2 (SEQ ID NO:68)、26B11 VH-MDX (SEQ ID NO:70)、26B11 LC (SEQ ID NO:72)、26B11-hIgG1-3m-HC (SEQ ID NO:74)、9B3 VL (SEQ ID NO:1)、9B3 VH1 (SEQ ID NO:3)；9B3 VH2 (SEQ ID NO:5)、9B3 LC (SEQ ID NO:7)、9B3-hIgG1-3m-HC1 (SEQ ID NO:9)、9B3-hIgG1-3m-HC2 (SEQ ID NO:11)，或其具有結合 TL1A 能力之任何片段或部分，其中聚核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO:103 (編碼 1D1 VL)、SEQ ID

NO:105 (編碼1D1 VH)、SEQ ID NO:107 (編碼1D1 LC)、SEQ ID NO:109 (編碼1D1-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:199 (編碼1D1 1.27 VH)、SEQ ID NO:201 (編碼1D1 1.27-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:206 (編碼1D1 1.28 VH)、SEQ ID NO: 208 (編碼1D1 1.28-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:213 (編碼1D1 1.29 VH)、SEQ ID NO: 215 (編碼1D1 1.29-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:220 (編碼1D1 1.30 VH)、SEQ ID NO:222 (編碼1D1 1.30-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:227 (編碼1D1 1.31 VH)、SEQ ID NO: 229 (編碼1D1 1.31-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:234 (編碼1D1 1.32 VH)、SEQ ID NO: 236 (endoding 1D1 1.32-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:241 (編碼1D1 1.33 VH)、SEQ ID NO:243 (編碼1D1 1.33-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:248 (編碼1D1 1.34 VH)、SEQ ID NO: 250 (編碼1D1 1.34-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:23 (編碼15A9 VL)、SEQ ID NO:25 (編碼15A9 VH)、SEQ ID NO:27 (編碼15A9 LC)、SEQ ID NO: 29 (編碼1D1-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:37 (編碼15C11 VL)、SEQ ID NO:39 (編碼15C11 VH)、SEQ ID NO:41 (endoding 15C11 LC)、SEQ ID NO: 43 (編碼15C11-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:89 (編碼7D4 VL)、SEQ ID NO:91 (編碼7D4 VH)、SEQ ID NO:93 (編碼7D4 LC)、SEQ ID NO:95 (編碼7D4-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:51 (編碼22F9 VL)、SEQ ID NO:53 (編碼22F9 VH)、SEQ ID NO:55 (編碼22F9 LC)、SEQ ID NO:57 (編碼22F9-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:65 (編碼26B11 VL)、SEQ ID NO:67 (編碼26B11 VH1)、SEQ ID NO:69 (編碼26B11 VH2)、SEQ ID NO:71 (編碼26B11 VH-MDX)、SEQ ID NO:73 (編碼26B11 LC)、SEQ ID NO:75 (編碼26B11-hIgG1-3m-HC)、SEQ ID NO:2 (編碼9B3 VL)、SEQ ID NO:4 (編碼9B3 VH1)、SEQ ID NO:6 (編碼9B3 VH2)、SEQ ID NO:8 (編碼9B3 LC)、SEQ ID NO:10 (編碼9B3-hIgG1-3m-HC1)、SEQ ID

NO:12 (編碼9B3-hIgG1-3m-HC2)，或其具有結合TL1A能力之任何片段或部分。

在一個實施例中，VH及VL域或其抗原結合片段或全長HC或LC經獨立聚核苷酸編碼。或者，VH及VL兩者或其抗原結合片段或HC及LC經單個聚核苷酸編碼。

在另一態樣中，本發明提供編碼TL1A抗體之聚核苷酸及其變異體，其中該等變異體聚核苷酸與本文所揭示之專一性核酸中之任一者共用至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少87%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性。

本發明亦包含與任何該等序列互補之聚核苷酸。聚核苷酸可為單鏈(編碼或非編碼)或雙鏈，且可為DNA (基因組、cDNA、或合成)或RNA分子。RNA分子包括HnRNA分子，其含有內含子且以一對一方式對應於DNA分子；及mRNA分子，其不含內含子。另外編碼或非編碼序列可能(但不必須)存在於本發明之聚核苷酸內，且聚核苷酸可能(但無需)連接於其他分子及/或支撐物質。

聚核苷酸可包含天然序列(亦即，編碼抗體或其片段之內源序列)或可包含此類序列之變異體。聚核苷酸變異體含有一或多個取代、添加、缺失及/或插入以使得經編碼之多肽之免疫反應性相對於天然免疫反應性分子不降低。對於經編碼之多肽之免疫反應性的效應可一般如本文所描述評定。變異體較佳顯示與編碼天然抗體或其片段之聚核苷酸序列至少約70%一致性，更佳至少約80%一致性，然而更佳至少約90%一致性，且最佳至少約95%一致性。

在如下文所描述之最大對應比對時，若兩個序列中之核苷酸或胺基酸序列相同，則兩個聚核苷酸或多肽序列稱為「一致」。兩個序列之間的比較通常藉由在比較窗口比較序列以鑑別且比較局部區之序

列相似性來進行。如本文中所使用之「*比較窗口*」係指至少約20鄰近位置，通常30至約75，或40至約50之區段，其中兩個序列經最佳比對之後，序列可與鄰接位置之相同數目的參考序列相比較。

用於比較之最佳序列比對可使用預設參數，使用生物資訊軟體之Lasergene[®]套件中之MegAlign[®]程序(DNASTAR[®], Inc., Madison, WI)來執行。此程序體現以下參考文獻中描述之若干比對方案：Dayhoff, M.O., 1978, A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (編) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC 第5卷, 增刊3, 第345-358頁；Hein J., 1990, Unified Approach to Alignment and Phylogenesis 第 626-645 頁 Methods in Enzymology 第183卷, Academic出版社, Inc., San Diego, CA；Higgins, D.G.及Sharp, P.M., 1989, CABIOS 5:151-153；Myers, E.W.及Muller W., 1988, CABIOS 4:11-17；Robinson, E.D., 1971, Comb. Theor. 11:105；Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425；Sneath, P.H.A.及Sokal, R.R., 1973, Numerical Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman 出版社, San Francisco, CA；Wilbur, W.J.及Lipman, D.J., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730。

較佳地，「*序列一致性百分比*」藉由在至少20位置之比較窗口比較兩個最佳比對序列確定，其中比較窗口中之聚核苷酸或多肽序列部分相比於用於兩個序列之最佳比對的參考序列(其不包含添加或缺失)可包含20%或20%以下，通常5%至15%，或10%至12%之添加或缺失(亦即，間隙)。百分比藉由以下計算：確定一致核酸鹼基或胺基酸殘基出現在兩個序列中而產生匹配位置數目之位置數目，匹配位置數目除以參考序列中之位置總數(亦即，窗口尺寸)且結果乘以100而產生

序列一致性百分比。

變異體亦可或者實質上與天然基因或其部分或互補序列同源。該等聚核苷酸變異體在適度嚴格條件下能夠與編碼天然抗體(或互補序列)之天然產生DNA序列雜交。

適合的「適度嚴格條件」包括在5 X SSC、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)溶液中預洗滌；在50°C至65°C，5 X SSC下雜交隔夜；之後在65°C下用含0.1% SDS之2X、0.5X及0.2X SSC中之每一者洗滌兩次歷時20分鐘。

如本文中所使用，「高度嚴格條件」或「較高嚴格度條件」如下：(1)使用低離子強度及高溫用於洗滌，例如在50°C下0.015 M氯化鈉/0.0015 M檸檬酸鈉/0.1%十二烷基硫酸鈉；(2)在雜交期間使用變性劑，諸如甲醯胺，例如在42°C下具有0.1%牛血清白蛋白之50% (v/v) 甲醯胺/0.1%菲科爾(Ficoll)/0.1%聚乙烯吡咯啶酮/具有750 mM氯化鈉、75 mM檸檬酸鈉的50 mM磷酸鈉緩衝液(pH 6.5)；或(3)在42°C下使用50%甲醯胺、5 x SSC (0.75 M NaCl, 0.075 M檸檬酸鈉)、50 mM磷酸鈉(pH 6.8)、0.1%焦磷酸鈉、5 x Denhardt氏溶液、音波處理鮭魚精子DNA (50 µg/ml)、0.1% SDS及10%硫酸葡聚糖，其中在42°C下在0.2 x SSC (氯化鈉/檸檬酸鈉)中及在55°C下在50%甲醯胺中洗滌，之後在55°C下用由含EDTA之0.1 x SSC組成的較高嚴格度洗液洗滌。熟習此項技術者將識別如何視需要調整溫度、離子強度等以適應諸如探針長度及其類似物之因素。

一般技術者將瞭解，由於基因密碼之簡併，存在許多編碼如本文所描述之多肽之核苷酸序列。一些此等聚核苷酸與任何天然基因之核苷酸序列攜帶最小同源性。儘管如此，本發明尤其預期因密碼子使用差異而改變之聚核苷酸。此外，包含本文所提供之聚核苷酸序列之基因的對偶基因在本發明範圍內。對偶基因為由於核苷酸之一或多個

突變(諸如缺失、添加及/或取代)而變化的內源基因。所得mRNA及蛋白質可(但無需)具有變化的結構或功能。對偶基因可使用標準技術(諸如雜交、擴增及/或資料庫序列比較)來識別。

本發明之聚核苷酸可使用化學合成、重組方法或PCR獲得。化學聚核苷酸合成方法為此項技術中所熟知且無需詳細描述於本文中。熟習此項技術者可使用本文所提供之序列及商用DNA合成器以產生所需DNA序列。

為使用重組方法製備聚核苷酸，可將包含所需序列之聚核苷酸插入適合載體中，且又可將載體引入適合宿主細胞中以用於複製及擴增，如本文中進一步論述。聚核苷酸可藉由此項技術中已知任何方法插入宿主細胞中。細胞藉由經由直接吸收、內飲作用、轉染、F-配對或電穿孔引入外源聚核苷酸來轉型。一旦引入，外源聚核苷酸可作為非整合載體(諸如質體)維持在細胞內或整合入宿主細胞基因組。如此擴增之聚核苷酸可藉由此項技術內熟知之方法自宿主細胞分離。參見例如，Sambrook等人，1989。

或者，PCR允許DNA序列之複製。PCR技術為此項技術中所熟知且描述於美國專利第4,683,195、4,800,159、4,754,065及4,683,202號以及PCR: The Polymerase Chain Reaction, Mullis等人編，Birkauser出版社，Boston, 1994。

RNA可藉由使用適當載體中之經分離DNA且將其插入適合宿主細胞內獲得。當細胞複製且DNA轉錄至RNA時，隨後可使用熟習此項技術者熟知方法分離RNA，例如，如Sambrook等人，1989前述所闡述。

適合選殖載體可根據標準技術構築，或可選自大量此項技術中可獲得的選殖載體。雖然所選之選殖載體可根據意欲使用之宿主細胞改變，但適用選殖載體將一般具有自我複製能力，可具有特定限制核

酸內切酶之單一標靶，且/或可攜帶可用於選擇含有載體之純系之標記的基因。適合實例包括質體及細菌病毒，例如，pUC18、pUC19、Bluescript (例如，pBS SK+)及其衍生物、mp18、mp19、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌體DNA及諸如pSA3及pAT28之穿梭載體。此等及許多其他選殖載體可購自諸如BioRad、Stratagene及Invitrogen之商業供應商。

進一步提供表現載體。表現載體一般為含有根據本發明之聚核苷酸之可複製聚核苷酸構築體。暗示表現載體作為游離基因體或作為染色體DNA之整體部分在宿主細胞中必須為可複製的。適合表現載體包括(但不限於)質體、病毒載體(包括腺病毒、腺相關病毒、反轉錄病毒)、黏質體及PCT公開案第WO 87/04462號中揭示之表現載體。載體組分可一般包括(但不限於)以下一或多者：信號序列；複製起點；一或多種標記基因；適合轉錄控制元件(諸如啟動子、強化子及終止子)。對於表現(亦即，轉譯)，亦通常需要一或多種轉譯控制元件，諸如核糖體結合位點、轉譯起始位點及終止密碼子。

含有所關注聚核苷酸及/或聚核苷酸自身之載體可藉由多種適當方法中之任一者引入宿主細胞中，包括使用氯化鈣、氯化銣、磷酸鈣、DEAE聚葡萄糖或其他物質電穿孔轉染；微彈轟擊；脂質體轉染；及感染(例如，其中載體為諸如牛痘病毒之感染物)。引入載體或聚核苷酸之選擇將常常視宿主細胞之特徵而定。

本發明亦提供包含本文中所描述之聚核苷酸中之任一者的宿主細胞。能夠過表現異源DNA之任何宿主細胞可用於分離編碼所關注抗體、多肽或蛋白質之基因目的。哺乳動物宿主細胞之非限制性實例包括(但不限於)COS、HeLa及CHO細胞。亦參見PCT公開案第WO 87/04462號。適合非哺乳動物宿主細胞包括原核生物(諸如大腸桿菌(*E. coli*)或枯草芽胞細菌(*B. subtilis*)及酵母(諸如啤酒酵母(*S.*

cerevisae)、裂殖酵母(*S. pombe*)或乳酸克魯維酵母(*K. lactis*)。較佳地，宿主細胞以比所關注對應內源抗體或蛋白質(若存在)高約5倍，更佳10倍，甚至更佳20倍之含量表現宿主細胞中之cDNA。篩選用於專一性結合至TL1A之宿主細胞由免疫分析或FACS實現。可識別所關注抗體或蛋白質之細胞過表現。

表現載體可用於直接表現TL1A抗體。熟習此項技術者熟悉表現載體之投與以在活體內獲得外源蛋白質之表現。參見例如，美國專利第6,436,908；6,413,942；及6,376,471號。表現載體之投與包括局部或全身投與，包括注射、經口投與、粒子槍或導管投與及表面投與。在另一實施例中，將表現載體直接投予至交感神經幹或神經節，或冠狀動脈、心房、心室或心包。

亦可使用含有表現載體或亞基因組聚核苷酸之治療組合物之靶向傳遞。受體介導DNA傳遞技術描述於例如Findeis等人，Trends Biotechnol., 1993, 11:202；Chiou等人，Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer, J.A. Wolff, ed., 1994；Wu等人，J. Biol. Chem., 1988, 263:621；Wu等人，J. Biol. Chem., 1994, 269:542；Zenke等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87:3655；Wu等人，J. Biol. Chem., 1991, 266:338。對於基因療法方案中之局部投與，在約100 ng至約200 mg DNA範圍內投與含有聚核苷酸之治療組合物。在基因療法方案期間亦可使用約500 ng至約50 mg，約1 µg至約2 mg，約5 µg至約500 µg及約20 µg至約100 µg DNA之濃度範圍。治療聚核苷酸及多肽可使用基因傳遞媒劑傳遞。基因傳遞媒劑可為病毒或非病毒起點(一般參見Jolly, Cancer Gene Therapy, 1994, 1:51；Kimura, Human Gene Therapy, 1994, 5:845；Connelly, Human Gene Therapy, 1995, 1:185；及Kaplitt, Nature Genetics, 1994, 6:148)。可使用內源哺乳動物或異源啟動子誘發該等編碼序列之表現。編碼序列之

表現可為組成性的或可經調節。

用於傳遞所需聚核苷酸且在所需細胞中表現之基於病毒之載體為此項技術中所熟知。例示性基於病毒之媒劑包括(但不限於)重組反轉錄病毒(參見例如，PCT公開案第WO 90/07936；WO 94/03622；WO 93/25698；WO 93/25234；WO 93/11230；WO 93/10218；WO 91/02805號；US專利第5,219,740及4,777,127號；GB專利第2,200,651號；及EP專利第0 345 242號)、基於 α 病毒之載體(例如，辛德比病毒載體(Sindbis virus vector)、勝利基森林病毒(Semliki forest virus)(ATCC VR-67；ATCC VR-1247)、羅斯河病毒(Ross River virus)(ATCC VR-373；ATCC VR-1246)及委內瑞拉馬腦炎病毒(Venezuelan equine encephalitis virus)(ATCC VR-923；ATCC VR-1250；ATCC VR 1249；ATCC VR-532))及腺相關病毒(AAV)載體(參見例如，PCT公開案第WO 94/12649；WO 93/03769；WO 93/19191；WO 94/28938；WO 95/11984及WO 95/00655號)。亦可使用如描述於Curiel, Hum. Gene Ther., 1992, 3:147中之連接於殺死腺病毒之DNA的投與。

亦可使用非病毒傳遞媒劑及方法，包括(但不限於)僅連接或未連接於殺死腺病毒之聚陽離子冷凝DNA(參見例如，Curiel, Hum. Gene Ther., 1992, 3:147)；配體連接DNA(參見例如，Wu, J. Biol. Chem., 1989, 264:16985)；真核細胞傳遞媒劑細胞(參見例如，美國專利第5,814,482號；PCT公開案第WO 95/07994；WO 96/17072；WO 95/30763；及WO 97/42338號)及核電荷中和或與細胞膜融合。亦可使用裸DNA。例示性裸DNA引入方法描述於PCT公開案第WO 90/11092號及美國專利第5,580,859號。可充當基因傳遞媒劑之脂質體描述於美國專利第5,422,120號；PCT公開案第WO 95/13796；WO 94/23697；WO 91/14445號；及EP 0524968。另外方法描述於Philip, Mol. Cell Biol., 1994, 14:2411及Woffendin, Proc. Natl. Acad. Sci., 1994, 91:1581

中。

抗體結合

本文中所描述之抗體或其抗原結合片段選擇性結合類腫瘤壞死因子之配體1A (TL1A)。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段結合人類類腫瘤壞死因子之配體1A (hTL1A)。

在某些情況下，尤其當研發療法時，抗體與來自可用作具有安全性及/或功效之代替模型之其他物質的TL1A發生交叉反應為有利。舉例而言，在一些情況下，療法之毒性及/或功效可在特定疾病之代替動物模型中量測。同樣，在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段結合人類類腫瘤壞死因子之配體1A (hTL1A)，以及來自至少一種選自由小鼠、大鼠、狗及食蟹猴組成之群之其他哺乳動物的類腫瘤壞死因子之配體1A。在一特定實施例中，用於來自至少一種選自由小鼠、大鼠、狗及食蟹猴組成之群的其他哺乳動物之類腫瘤壞死因子配體1A之抗體的KD高於用於hTL1A之抗體的KD至多30倍，例如，至多20倍，至多15倍，或至多10倍。在另一實施例中，抗體或其抗原結合片段對於鼠類TL1A之親和力為如藉由SPR量測之10 nM或10 nM以下，例如3 nM或3 nM以下，1 nM或1 nM以下，300 pM或300 pM以下，或100 pM或100 pM以下。

在另一實施例中，抗體或其抗原結合片段對於人類TNF α 之親和力為如藉由SPR量測之1 μ M或1 μ M以上，例如3 μ M或3 μ M以上，10 μ M或10 μ M以上，30 μ M或30 μ M以上，100 μ M或100 μ M以上。

在另一實施例中，抗體或其抗原結合片段對於鼠類TL1A之親和力為如藉由SPR量測之10 nM或10 nM以下，例如3 nM或3 nM以下，1 nM或1 nM以下，300 pM或300 pM以下，或100 pM或100 pM以下。在一特定實施例中，抗體或其抗原結合片段對於人類TL1A之親和力為100 pM或100 pM以下，對於鼠類TL1A之親和力為300 pM或300 pM以

下(如藉由SPR量測)，且對於人類TNF α 之親和力為1 μ M或1 μ M以上。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段對於人類TL1A之親和力為如藉由表面電漿子共振(SPR)量測之4 nM或4 nM以下，例如1 nM或1 nM以下，500 pM或500 pM以下，250 pM或250 pM以下，100 pM或100 pM以下，50 pM或50 pM以下，25 pM或25 pM以下，10 pM或10 pM以下，5 pM或5 pM以下。

在另一實施例中，抗體或其抗原結合片段對於人類TNF α 之親和力為如藉由SPR量測之1 μ M或1 μ M以上，例如3 μ M或3 μ M以上，10 μ M或10 μ M以上，30 μ M或30 μ M以上，100 μ M或100 μ M以上。

在另一實施例中，抗體或其抗原結合片段與選自由1D1 1.31、26B11、9B3、7D4、22F9、15A9及15C11組成之群的抗體競爭，如本文以下所定義。

在一特定實施例中，抗體或其抗原結合片段對於人類TL1A之親和力為100 pM或100 pM以下，對於鼠類TL1A之親和力為300 pM或300 pM以下(如藉由SPR量測)，且對於人類TNF α 之親和力為1 μ M或1 μ M以上。

在某些情況下，抗體或其抗原結合片段結合至TL1A或任何其他蛋白質可使用表面電漿子共振(SPR)來量測。在某些實施例中，親和力為如藉由SPR量測之KD值。在其他情況下，SPR使用所捕捉之抗體及溶液相標靶。在一些實施例中，使用抗同型抗體或其抗原結合部分將所捕捉之抗體固定至感測器晶片。舉例而言，抗同型抗體或其抗原結合部分可以約4,000與約13,000個反應單位之間的密度固定至感測器晶片。SPR量測亦可例如實質上根據實例8中闡明之方案執行來進行。在一些情況下，SPR使用所捕捉之標靶及溶液相抗體。在一些實施例中，使用Biacore T100或T200儀器執行SPR量測。

在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段對於人類TL1A之親和力藉由基於溶液之動力排除分析(KinExA)量測。舉例而言，在一些情況下，親和力為如藉由基於溶液之動力排除分析(KinExA)量測之KD值。在其他情況下，KinExA使用固相上之所捕捉之標靶及溶液相抗體。在其他情況下，在溶液中預培育抗體及標靶足夠長以達到平衡。在一個實施例中，在抗體及標靶達到平衡之後量測未結合抗體之含量。在一特定實施例中，使用KinExA 3200儀器(Sapidyne)執行KinExA量測。

治療方法

治療方法涉及向需要治療之個體投與治療有效量或有效量之本發明TL1A抗體或抗原結合部分，且為本發明所預期。如本文中所使用，「治療有效」或「有效」量係指具有足夠數量使疾病症狀之嚴重程度減小，無疾病症狀週期之頻率及持續時間增加，或預防因疾病病痛所致之損傷或失能之抗體或其部分的量，如單劑量或根據多種給藥方案，單獨或與其他試劑組合。一般技術者將能夠基於諸如個體尺寸、個體症狀之嚴重程度及所選特定組合物或投與途徑之因素來確定該等量。個體可為人類或非人類動物(例如，兔、大鼠、小鼠、猴或其他低等靈長類動物)。

本發明之抗體或抗原結合部分可與已知藥劑共同投與，且在一些情況下抗體自身可經修飾。舉例而言，抗體可與免疫毒素或放射性同位素結合以潛在地進一步增加功效。關於與另外治療劑共同投與，該等試劑可包括細胞毒性劑、放射毒性劑或免疫抑制劑。抗體可連接於試劑(以免疫複合物形式)或可與試劑分開投與。在後一情況(單獨投與)下，抗體可在試劑之前，之後或同時投與，或可與其他已知療法(例如抗癌療法，例如輻射)共同投與。本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段與治療劑之共同投與提供兩種試劑，其經由不同機制操作可向

人類疾病提供療法及可能的協同效應。

本文所揭示之抗體及抗原結合部分在TL1A不當表現之多種情況下可用作治療或診斷工具，或見於例如如在Hsu及Viney前述中所綜述。倘若TL1A參與發炎路徑及大量疾病、病症及病狀，則許多該等疾病、病症或病狀尤其適用於用本發明之抗體或抗原結合部分治療。因此，本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段可用於治療或預防TL1A介導病症。另外，本發明提供使用本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段製造用於治療或預防TL1A介導病症之藥劑。在另一實施例中，本申請案揭示用於治療TL1A介導病症之TL1A抗體或其抗原結合片段。在另一實施例中。本申請案揭示用於治療或預防TL1A介導疾病之包含本發明TL1A抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物。此等TL1A介導疾病、病症或病狀包括(但不限於)發炎病症，諸如IBD (包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)；哮喘(包括內源性哮喘及過敏性哮喘)；過敏(例如，異位性過敏)；糖尿病；關節炎(包括類風濕性關節炎、青少年類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎及僵直性脊椎炎)；多發性硬化；移植排斥反應；移植物抗宿主病(GVHD)；脊椎關節病；原發性硬化性膽管炎；原發性膽汁性肝硬化；動脈粥樣硬化；膀胱症候群/間質性膀胱炎；尿腸機能失調；敗血症；葡萄膜炎；腦脊髓炎；重症肌無力；全身性紅斑性狼瘡症；皮膚紅斑性狼瘡；自體免疫甲狀腺炎；皮膚炎(包括異位性皮膚炎及濕疹性皮膚炎)；牛皮癬；休格連氏症候群；硬皮病及血管炎。

為治療前述病症中之任一者，用於本發明之醫藥組合物可使用一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑以習知方式經調配，且如下文較全面論述經投與。

確定根據本發明之抗體或抗原結合部分之治療有效量將很大程度上視經治療之特定患者特徵、投與途徑及病症性質而定，且下文將

較全面論述。

抗體之投與及給藥將較全面論述於下文他處。

診斷方法

本文所揭示之TL1A抗體或其抗原結合部分可用於診斷測試及成像。舉例而言，TL1A抗體或其抗原結合部分可用於ELISA分析。抗體或其抗原結合部分亦可用作放射性標記單株抗體。參見例如Srivastava(編) *Radiolabeled Monoclonal Antibodies For Imaging And Therapy*, Plenum Press (1988)；Chase, 「Medical Applications of Radioisotopes,」 in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Gennaro等人(編), Mack Publishing Co., 第624-652頁(1990)；及Brown, 「Clinical Use of Monoclonal Antibodies,」 in *Biotechnology and Pharmacy*, Pezzuto等人(編), Chapman及Hall, 第227-249頁(1993)；Grossman, 1986, *Urol. Clin. North Amer.* 13:465-474；Unger等人, 1985, *Invest. Radiol.* 20:693-700；及Khaw等人, 1980, *Science* 209:295-297。此技術(亦稱為免疫閃爍攝影術)使用 γ 攝影機以偵測與單株抗體結合之 γ 放射放射性同位素之位置。診斷成像可用於診斷癌症、自體免疫疾病、感染性疾病及/或心血管疾病。(參見例如, Brown, 前述。)

在一個實施例中，TL1A抗體或其抗原結合片段可用於診斷TL1A相關疾病、病症或病狀，包括免疫相關疾病。舉例而言，抗體或其抗原結合片段可用於偵測患者中之TL1A含量，其為其他用途之一。

除了診斷之外，TL1A抗體或其抗原結合片段可用於監測治療反應，偵測疾病之復發且導引後續臨床決策。

在一些實施例中，出於診斷及監測目的，放射性同位素可藉由使用中間官能基直接或間接結合至抗體片段。該等中間官能基包括例如DTPA (二伸乙三胺五乙酸)及EDTA (乙二胺四乙酸)。傳遞至患者之

輻射劑量通常維持在儘可能低含量下。此可經由將准許偵測及精確量測之最短半衰期、最少保持於體內及最小同位素數量之最佳組合的同位素選擇來實現。可結合至抗體且適合於診斷成像之放射性同位素之實例包括 ^{99m}Tc 及 ^{111}In 。

研究指示抗體片段，尤其Fab及Fab'提供適合的腫瘤/背景比。(參見例如，Brown, 前述。)

出於活體內診斷之目的，TL1A抗體或其抗原結合片段亦可標記有順磁離子。尤其適用於磁共振成像之元素包括Gd、Mn、Dy及Fe離子。

TL1A抗體或其抗原結合片段亦可偵測活體外TL1A之存在。在該等免疫分析中，抗體或其抗原結合片段可用於液相或結合至固相載劑。舉例而言，完好抗體或其抗原結合片段可附接至聚合物(諸如胺基葡聚糖)以便將抗體組分連接於不溶性支撐物，諸如經塗佈之聚合物珠粒、板或管。

或者，TL1A抗體或其抗原結合片段可用於偵測特定抗原存在於製備自組織學標本之組織切片中。該就地偵測可例如藉由將可偵測標記之TL1A抗體或其抗原結合片段施加至組織切片實現。就地偵測可用於確定特定抗原之存在且確定抗原在檢測組織中之分佈。就地偵測之通用技術為一般技術者熟知。(參見例如，Ponder, 「Cell Marking Techniques and Their Application,」 in *Mammalian Development: A Practical Approach*, Monk (編), IRL出版社, 第115-138頁(1987); Coligan等人, 前述。)

諸如酶、螢光化合物、電子轉移劑及其類似物之可偵測標記可藉由此項技術熟知之習知方法連接於載劑。此等標記載劑及自其製備之抗體結合物可用於活體外免疫分析及就地偵測，如同抗體結合物可藉由直接標記附接至抗體製備一樣。具有複數個標記之抗體結合物之

裝載可增加免疫分析或組織學程序之敏感性，其中僅低程度達成抗體或抗體片段結合至標靶抗原。

組合物

本發明亦提供包含有效量之本文中所描述之TL1A抗體的醫藥組合物。本文中亦描述該等組合物之實例以及如何調配該等組合物。在一些實施例中，組合物包含一或多種TL1A抗體。在其他實施例中，TL1A抗體識別TL1A。在其他實施例中TL1A抗體為人類抗體。在其他實施例中，TL1A抗體為人類化抗體。在一些實施例中，TL1A抗體包含能夠觸發所需免疫反應(諸如抗體介導溶解或ADCC)之恆定區。在其他實施例中，TL1A抗體包含不觸發非所需或不期望免疫反應(諸如抗體介導溶解或ADCC)之恆定區。在其他實施例中，TL1A抗體包含一或多個抗體CDR (諸如一個、兩個、三個、四個、五個或在一些實施例中，所有六個CDR)。

應理解組合物可包含一種以上TL1A抗體(例如，識別不同TL1A抗原決定基之TL1A抗體之混合物)。其他例示性組合物包含一種以上識別相同抗原決定基之TL1A抗體，或結合至不同TL1A抗原決定基之不同種類TL1A抗體。在一些實施例中，組合物包含識別不同TL1A變異體之TL1A抗體之混合物。

在一些情況下，期望具有在水溶液或醫藥調配物中具有較高溶解度之抗體或抗原結合片段。因此，在一個實施例中，根據本發明之抗體或其抗原結合片段在水溶液中之溶解度為至少約10 mg/ml，例如至少約about 20 mg/ml，至少約30 mg/ml，至少約40 mg/ml，至少約50 mg/ml，至少約60 mg/ml，至少約70 mg/ml，至少約80 mg/ml，至少約90 mg/ml，至少約100 mg/ml，至少約125 mg/ml，至少約150 mg/ml，至少約175 mg/ml及至少約200 mg/ml。在某些情況下，水溶液為pH約5.0-9.0之溶液。在其他情況下，水溶液之pH在約pH 6.0與

pH 8.0之間。

用於本發明中之組合物可進一步包含呈凍乾調配物或水溶液形式之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(Remington: The Science and practice of Pharmacy 第20版, 2000, Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. E. Hoover)。可接受載劑、賦形劑或穩定劑在劑量及濃度下對接受者無毒,且可包含緩衝劑,諸如磷酸、檸檬酸及其他有機酸;抗氧化劑,包括抗壞血酸及甲硫胺酸;防腐劑(諸如十八烷基二甲基苄基苯甲基氯化銨;氯化六羥季銨;苯紮氯銨;苄索氯銨;酚、丁基或苄醇;烷基對羥苯甲酸酯,諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯;兒茶酚;間苯二酚;環己醇;3-戊醇;及間甲酚);低分子量(小於約10個殘基)多肽;蛋白質,諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白;親水性聚合物,諸如聚乙烯吡咯啉酮;胺基酸,諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸;單醣、雙醣及其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或聚葡萄糖;螯合劑,諸如EDTA;糖,諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成鹽相對離子,諸如鈉;金屬錯合物(例如,Zn蛋白錯合物);及/或非離子界面活性劑,諸如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。本文中將進一步描述醫藥學上可接受之賦形劑。

TL1A抗體及其組合物亦可與用以增強及/或補充試劑效用之其他試劑結合使用。

本發明亦提供包括醫藥組合物、包含本發明之聚核苷酸中之任一者之組合物。在一些實施例中,組合物包含表現載體,其包含編碼如本文所描述之抗體的聚核苷酸。在其他實施例中,組合物包含表現載體,其包含編碼本文中所描述之抗體中之任一者的聚核苷酸。在其他實施例中,組合物包含聚核苷酸,其包含展示於SEQ ID NO:103及SEQ ID NO:105中之序列之一者或兩者,展示於SEQ ID NO:107及

SEQ ID NO:109中之一種或兩種聚核苷酸，展示於SEQ ID NO:103及SEQ ID NO:199中之一種或兩種聚核苷酸，展示於SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:201中之一種或兩種聚核苷酸，展示於SEQ ID NO:103及SEQ ID NO:206中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:208中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:103及SEQ ID NO:213中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:215中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:103及SEQ ID NO:220中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:222中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:103及SEQ ID NO:227中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:229中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:103及SEQ ID NO:241中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:243中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:103及SEQ ID NO:248中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:250中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:23及SEQ ID NO:25中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:37及SEQ ID NO:39中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:43中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:91中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:93及SEQ ID NO:95中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:51及SEQ ID NO:53中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:57中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:65及SEQ ID NO:67中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:65及SEQ ID NO:69中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:65及SEQ ID NO:71中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID

NO:73及SEQ ID NO:75中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:4中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:6中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:10中之一種或兩種聚核苷酸，或展示於SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:12中之一種或兩種聚核苷酸。

在另一態樣中，聚核苷酸可編碼本發明之抗體或其抗原結合片段之VH、VL及/或VH及VL兩者。亦即，組合物包含編碼本發明之抗體或其抗原結合部分之一種聚核苷酸或一種以上聚核苷酸。

本發明之醫藥組合物亦可在組合療法中投與，諸如與其他試劑組合。舉例而言，組合療法可包括本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段與至少一種其他療法組合，其中療法可為手術、免疫療法、化學療法、輻射治療或藥物療法。

本發明之醫藥化合物可包括一或多種醫藥學上可接受之鹽。該等鹽之實例包括酸加成鹽及鹼加成鹽。酸加成鹽包括來源於無毒無機酸之彼等物，諸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸亞磷酸及其類似物；以及來源於無毒有機酸之彼等物，諸如脂族單甲酸及脂族二甲酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸及其類似物。鹼加成鹽包括來源於鹼土金屬之彼等物，諸如鈉、鉀、鎂、鈣及其類似物；以及來源於無毒有機胺之彼等物，諸如N,N'-二苄基乙二胺、N-甲基還原葡萄糖胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、普魯卡因(procaine)及其類似物。

本發明之醫藥組合物亦可包括醫藥學上可接受之抗氧化劑。醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血基棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生

育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

可用於本發明之醫藥組合物之適合水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。適當流動性可例如藉由使用塗佈物質(諸如卵磷脂)，藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。預防微生物之存在可藉由滅菌程序及藉由包括各種抗菌劑及抗真菌劑(例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚山梨酸及其類似物)兩者來確保。亦可需要組合物內包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收之試劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

醫藥組合物通常必須在製造及儲存下無菌且穩定。組合物可調配成溶液、微乳液、脂質體或適合於較高藥物濃度之其他有序結構。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物之溶劑或分散液培養基。適當流動性可例如藉由使用塗佈物質(諸如卵磷脂)，藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。在多數情況下，組合物中適合包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露醇、山梨醇)或氯化鈉。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收之試劑(例如,單硬脂酸酯鹽及明膠)來達成。

無菌可注射溶液可藉由視需要將所需量活性化合物與上文所列一種成份或成份組合併入適當溶劑中，之後滅菌微過濾來製備。

一般而言，分散液藉由將活性化合物併入含有鹼性分散液培養基及來自上文所列之彼等物之所需其他成份的無菌媒劑來製備。在無

菌粉末用於製備無菌可注射溶液之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥(凍乾)，其自其先前無菌過濾溶液產生活性成份粉末加任何另外所需成份。

本發明之醫藥組合物可以適用於經眼投與之調配物製備、封裝或出售。該等調配物在水溶液或油性液體載劑中可例如呈包括例如 0.1 1.0% (w/w)活性成份之溶液或懸浮液之滴眼劑形式。該等滴劑可進一步包含本文中所描述之緩衝劑、鹽或一或多種其他另外成份。適用之其他可經眼投與之調配物包括包含微晶形式或脂質體製備物中之活性成份的彼等物。

如本文中所使用，「另外成份」包括(但不限於)一或多種以下：賦形劑；表面活性劑；分散劑；惰性稀釋劑；粒化劑及崩解劑；黏合劑；潤滑劑；甜味劑；調味劑；著色劑；防腐劑；生理學上可降解之組合物，諸如明膠；水性媒劑及溶劑；油性媒劑及溶劑；懸浮劑；分散劑或潤濕劑；乳化劑、緩和劑；緩衝劑；鹽；增稠劑；填充劑；乳化劑；抗氧化劑；抗生素；抗真菌劑；穩定劑；及醫藥學上可接受之聚合或疏水性物質。本發明之醫藥組合物可包括之其他「另外成份」為此項技術中已知且描述於例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Genaro編, Mack出版公司, Easton, PA (1985)，其以引用的方式併入本文中。

在一個實施例中，TL1A抗體或其抗原結合片段以靜脈內調配物形式(如含有5 mg/ml或更多，較佳約10 mg/ml，或更佳約15 mg/ml，或甚至更佳約20 mg/ml抗體，具有pH範圍為約5至6之乙酸钠、聚山梨醇酯80及氯化鈉之無菌水溶液)投與。較佳地，靜脈內調配物為含有5 mg/ml或10 mg/ml抗體，具有pH 5.5之20 mM乙酸钠、0.2 mg/ml聚山梨醇酯80及140 mM氯化鈉的無菌水溶液。此外，包含抗體或其抗原結合片段之溶液可尤其包含組胺酸、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘胺

酸、聚(乙烯)二醇、EDTA、甲硫胺酸及其任何組合及相關技術中已知之許多其他化合物。

在一個實施例中，本發明之醫藥組合物包含以下組分：100 mg本發明之TL1A抗體或抗原結合片段、10 mM組胺酸、5%蔗糖及0.01%聚山梨醇酯80，pH為5.8。此組合物可以凍乾粉末形式提供。當粉末以完整體積復原時，組合物保持相同配方。或者，粉末可以一半體積復原，在此情況下組合物包含100 mg本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段、20 mM組胺酸、10%蔗糖及0.02%聚山梨醇酯80，pH為5.8。

在一個實施例中，部分劑量藉由靜脈內藥團投與，且其餘藉由抗體調配物輸注。舉例而言，可以藥團形式給出TL1A抗體或其抗原結合片段之0.01 mg/kg靜脈內注射，且其餘抗體劑量可藉由靜脈內注射投與。可投與預定劑量之TL1A抗體或其抗原結合片段，例如歷經小時時間段及一個半小時至五個小時。

關於其中試劑為例如小分子之治療劑，其可以生理學上可接受之酯或鹽形式存在於醫藥組合物中，諸如如為此項技術中所熟知，與生理學上可接受之陽離子或陰離子組合。

本文中所描述之醫藥組合物之調配物可藉由藥理學技術中已知或此後研發之任何方法製備。一般而言，該等製備型方法包括使活性成份與載劑或一或多種其他附屬成份結合，且隨後必要時或需要時將產物塑形或封裝成所需單劑量單位或多劑量單位之步驟。

在一個實施例中，本發明之組合物為實質上不含內毒素及/或相關熱解物質之無熱原質調配物。內毒素包括限制於微生物內且當微生物分解或死亡時經釋放之毒素。熱解物質亦包括來自細菌及其他微生物外膜之誘發發熱、熱穩定物質(醣蛋白)。若向人類投與，則兩種此等物質均可導致發熱、低血壓及休克。由於潛在有害影響，因此即使

自靜脈內投與醫藥藥物溶液移除低量內毒素為有利的。食品與藥物管理局(FDA)已設定每劑量每公斤體重在一小時內用於靜脈內藥物應用之上限為5內毒素單位(EU) (The United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum 26 (1):223 (2000))。當以每公斤體重幾百毫克或幾千毫克之量投與治療蛋白質時，即使移除痕量內毒素為有利的。在一個實施例中，組合物中之內毒素及熱原質含量小於10 EU/mg，或小於5 EU/mg，或小於1 EU/mg，或小於0.1 EU/mg，或小於0.01 EU/mg，或小於0.001 EU/mg。在另一實施例中，組合物中之內毒素及熱原質含量小於約10 EU/mg，或小於約5 EU/mg或，小於約1 EU/mg，或小於約0.1 EU/mg，或小於約0.01 EU/mg，或小於約0.001 EU/mg。

在一個實施例中，本發明包含投與組合物，其中該投與為口服、非經腸、肌肉內、鼻內、陰道、經直腸、經舌、舌下、經頰、頰內、靜脈內、皮膚、皮下或經皮投與。

在另一實施例中，本發明進一步包含投與組合物，其與其他治療組合，諸如手術、化學療法、激素療法、生物學療法、免疫療法或輻射療法。

在一些態樣中，本發明之組合物及方法專一性欲用於與選自由以下組成之群的一或多種產品及類別組合使用；鎮痛劑，諸如乙醯胺苯酚、萘普生鈉(naproxen sodium)、布洛芬(ibuprofen)、曲馬多(tramadol)、阿司匹靈(aspirin)、塞來昔布(celecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、吲哚美辛(indomethacin)及其他NSAID；COX-2抑制劑；消炎藥；柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、美沙拉嗪(mesalamine)、巴柳氮(balsalazide)及奧沙拉嗪(olsalazine)；及皮質類固醇，諸如潑尼松(prednisone)及布地奈德(budesonide)；免疫抑制劑藥物，諸如硫唑嘌呤(azathioprine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)；TNF阻斷劑，諸如英利

昔單抗 (infliximab) 及阿達木單抗 (adalimumab)、甲胺喋呤 (methotrexate) 及環孢靈 (cyclosporine)；抗生素，諸如甲硝噻唑 (metronidazole) 及環丙沙星 (ciprofloxacin)；止瀉劑，諸如洛哌丁胺 (loperamide)；免疫抑制劑藥物，諸如硫唑嘌呤、巯基嘌呤、皮質類固醇；免疫抵制劑；詹納斯激酶-3 (Janus kinase -3) (Jak-3) 抑制劑；及輕瀉劑；抗組織胺, 諸如氯芬尼拉明 (chlorpheniramine)、地氯雷他定 (desloratadine)、左旋西替利嗪 (levocetirizine)、苯海拉明 (diphenhydramine)、琥珀酸苯海拉明、曲普利啶 (triprolidine)、氯馬斯汀 (clemastine)、芬尼拉明 (pheniramine)、溴芬尼拉明 (brompheniramine)、右溴芬尼拉明 (dexbrompheniramine)、洛拉他定 (loratadine)、西替利嗪 (cetirizine) 及菲索芬那定 (fexofenadine)、胺來占諾 (amlexanox)、烷胺衍生物、色甘酸、阿伐斯丁 (acrivastine)、異丁司特 (ibudilast)、巴米品 (bamipine)、酮替芬 (ketotifen)、奈多羅米 (nedocromil)、奧馬珠單抗 (omalizumab)、二甲茛定 (dimethindene)、奧沙米特 (oxatomide)、哌羅來斯 (pemirolast)、吡咯布他明 (pyrrobutamine)、噴替吉肽 (pentigetide)、噻苯哌胺 (thenaldine)、哌香豆司特 (picumast)、托普帕敏 (tolpropamine)、雷馬曲班 (ramatroban)、瑞吡司特 (repirinast)、甲磺司特胺基烷基醚 (suplatast tosylate aminoalkylether)、他紮司特 (tazanolast)、溴苯海拉明 (bromodiphenhydramine)、曲尼司特 (tranilast)、卡比沙明 (carbinoxamine)、曲咕諾 (traxanox)、氯苯安明 (chlorphenoxamine)、二苯拉林 (diphenylpyraline)、恩布拉敏 (embramine)、對甲苯海拉明、莫沙斯汀 (moxastine)、奧芬那君 (orphenadrine)、苯托沙敏 (phenyltoloxamine)、司他斯汀 (setastine)、乙二胺衍生物、氯吡拉敏 (chloropyramine)、氯森 (chlorothen)、美沙吡林 (methapyrilene)、比拉明 (pyrilamine)、他拉斯汀 (talastine)、噻吩甲基二胺 (thenyldiamine)、

鹽酸桑西胺(thonzylamine hydrochloride)、曲吡那明(tripelennamine)、哌嗪(piperazine)、氯環嗪(chlorcyclizine)、氯西尼嗪(clocinazine)、高氯環秦(homochlorcyclizine)、安泰樂(hydroxyzine)、三環化合物、吩噻嗪、美喹他嗪(mequitazine)、普魯米近(promethazine)、甲磺酸噻丙錠(thiazinamium methylsulfate)、阿紮他啶(azatadine)、賽庚啶(cyproheptadine)、地潑托品(deptropine)、地氯雷他定(desloratadine)、異西噴地(isothipendyl)、奧洛他定(olopatadine)、盧帕他定(rupatadine)、安他啞啞(antazoline)、阿司咪啞(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、貝他斯汀(bepotastine)、克立咪啞(clemizole)、依巴司汀(ebastine)、依美斯汀(emedastine)、依匹斯汀(epinastine)、左卡巴司汀(levocabastine)、美海屈林(mebhydroline)、咪啞司汀(mizolastine)、苯茛胺(phenindamine)、特非那定(terfenadine)、曲托啞啞(tritoqualine)。

給藥/投與

為製備包括本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段之醫藥或無菌組合物，混合抗體與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。治療劑及診斷劑之調配物可藉由與生理學上可接受之呈例如凍乾散劑、漿料、水溶液、潤膚液或懸浮液形式的載劑、賦形劑或穩定劑(參見例如，Hardman, 等人(2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott & Williams 及 Wilkins, New York, N. Y.; Avis 等人(編)(1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman 等人(編)(1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman 等人(編)(1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner 及 Kotkoskie

(2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.)。

選擇治療之投與方案視若干因素而定，包括實體之血清或組織周轉率、症狀程度、實體之免疫原性及生物基質中之標靶細胞之可接近性。在某些實施例中，投與方案根據副作用之可接受含量來最大化傳遞至患者之治療劑量。因此，所傳遞之生物制劑量部分視經治療之特定實體及病狀嚴重程度而定。可獲得選擇適當抗體、細胞激素及小分子劑量之導引(參見例如，Wawrzynczak, 1996, *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK；Kresina (編), 1991, *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, N.Y.；Bach (編), 1993, *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, N. Y.；Baert等人, 2003, *New Engl. J. Med.* 348:601-608；Milgrom等人, 1999, *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973；Slamon等人, 2001, *New Engl. J. Med.* 344:783-792；Beniaminovitz等人, 2000, *New Engl. J. Med.* 342:613-619；Ghosh等人, 2003, *New Engl. J. Med.* 348:24-32；Lipsky等人, 2000, *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602)。

適當劑量由臨床師例如使用此項技術中已知或懷疑影響治療或預測影響治療之參數或因素來確定。一般而言，劑量以略小於最優劑量之量開始，且其後以較小增量增加直至達成相對於任何負面副作用之所需或最優效應。重要診斷量測包括例如發炎或所產生發炎細胞激素之含量之症狀。

可改變活性成份在本發明醫藥組合物中之實際劑量濃度以使獲得有效達成用於特定患者、組合物及投與模式之所需治療反應之活性成份而對患者無毒的量。所選劑量濃度將視多種藥物動力學因素而定，包括本發明所用特定組合物或其酯、鹽或醯胺之活性；投與途

徑；投與時間；所用特定化合物之排泄率；治療持續時間；與所用特定組合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質；經治療患者之年齡、性別、體重、病狀、一般健康及先前病史；及醫療技術中熟知之類似因素。

包含本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段之組合物可藉由連續輸注或藉由以例如一天、一週之間隔或每週1至7次之劑量提供。可經靜脈內、皮下、表面、經口、經鼻、經直腸、肌肉內、顱內或藉由吸入劑提供劑量。特定劑量方案為涉及避免大量不期望副作用之最大劑量或劑量頻率之方案。總週劑量可為至少0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 體重，至少0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，至少0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，至少1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，至少10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，至少100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，至少0.2 mg/kg ，至少1.0 mg/kg ，至少2.0 mg/kg ，至少10 mg/kg ，至少15 mg/kg ，至少20 mg/kg ，至少25 mg/kg ，或至少50 mg/kg (參見例如，Yang等人，2003, *New Engl. J. Med.* 349:427-434；Herold等人，2002, *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698；Liu等人，1999, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456；Portielji等人，2003, *Cancer. Immunol. Immunother.* 52: 133-144)。劑量可為至少15 μg ，至少20 μg ，至少25 μg ，至少30 μg ，至少35 μg ，至少40 μg ，至少45 μg ，至少50 μg ，至少55 μg ，至少60 μg ，至少65 μg ，至少70 μg ，至少75 μg ，至少80 μg ，至少85 μg ，至少90 μg ，至少95 μg 或至少100 μg 。向個體投與之劑量可共計至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12或12以上。

對於本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段，向患者投與之劑量可為患者體重之0.0001 mg/kg 至100 mg/kg 。劑量可為患者體重之0.0001 mg/kg 至20 mg/kg ，0.0001 mg/kg 至10 mg/kg ，0.0001 mg/kg 至5 mg/kg ，0.0001 mg/kg 至2 mg/kg ，0.0001 mg/kg 至1 mg/kg ，0.0001 mg/kg 至0.75 mg/kg ，0.0001 mg/kg 至0.5 mg/kg ，0.0001 mg/kg 至0.25

mg/kg，0.0001 mg/kg至0.15 mg/kg，0.0001 mg/kg至0.10 mg/kg，0.001 mg/kg至0.5 mg/kg，0.01 mg/kg至0.25 mg/kg或0.01 mg/kg至0.10 mg/kg。

可使用以千克(kg)計之患者體重乘以以mg/kg投與之劑量來計算TL1A抗體或其抗原結合片段之劑量。本發明之抗體劑量可為患者體重之150 μg/kg或150 μg/kg以下，125 μg/kg或125 μg/kg以下，100 μg/kg或100 μg/kg以下，95 μg/kg或95 μg/kg以下，90 μg/kg或90 μg/kg以下，85 μg/kg或85 μg/kg以下，80 μg/kg或80 μg/kg以下，75 μg/kg或75 μg/kg以下，70 μg/kg或70 μg/kg以下，65 μg/kg或65 μg/kg以下，60 μg/kg或60 μg/kg以下，55 μg/kg或55 μg/kg以下，50 μg/kg或50 μg/kg以下，45 μg/kg或45 μg/kg以下，40 μg/kg或40 μg/kg以下，35 μg/kg或35 μg/kg以下，30 μg/kg或30 μg/kg以下，25 μg/kg或25 μg/kg以下，20 μg/kg或20 μg/kg以下，15 μg/kg或15 μg/kg以下，10 μg/kg或10 μg/kg以下，5 μg/kg或5 μg/kg以下，2.5 μg/kg或2.5 μg/kg以下，2 μg/kg或2 μg/kg以下，1.5 μg/kg或1.5 μg/kg以下，1 μg/kg或1 μg/kg以下，0.5 μg/kg或0.5 μg/kg以下，或0.1 μg/kg或0.1 μg/kg以下。

本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段之單位劑量可為0.1 mg至200 mg，0.1 mg至175 mg，0.1 mg至150 mg，0.1 mg至125 mg，0.1 mg至100mg，0.1 mg至75 mg，0.1 mg至50 mg，0.1 mg至30 mg，0.1 mg至20 mg，0.1 mg至15 mg，0.1 mg至12 mg，0.1 mg至10 mg，0.1 mg至8 mg，0.1 mg至7 mg，0.1 mg至5 mg，0.1 mg至2.5 mg，0.25 mg至20 mg，0.25 mg至15 mg，0.25 mg至12 mg，0.25 mg至10 mg，0.25 mg至8 mg，0.25 mg至7 mg，0.25 mg至5 mg，0.5 mg至2.5 mg，1 mg至20 mg，1 mg至15 mg，1 mg至12 mg，1 mg至10 mg，1 mg至8 mg，1 mg至7 mg，1 mg至5 mg，或1 mg至2.5 mg。

本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段之劑量在個體中可達成至

少0.1 µg/ml，至少0.5 µg/ml，至少1 µg/ml，至少2 µg/ml，至少5 µg/ml，至少6 µg/ml，至少10 µg/ml，至少15 µg/ml，至少20 µg/ml，至少25 µg/ml，至少50 µg/ml，至少100 µg/ml，至少125 µg/ml，至少150 µg/ml，至少175 µg/ml，至少200 µg/ml，至少225 µg/ml，至少250 µg/ml，至少275 µg/ml，至少300 µg/ml，至少325 µg/ml，至少350 µg/ml，至少375 µg/ml /ml或至少400 µg/ml之血清效價。或者，本發明之抗體之劑量在個體中可達成至少0.1 µg/ml，至少0.5 µg/ml，至少1 µg/ml，至少2 µg/ml，至少5 µg/ml，至少6 µg/ml，至少10 µg/ml，至少15 µg/ml，至少20 µg/ml，至少25 µg/ml，至少50 µg/ml，至少100 µg/ml，至少125 µg/ml，至少150 µg/ml，至少175 µg/ml，至少200 µg/ml，至少225 µg/ml，至少250 µg/ml，至少275 µg/ml，至少300 µg/ml，至少325 µg/ml，至少350 µg/ml，至少375 µg/ml或至少400 µg/ml之血清效價。

本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段之劑量可為重複的，且可以至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2個月、75天、3個月或至少6個月分開投與。

用於特定患者之有效量可視諸如經治療之病狀，患者之整體健康，投與之方法途徑及劑量及副作用之嚴重程度之因素而改變(參見例如，Maynard等人，1996, *A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice*, Interpharm出版社，Boca Raton, Fla.；Dent, 2001, *Good Laboratory and Good Clinical Practice*, Urch Publ, London, UK)。

投與途徑可為例如表面或皮膚應用；藉由靜脈內、腹膜內、腦內、肌肉內、眼內、動脈內、腦脊髓內、病灶內之注射或輸注；或藉由持續釋放系統或植入物(參見例如，Sidman等人，1983, *Biopolymers* 22:547-556；Langer等人，1981, *J. Biomed. Mater. Res.* 15: 167-277；Langer, 1982, *Chem. Tech.* 12:98-105；Epstein等人，1985, *Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA 82:3688-3692 ; Hwang等人, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034 ; 美國專利第6,350,466及6,316,024號)。必要時，組合物亦可包括助溶劑及諸如利多卡因(lidocaine)之局部麻醉劑以減輕注射位點之疼痛。另外，亦可使用經肺投與，例如藉由使用吸入器或噴霧器及氣霧化劑。參見例如，美國專利第6,019,968、5,985,320、5,985,309、5,934,272、5,874,064、5,855,913、5,290,540及4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244、WO 97/32572、WO 97/44013、WO 98/31346及WO 99/66903號，其中每一者以全文引用的方式併入本文中。在一個實施例中，本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段或組合物可使用 Alkermes AIR™ 肺部藥物傳遞技術 (Alkermes, Inc., Cambridge, Mass.)來投與。

本發明之組合物亦可經由一或多種投與途徑來投與，該等投與途徑使用此項技術中已知多種方法中之一或多者。如熟習此項技術者將瞭解，投與途徑及/或模式將視所需結果而改變。用於本發明之抗體之所選投與途徑包括靜脈內，肌肉內、皮內、腹膜內、皮下、脊椎或其他非經腸投與途徑，例如藉由注射或輸注。非經腸投與可表示除經腸及表面投與外之通常藉由注射的投與模式，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。或者，本發明之組合物可經由非-非經腸途徑投與，諸如表面，表皮或經黏膜投與途徑，例如鼻內、經口、經陰道、經直腸、舌下或表面。

若本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段在控制釋放或持續釋放系統中經投與，則泵可用於達成控制或持續釋放(參見Langer, 前述；Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20；Buchwald等人, 1980, Surgery 88:501；Saudek等人, 1989, N. Engl. J. Med. 321:514)。

聚合物質可用於達成本發明之療法之控制或持續釋放(參見例如，*Medical Applications of Controlled Release*, Langer及Wise (編), CRC出版社, Boca Raton, Fla. (1974)；*Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen及Ball (編), Wiley, New York (1984)；Ranger and Peppas, 1983, J., *Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61；亦參見Levy等人, 1985, *Science* 11 225:190；During等人, 1979, *Ann. Neurol.* 25:351；Howard等人 1989, *J. Neurosurg.* 71: 105)；美國專利第5,679,377號；美國專利第5,916,597號；美國專利第5,912,015號；美國專利第5,989,463號；美國專利第5,128,326號；PCT公開案第WO 99/15154號；及PCT公開案第WO 99/20253號。用於持續釋放調配物之聚合物之實例包括(但不限於)聚(2-羥基甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙炔吡咯啉酮)、聚乙醇醇、聚丙烯醯胺、聚乙二醇、聚乳酸交酯(PLA)、聚乳酸交酯-共-乙交酯(PLGA)及聚原酸酯。在一個實施例中，用於持續釋放調配物之聚合物為惰性，不含可濾出雜質，儲存穩定，無菌及可生物降解的。控制或持續釋放系統可接近預防或治療標靶置放，因此僅需要全身劑量之部分(參見例如，Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, 前述，第2卷，第115-138頁(1984))。

控制釋放系統論述於Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533之綜述。熟習此項技術者已知之任何技術可用於產生包含本發明之一或多種抗體或其結合物之持續釋放調配物。參見例如，美國專利第4,526,938號；國際專利公開案第WO 91/05548、WO 96/20698號；Ning等人, 1996, 「*Intratumoral Radioimmunotherapy of a Human Colon Cancer Xenograft Using a Sustained-Release Gel*, 」

Radiotherapy and Oncology 59:179-189 ; Song等人, 1995, 「Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions,」 PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 50:372-397 ; Cleek 等人, 1997, 「Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application,」 Pro. Ml. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854 ; 及 Lam 等人, 1997, 「Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery,」 Proc. Ml. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-160, 其中每一者以全文引用的方式併入本文中。

若本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段經表面投與, 則其可調配成軟膏、乳膏、經皮貼片、潤膚液、凝膠、洗髮精、噴霧、氣霧劑、溶液、乳液形式或熟習此項技術者熟知之其他形式。參見例如, Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第19版, Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)。對於非可噴塗表面劑型, 通常使用包含與表面應用相容的載劑或一或多種賦形劑且在一些情況下動態黏度大於水之黏稠-半固體或固體形式。適合調配物包括(但不限於)溶液、懸浮液、乳液、乳膏、軟膏、散劑、擦劑、油膏及其類似物, 必要時其可滅菌或與助劑(例如, 防腐劑、穩定劑、潤濕劑、緩衝劑或鹽)混合以影響各種特性, 諸如滲透壓。其他適合表面劑型包括可噴塗氣霧劑製劑, 其中在一些情況下, 與固體或液體惰性載劑組合之活性成份封裝於具有加壓揮發物(例如, 氣態推進劑(諸如氟利昂(freon)))之混合物或擠壓瓶中。必要時亦可將保濕霜或保濕劑添加至醫藥組合物及劑型。該等另外成份之實例此項技術中所熟知。

若包含TL1A抗體或其抗原結合片段之組合物經鼻內投與, 則可調配成氣霧劑形式、噴霧、薄霧或成滴劑形式。特定言之, 用於本發

明之預防劑或治療劑可宜以來自加壓包裝或噴霧器之氣霧劑噴霧表現形式經傳遞，其中該等加壓包裝或噴霧器使用適合推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供遞送計量數量之閥門來測定。用於吸入器或吹入器之膠囊及藥筒(例如，由明膠組成)可調配成含有化合物與適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

用第二療法(例如，細胞激素、類固醇、化學治療劑、抗生素或輻射)共同投與或治療之方法為項技術中所熟知(參見例如，Hardman 等人 (編) (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, McGraw-Hill, New York, N.Y. ; Poole及Peterson (編) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams and Wilkins, Phila., Pa. ; Chabner及Longo (編) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams and Wilkins, Phila., Pa.)。有效量之治療劑可減小症狀至少10%；至少20%；至少約30%；至少40%或至少50%。

可與本發明之TL1A抗體或抗原結合片段組合投與之另外療法(例如，預防劑或治療劑)可與本發明之抗體相隔小於5分鐘投與，相隔小於30分鐘，相隔1小時，相隔約1小時，相隔約1至約2小時，相隔約2小時至約3小時，相隔約3小時至約4小時，相隔約4小時至約5小時，相隔約5小時至約6小時，相隔約6小時至約7小時，相隔約7小時至約8小時，相隔約8小時至約9小時，相隔約9小時至約10小時，相隔約10小時至約11小時，相隔約11小時至約12小時，相隔約12小時至18小時，相隔18小時至24小時，相隔24小時至36小時，相隔36小時至48小時，相隔48小時至52小時，相隔52小時至60小時，相隔60小時至72小時，相隔72小時至84小時，相隔84小時至96小時，或96小時至120小

時。兩種或兩種以上治療劑可在同一患者問診內投與。

本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段及其他治療劑可經循環投與。循環療法涉及投與第一療法(例如，第一預防劑或治療劑)一段時間，之後投與第二療法(例如，第二預防劑或治療劑)一段時間，視情況之後投與第三療法(例如，預防劑或治療劑)一段時間等，且重複此依序投與(亦即，循環)以便減小對療法中之一者產生抵抗性，從而避免或減小療法中之一者的副作用，及/或改良療法之功效。

在一個實施例中，本發明之TL1A抗體可與用於治療克羅恩氏病之組合物共同投與，其包括用於抑制促炎性細胞激素及黏著分子之組合物，諸如NSAID、5-胺基水楊酸、糖皮質激素/皮質類固醇、6-巰基嘌呤或TNF- α 抑制劑(包括阿達木單抗、英利昔單抗及熟習此項技術者已知之其他抑制劑)。

在某些實施例中，本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段可經調配以確保在活體內適當分佈。舉例而言，血腦障壁(BBB)不包括許多高度親水性化合物。為確保本發明之療法化合物交叉BBB(必要時)，其可例如在脂質體中經調配。對於製造脂質體之方法，參見例如，美國專利4,522,811；5,374,548；及5,399,331。脂質體可包含選擇性輸送至特定細胞或器官之一或多個部分，因此增強標靶藥物傳遞(參見例如，V.V. Ranade, 1989, *J. Clin. Pharmacol.* 29:685)。例示性標靶部分包括葉酸或生物素(參見例如，美國專利5,416,016)；甘露糖(Umezawa等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153: 1038)；抗體(P. G. Bloeman等人, 1995, *FEBS Lett.* 357: 140；M. Owais等人, 1995, *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 180)；界面活性劑蛋白A受體(Briscoe等人. (1995) *Am. J. Physiol.* 1233: 134)；p120 (Schreier等人 (1994) *J. Biol. Chem.* 269:9090)；亦參見K. Keinanen; M.L. Laukkanen, 1994, *FEBS Lett.* 346:123；Killion; Fidler, 1994; *Immunomethods*

4:273。

本發明提供用於向有需要之個體單獨或與其他療法組合投與本發明之包含TL1A抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物的方案。本發明之組合療法之療法(例如，預防劑或治療劑)可向個體同時或連續投與。本發明之組合療法之療法(例如，預防劑或治療劑)亦可循環投與。循環療法涉及投與第一療法(例如，第一預防劑或治療劑)一段時間，之後投與第二療法(例如，第二預防劑或治療劑)一段時間，且重複此依序投與(亦即，循環)以便減小對療法(例如，試劑)中之一者產生抵抗性，以避免或減小療法(例如，試劑)中之一者的副作用，及/或改良療法之功效。

本發明之組合療法之療法(例如，預防劑或治療劑)可同時向個體投與。術語「同時」在完全相同時間內不限於療法(例如，預防劑或治療劑)之投與，但確切而言意謂按順序且在時間間隔內向個體投與本發明之包含TL1A抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物以使得本發明之抗體或其結合物可連同其他療法一起提供與若其以其他方式投與相比之增加的益處。舉例而言，各療法可同時或按任何次序在不同時間點連續向個體投與；然而，若未同時投與，則其應在時間充分接近時經投與以提供所需治療性或預防劑效應。各療法可分開，以任何適當形式及藉由任何合適途徑向個體投與。在各種實施例中，可相隔小於15分鐘、小於30分鐘、小於1小時，相隔約1小時，相隔約1小時至約2小時，相隔約2小時至約3小時，相隔約3小時至約4小時，相隔約4小時至約5小時，相隔約5小時至約6小時，相隔約6小時至約7小時，相隔約7小時至約8小時，相隔約8小時至約9小時，相隔約9小時至約10小時，相隔約10小時至約11小時，相隔約11小時至約12小時，相隔24小時，相隔48小時，相隔72小時或相隔1週向個體投與療法(例如，預防劑或治療劑)。在其他實施例中，兩種或兩種以上療法(例如，預

防劑或治療劑)可在相同患者問診內投與。

組合療法之預防劑或治療劑可在相同醫藥組合物中向個體投與。或者，組合療法之預防劑或治療劑可在分開醫藥組合物中向個體同時投與。預防劑或治療劑可藉由相同或不同投與途徑向個體投與。

套組

本發明亦提供包含本文中所描述之任何或抗體之套組。本發明之套組包括一或多種容器，該等容器包含本文中所描述之TL1A抗體本文中所描述之根據本文中所描述之本發明之方法中之任一者的使用說明書。一般而言，此等說明書包含用於上述治療性治療之抗體投與之說明書。在一些實施例中，提供套組用以產生單劑量投與單位。在某些實施例中，套組可含有具有乾燥蛋白質之第一容器及具有水性調配物之第二容器兩者。在某些實施例中，包括含有施料器(例如，單室及多室預填充注射器(例如，液體注射器及冷凍乾燥物注射器)之套組。

與使用TL1A抗體相關之說明書一般包括關於用於期望治療之劑量、給藥時程及投與途徑之資訊。容器可為單位劑量、散裝(例如，多劑量包裝)或次單位劑量。本發明套組中供應之說明書為通常在標記或藥品說明書(例如，套組中包括之紙片)上之書面說明書，但機器可讀說明書(例如，磁化或光學儲存圓盤上載有的說明書)亦為可接受的。

本發明之套組為在適合包裝中。適合包裝包括(但不限於)小瓶、瓶子、瓶、可撓性包裝(例如，密封Mylar或塑膠袋)及其類似物。亦預期用於與特定裝置(諸如吸入器、經鼻投與裝置(例如，霧化器)或輸注裝置(諸如迷你泵))組合之包裝。套組可具有無菌進入孔(例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有藉由皮下注射針可刺穿之塞子的小瓶)。容器亦可具有無菌進入孔(例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有藉由

皮下注射針可刺穿之塞子的小瓶)。組合物中之至少一種活性劑為本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段。容器可進一步包含第二醫藥活性劑。

套組可視情況提供諸如緩衝劑之另外組分及說明性資訊。一般地，套組包含容器及在容器上或與容器相關聯之標記或藥品說明書。

本發明亦提供包含本文中所描述之任何或所有抗體之診斷套組。診斷套組適用於例如偵測TL1A在樣本中之存在。在一些實施例中，診斷套組可用於鑑別患有潛在疾病、病症或病狀之個體，該等疾病、病症或病狀可使其遭受罹患TL1A介導疾病、病症或病狀之風險。在一些實施例中，診斷套組可用於偵測TL1A在疑似患有TL1A介導疾病之個體中之存在及/或含量。

本發明之診斷套組包括一或多種容器，該等容器包含本文中所描述之TL1A抗體本文中所描述之根據本文中所描述之本發明之方法中之任一者的使用說明書。一般而言，此等說明書包含使用TL1A抗體以偵測TL1A在處於患有TL1A介導疾病風險或疑似患有TL1A介導疾病之個體中之存在的說明書。在一些實施例中，例示性診斷套組可經組態以含有試劑，諸如TL1A抗體、陰性對照樣本、陽性對照樣本及使用套組之說明。

生物寄存

本發明之代表性物質於2013年10月17日寄存於美國弗吉尼亞州20110-2209馬納薩斯10801大學大街(10801 University Boulevard, Manassas, Va. 20110-2209, USA)之美國菌種保存中心。ATCC寄存編號為PTA-120639之載體1D1 1.31 VH包含編碼抗體1D1 1.31之重鏈可變區之DNA插入物，且ATCC寄存編號為PTA-120640之載體1D1 1.31 VL包含編碼抗體1D1 1.31之輕鏈可變區之DNA插入物。在國際承認用於專利程序的微生物保存布達佩斯條約(布達佩斯條約) (Budapest

Treaty)下進行寄存。此保證維持自寄存之日起持續30年之寄存物之活力培養。寄存將由ATCC在布達佩斯條約之條款下提供，且受制於Pfizer Inc與ATCC之間的協議，其保證在相關美國專利發佈後或在任何美國或外國專利申請案對公眾公佈後(不分先後)公眾對寄存培養物後代之永久及無限制可使用性，且確保由美國專利及商標局專員根據35 U.S.C.部分122及按照專員準則(包括特定參考886 OG 638之37 C.F.R.部分1.14)決定的享有權利者對寄存培養物後代之可使用性。

本申請案之受讓人已同意，若在適合條件下培養時，寄存之物質的培養物死亡或丟失或毀壞，則將告知以即時用另一相同物質替換。寄存物質之可供使用性不解釋為許可在違反由任何政府部門根據其專利法律授予權利之情況下實施本發明。

等效物

前述書面說明書被認為足以使熟習此項技術者實施本發明。前述描述及實例詳述了本發明之某些例示性實施例。然而，將瞭解無論前述在本文中如何詳述呈現，本發明可以許多方式實施，且本發明應根據所附申請專利範圍及其任何等效物解釋。

本文中所引用之全部參考文獻(包括專利、專利申請案、論文、課本及類似者)及其中引用的參考文獻至其尚未引用之程度，在此以全文引用之方式併入本文中。

例示性實施例

參考以下實驗性實例，進一步詳細描述本發明。除非另外說明，否則提供此等實例僅出於說明的目的，且不意欲限制。因此，本發明決不應解釋為限於以下實例，但確切而言應解釋為包含由於本文所提供之教示而變得明顯的任何及所有變體。

實例

實例1：抗TL1A抗體之產生

重組型可溶性人類及小鼠TL1A蛋白質暫時在HEK293細胞中表現。藉由HitrapNTA、Hitrap Q及Sephacryl-200（所有購自GE healthcare）純化TL1A蛋白質。在低於-80°C下濃縮且儲存所得經純化之蛋白質溶液。藉由SDS-PAGE及分析SEC確認純度。

重組型可溶性人類及小鼠TL1A蛋白質用於使Medarex KM及Hco小鼠免疫。一些小鼠接受交替人類及小鼠TL1A，而其他小鼠僅接受人類TL1A。在一些情況下，每週向小鼠腹膜內及皮下投與以Ribi佐劑之形式 $3 \times 25 \mu\text{g}$ 重組型人類TL1A加 $1 \times 25 \mu\text{g}$ 重組型小鼠TL1A。由E融合方案產生之融合瘤係由血清效價分析對TL1A展示反應性之小鼠製得。篩選後續融合瘤以用於產生結合TL1A但不結合TNF α 之抗體。進一步篩選展示專一性結合至TL1A之彼等融合瘤以用於中和抗體。

實例2：藉由SPR之抗TL1A抗體之抗原決定基分級

使用成對結合策略以使用表面電漿子共振藉由抗原決定基分級表徵抗TL1A抗體。使用Biacore 2000或3000儀器，經由胺偶合使一種抗體直接固定至羧基甲基化聚葡萄糖感測器晶片表面(CM5)。隨後，以 $10 \mu\text{l}/\text{min}$ 流速注入在 $8.1 \text{ mM Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $1.47 \text{ mM KH}_2\text{PO}_4$ (pH 7.2)、 237 mM NaCl 、 2.7 mM KCl 、 3.4 mM EDTA 及 0.01% tween 20 (PBS-NET)中稀釋至 10 nM 之重組型可溶性人類TL1A或鼠類TL1A約1分鐘，以使固定抗體或其抗原結合片段之結合濃度達成至少100反應單位(RU)。然後，注入固定至晶片之 30 nM 相同抗體5分鐘以便使三聚TL1A上之所有潛在結合位點飽和。重複注入抗體以確認此飽和。最後，注入 30 nM PBS-NET中之第二抗體或僅PBS-NET 5分鐘，其作為對照。若第二抗體結合至飽和第一抗體之TL1A，則此指示相比於第一抗體，第二抗體結合TL1A上之非競爭抗原決定基。若第二抗體無法結合至飽和TL1A，則此指示兩種抗體共用TL1A上之相同或競爭抗原決定基。對於上述中和抗體，重複此策略。在各循環末端，藉由

30秒3M MgCl₂或0.1% TFA脈衝，之後兩個連續15秒PBS-NET脈衝更新固定抗體表面。所有注入以10 Hz之收集速率在25°C下進行。使用對照表面及緩衝液注入兩者雙重參考所有感測器圖譜。

針對人類TL1A之初始15種中和抗體之抗原決定基分級顯露至少兩種相異抗原決定基(圖2)。在第二抗原決定基組內，似乎存在重疊抗原決定基。抗體25A4與7D4及22F9結合至非競爭抗原決定基，同時展示其與1D1結合至競爭抗原決定基。隨後，比較抗體與1D1、7D4及25A4以確定其在此第二抗原決定基組內之位置(圖3)。另外，在第一抗原決定基組內，各自比較抗體14G1、4C1及10G3與固定16F9以再確認其結合至人類TL1A之分組。此等抗體中之每一者如26B11及9B3與16F9結合競爭抗原決定基。抗體1D1用作16F9之結合對照，因為此兩種抗體在非競爭抗原決定基上結合人類TL1A。

針對鼠類TL1A之抗原決定基分級執行八種抗TL1A抗體(其在基於細胞之卡斯蛋白酶分析中展示中和鼠類TL1A之能力)以及市售之抗TL1A多株抗體AT127 (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY)。所有抗TL1A抗體(除AT127外)在競爭抗原決定基上結合至鼠類TL1A。AT127似乎獨立結合鼠類TL1A，不重疊抗原決定基(圖4)。

實例3：中和抗體之TL1A結合動力學表徵

為藉由表面電漿子共振表徵針對TL1A之抗TL1A抗體之結合動力學，使用Biacore T100或T200儀器，經由將抗人類IgG (GE Healthcare)直接固定至羧基甲基化聚葡萄糖感測器晶片表面(CM5)捕捉各抗TL1A抗體。經由胺偶合使抗人類IgG固定至大約4,000至13,000反應單位(RU)密度。在8.1 mM Na₂HPO₄、1.47 mM KH₂PO₄ (pH 7.2)、237 mM NaCl、2.7 mM KCl、3.4 mM EDTA及0.01% tween 20 (PBS-NET)中將各抗TL1A抗體稀釋至0.075 µg/ml至0.15 µg/ml，且以5 µl/min流速注入抗hIgG表面約1至2分鐘，以達成低至30 RU之低捕捉

濃度。在捕捉之後，將流速增加至100 $\mu\text{l}/\text{min}$ ，且注入在PBS-NET中各種濃度範圍介於0.195 nM至100 nM之重組型可溶性人類TL1A、獼猴TL1A或鼠類TL1A以用於2至3分鐘締合且使其解離高達60分鐘。在各循環末端，藉由30秒3M MgCl_2 脈衝，之後兩個連續15秒PBS-NET脈衝更新整個抗人類IgG (hIgG)表面。所有注入以10 Hz之收集速率在25°C下進行。使用對照表面及緩衝液注入兩者雙重參考所有感測器圖譜。藉由將資料擬合至Biacore T100、T200評估軟體1.0版或BIA評估軟體4.1.1版之1:1模型及等式 $K_D = k_d/k_a$ 測定速率常數。

首先，在Biacore T100儀器上即時量測人類及鼠類TL1A至選擇抗TL1A抗體之結合。所有抗體以類似平衡解離常數(K_D)結合至人類TL1A或鼠類TL1A。亦類似於先前產生基於細胞之分析IC50之方法測定 K_D (資料未示)。

為即時後續評估TL1A結合，結合至不同TL1A抗原決定基之表示性抗體(抗體1D1、26B11及7D4)表現如下。藉由選殖至哺乳動物表現載體之重鏈及輕鏈V區之共轉染來評定重組型抗TL1A抗體之短暫表現。舉例而言，對於各100 mm組織培養皿(Corning 430176)；向2 ml室溫Optimem (Invitrogen-Gibco 11058-021)+2 mM最終濃度之麩醯胺酸添加40 μl TransIT (Mirus MIR2306)。使Optimem與Trans-IT之此混合物渦旋且在室溫下培育15分鐘。將Maxiprep DNA (8 μg 重鏈及8 μg 輕鏈)添加至混合物其在室溫下培育15分鐘。隨後將此溶液添加至含有約8 ml生長培養基(DMEM+HI FBS+Penn+Strep+FBS+Penn+Strep+麩醯胺酸)之p100。在37°C、10% CO_2 條件下24小時之後，用R1CD1(無血清生長培養基)沖洗細胞，隨後將10 ml R1CD1+PSG添加至各p100。在37°C、10% CO_2 條件下48小時之後收穫改良性培養基，使其快速向下旋轉成集結粒細胞且將上清液移至新管。相應地調整此以適應用於較大表現操作之更多細胞。

藉由總人類IgG-Fc-專一性ELISA來定量來自短暫性轉染之改良性培養基。簡言之，在室溫下用具有1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 於PBS (Pierce 31125)中之山羊抗人類IgG的100 μl 各孔隔夜塗佈平底ELISA板(Costar 3590)。在室溫下，用每孔100 μl 於PBS中之0.02%酪蛋白溶液阻斷板最少3小時或至多24小時若不緊接著使用板，則在4 $^{\circ}\text{C}$ 下將其儲存於儲存緩衝液(於PBS中之0.02% NaN_3)至多一個月。以分析緩衝液(0.5%牛血清白蛋白+於PBS中之0.02% Tween-20)中之連續稀釋系列操作標準樣本及樣本，其中100 μl 添加至ELISA板之洗滌孔，且在室溫下培育3至24小時。在分析緩衝液中以1:5000稀釋山羊抗人類IgG (Pierce 31413)且在洗滌板之後將100 μl 添加至孔且使其在室溫下培育15分鐘。以每孔100 μl BioFX TMB (TMBW-0100-01)洗滌板且使其顯影，以每孔100 μl 0.18 N H_2SO_4 停止反應，且在450 nm處在分子裝置vMax板讀取器上讀取該板。自標準樣本之稀釋系列之曲線之線性範圍計算未知數。抗體26B11在此實驗中用作定量改良性培養基，同時1D1及7D4為經純化之蛋白A。

在Biacore T100儀器之CM5感測器晶片上將抗TL1A抗體捕捉至固定抗人類Fc上。在所捕捉之抗TL1A抗體上注入人類TL1A(0.4 nM至100 nM)或食蟹獼猴TL1A(8 nM至200 nM)。表中所示速率常數藉由擬合至BiaEvaluation 4.1.1版中之1:1朗格繆爾結合模型(Langmuir binding model)測定(擬合線展示於紅色)。所示資料為2個實驗之間的至少3個獨立表面之平均數及標準差。觀察到重組型可溶性人類或食蟹獼猴TL1A未非專一性性結合至固定抗人類Fc。

有意保持較低捕捉濃度以允許1:1結合之條件，避免親合力之衝擊，且使解離期間之再結合最小化。在捕捉濃度高於30 RU時，觀察到抗體之較慢解離率，其很可能歸因於此等併發情況(資料未示)。

對於人類或食蟹獼猴TL1A，結合至抗TL1A抗體視測試TL1A之

濃度而定。在細胞激素濃度最高時，有時解離相延長至60分鐘以達成結合信號至少減少5%。此為精確量測相對緩慢抗原解離速率建議之最小減少量(Katsamba 等人. Kinetic analysis of a high affinity antibody/antigen interaction performed by multiple Biacore users. *Analytical Biochemistry* 2006 May 15;352(2):208-21)。當符合此條件時，使用1:1朗格繆爾結合模型，自結合感測器圖譜計算各類TL1A及各抗體之間的締合及解離速率常數。結合至人類及獼猴TL1A之抗體1D1、7D4及26B11之Kd值概括於表4中。

表4：抗體1D1、7D4及26B11之Kd值

抗體	人類TL1A			獼猴TL1A		
	k_a (1/Ms)1xE+05	k_d (1/s) 1xE-03	K_D (nM)	k_a (1/Ms)1xE+05	k_d (1/s) 1xE-03	K_D (nM)
1D1	6 ± 2	1.8 ± 0.2	3.1 ± 0.8	6 ± 1	4.1 ± 0.9	7 ± 1
7D4	4 ± 1	0.4 ± 0.1	0.9 ± 0.2	2.0 ± 0.5	1.4 ± 0.3	6.9 ± 0.9
26B11	1.7 ± 0.1	0.11 ± 0.04	0.6 ± 0.2	2.0 ± 0.9	6 ± 2	36 ± 12

實例4：抗TL1A抗體序列

選擇表示各種抗原決定基組之上述中和抗體以用於定序。如下獲得抗TL1A抗體1D1、7D4、26B11、15C11、15A9、9B3及22F9之序列。選擇所關注抗TL1A融合瘤以選殖可變域。萃取來自融合瘤之RNA，經由RT-PCR選殖獲得來自表現抗體之可變區DNA序列。一般而言，均質化一至五百萬次選殖融合瘤細胞以用於總RNA分離，其使用QIAGEN RNAeasy Mini套組經由QIAShredder操作，或使用其他Qiagen套組(諸如RNAeasy微套組)調整細胞數目。隨後使用上標II或上標III逆轉錄酶(Invitrogen)產生第一鏈cDNA。隨後，使用對恆定區具有專一性之引子及5'已知封端(諸如SMART IIa寡型)，藉由PCR產生且擴增抗TL1A IgG可變區之雙鏈cDNA。使所得RT-PCR產物選殖至TOPO-Blunt選殖載體、zero blunt、topo TA或類似載體(Invitrogen)且藉由習知方法定序。

序列列於序列清單表(表40)及展示於圖1中。對於抗體9B3及26B11，自融合瘤選殖多種重鏈且列於序列清單表(表40)及圖1中。對於26B11，用具有VH2可變重鏈域(SEQ ID NO:74)之構築體進行實驗。

圖1I描繪抗體1D1、7D4及26B11之序列比對，其表示上文論述之3個抗原決定基組。圖1J描繪來自抗體7D4及22F9之VH及VL序列比對，其結合至競爭TL1A抗原決定基。此等抗體具有相同VL區，但具有不同VH區。表5提供抗體7D4與22F9之VH域之間胺基酸差異的概述。圖1K描繪抗體26B11及9B3之間序列之比對，其結合至競爭TL1A抗原決定基。此等抗體具有不同VL區，但各自產生多種相同VH區(VH1、VH2)。抗體26B11亦產生第三VH域，稱為MDX-VH。表6提供抗體26B11與9B3之間胺基酸差異之概述。圖1L描繪抗體1D1及抗體15A9及15C11之序列比對，其競爭結合至TL1A。此等抗體具有相同VL區，但各自具有不同VH區。表12提供抗體1D1、15A9及15C11與1D1親和力成熟變異體之間胺基酸差異之概述。圖1M為描繪各種抗TL1A抗體之間的百分比序列一致性的表格。

表5：抗體7D4與及22F9 VH域中之胺基酸差異之概述。對於CDR-H1，序列藉由AntibodyM定義，且經卡貝特定義之殘基為粗體及斜體。

CDR-H1		CDR-H2		CDR-H3		VH域	
22F9中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 61)	7D4中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 99)	22F9中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 62)	7D4中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 100)	22F9中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 63)	7D4中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 101)	22F9中之胺基酸序列	7D4中之胺基酸序列
G	G	W	W	G	A	D85	E85
Y	Y	I	I	Y	H		
T	T	N	S	S	S		
F	F	A	T	S	S		
T	T	G	Y	A	S		
S	S	N	N	W	W		
Y	Y	G	G	F	F		

<i>A</i>	<i>G</i>	N	N	D	D
<i>M</i>	<i>I</i>	T	T	A	A
<i>H</i>	<i>N</i>	K	N	F	F
		Y	S	D	D
		S	A	I	I
		Q	Q		
		K	K		
		F	L		
		Q	Q		
		G	G		

表6：抗體9B3及26B11 VH及VL域中之胺基酸差異之概述。對於CDR-H1，序列藉由AntibodyM定義，且經卡貝特定義之殘基為粗體及斜體。

CDR-L1		VL域		CDR-H1				
26B11中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 76)	9B3中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 13)	26B11中之胺基酸序列	9B3中之胺基酸序列	26B11中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 79)/9B3 VH1中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 16)	26B11中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 82)/9B3 VH2中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 19)	26B11 MDX中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 85)		
R	R	83F	83Y	G	G	G		
A	A			F	F	F		
S	S			T	T	T		
Q	Q			F	F	F		
G	G			S	S	S		
I	I			<i>N</i>	S	<i>N</i>		
S	S			<i>Y</i>	F	<i>Y</i>		
N	S			<i>A</i>	A	<i>A</i>		
W	W			<i>L</i>	M	<i>I</i>		
L	L			H	H	H		
A	A							
CDR-H2		CDR-H3				VH域		
26B11中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 80) /9B3 VH1中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 17)	26B11中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 83) /9B3 VH2中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 20)	26B11 MDX中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 86)	26B11中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 81) /9B3 VH1中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 18)	26B11中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 84) /9B3 VH2中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 21)	26B11 MDX中之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 87)	VH1中之胺基酸	VH2中之胺基酸	MDX中之胺基酸
L	L	L	D	D	D	68A	68T	68T
I	I	I	R	R	R	108M	108L	108M
S	P	P	E	N	N			

Y	F	Y	Y	Y	Y
D	D	D	C	Y	Y
G	G	G	T	G	G
S	S	S	Y	S	S
D	S	N	S	G	G
K	N	N	S	S	S
Y	Y	Y	C	F	F
Y	Y	Y	S	S	S
A	A	A	Y	F	F
D	D	A	D	D	D
S	S	S	A	A	A
V	V	V	F	F	F
K	K	K	D	D	D
G	G	G	I	I	I

實例5：經由噬菌體呈現庫之抗TL1A抗體1D1之親和力成熟

a) 噬菌體庫設計

規劃三個庫，其中每一者隨機化含有1D1（本文中亦被稱作「親本1D1」或野生型1D1或WT 1D1）之VHCDR1、VHCDR2或VHCDR3區。結合至人類TL1A三聚體(參見實例6)之1D1 IgG的X射線結晶研究指示VL不大量參與結合相互作用，因此VL區為不誘變的。使用兩種隨機化類型，藉由Eurofins供應之寡核苷酸二元取代，及藉由IDT (Integrated DNA Technologies)供應之寡核苷酸強化突變誘發(spiking mutagenesis)。在二元取代方法中，用併入初始野生型胺基酸或緊密相關同源物之密碼子置換野生型胺基酸。此突變誘發允許引入細微變化。強化突變誘發涉及以50%比率用所有其他胺基酸置換野生型胺基酸。

在整個庫建置中維持若干高度保守胺基酸—例如Y31、I51及D101因其在人類抗體中之保守而不突變。VHCDR2環之C端末端不突變；記住指出此等殘基在結合功能中之重要性之先前產生的資料。一些可能關鍵位置僅藉由二元取代突變。其他位置經受兩種隨機化方法；此等位置被認為較有可能影響結合親和力。

VHCDR3最嚴重突變，因為傳統上此環在親和力測定中已發揮最

大作用。整個環(除了D101)藉由二元取代及強化突變誘發突變兩者。兩種強化突變誘發寡核苷酸因其長度用於VHCDR3。

b) 噬菌體庫建置

進行突變庫之構造。根據製造商之標準，原發性及繼發性(SOE) PCR 涉及使用 Platinum[®] Taq DNA Polymerase High Fidelity (Invitrogen)。SOE-PCR產物經限制浸漬、純化且選殖至大腸桿菌TG1中之pWRIL-1載體。藉由轉型至2YT瓊脂/100 µg每毫升卡本西林(carbenicillin)/2% (v/v)葡萄糖(2YT-CG)之塗佈連續稀釋物計算總庫尺寸。將來自各電穿孔之總細胞群體塗於含有2YT瓊脂/100 µg每毫升卡本西林/2% (v/v)葡萄糖(2YT-CG)之22-cm生物分析皿(Genetix)上，在30°C下培育隔夜，且最後藉由刮擦及再懸浮於2YT培養液/20% (v/v)甘油中收穫。隨後在-80°C下使得庫等分試樣凝固。

c) 噬菌體庫救援及選擇

救援噬菌體庫，且以兩種不同樣式進行選擇，第一種為經典溶液-相法。在此等選擇中，歷經三輪來選擇庫，其以3 nM生物素標記hTL1A之濃度開始，在第三輪中以50 pM結束。洗滌自第一輪12次增加至第三輪18次。另外，在第三輪中包括含有『解離率競爭』步驟之另一分支，其中添加50 nM過量未經標記之抗原30分鐘。

第二種選擇樣式涉及與第一種選擇樣式相同的生物素標記抗原及珠粒。此等選擇之目的為在第一輪中強有力地驅動朝向高親和力，之後在第二輪中之溫和恢復。完成四個分支選擇，其中兩個在第一輪中含有1 nM生物素標記hTL1A，其餘的分支在第一輪中含有100 pM生物素標記抗原。第一輪亦含有隔夜『解離率競爭』步驟，其中添加100 nM未經標記之抗原18 h。嚴格洗滌亦用於第一輪，其中應用13次洗滌。第二輪選擇涉及四個分支，其種兩個含有1 nM生物素標記-重組型可溶性人類TL1A，其餘兩個含有1 nM生物素標記-重組型可溶性

鼠類TL1A。第二輪中應用十次洗滌。

d) 原發性篩選scFv表現及純化

對於高產量篩選，在22-cm生物分析塔盤(Genetix)中將大腸桿菌選殖系塗於2YT-CG瓊脂，使用QPix II菌落挑選機(Genetix)挑選含有2YT-CG培養液之標準無菌96孔板，且以600 rpm，在37°C及80%濕度下，在Multitron多板培育箱(Infors AG)中生長隔夜。生長之後，將甘油添加至30% (v/v)最終濃度，且在-80°C下儲存板或緊接著將其用於接種含有900 µl 2YT-CG培養液之96孔深孔板。此等在37°C，80%濕度及600 rpm下生長5 h至6 h；藉由將IPTG添加至0.5 mM最終濃度及在28°C下培育隔夜來誘發表現。藉由以1260 g離心及再懸浮於150 µl冰冷周質緩衝液[50 mM Tris-HCl、1 mM乙二胺四乙酸及20%蔗糖(w/v)，pH 8]中集結粒化細胞。藉由添加150微升/孔1:5稀釋之周質緩衝液誘發滲透休克，且將樣本置放於冰上30分鐘。在此之後以3220 g離心10分鐘，且回收由含有表現scFv's之周質部分組成的上清液。使用單點分析中之粗周質提取物進行藉由ELISA或HTRF分析之高產量篩選。

進行小規模、單步驟scFv純化以用於較詳述HTRF滴定及卡斯蛋白酶活性檢定分析。基於在結合ELISA及HTRF篩選分析中之效能選擇所關注大腸桿菌選殖系，且將其接種以用於小規模蛋白質表現及純化。

e) 結合ELISA

在4°C下，用於隔夜PBS中之1 µg/ml人類或鼠類TL1A塗佈Maxisorp板(Nunc)。使用Zoomwasher液體搬運用機器人(Titertek)，用含有0.02% (v/v) Tween-20之250 µl PBS洗滌孔三次，且用具有1%牛血清白蛋白之100 µl PBS/3% (w/v)乾燥乳蛋白阻斷該等孔1 h。用具有2%牛血清白蛋白之PBS/6% (w/v)乾燥乳蛋白阻斷粗周質提取物

(50%, v/v) 1 h。隨後，用HRP結合抗c-myc抗體(Roche)，在1:2500最終濃度中培育經阻斷之周質提取物(50%, v/v)30分鐘，隨後添加至經塗佈之ELISA板，將其培育另外2 h。在Zoomwasher上四次洗滌循環之後，使用UltraTMB (Pierce)使反應物顯影，且藉由1:1添加0.18 M磷酸停止反應。在EnVision Multiplate Reader上，在450 nm處讀取該板。使用Decision Site 8 (Spotfire)及Prism 5 (GraphPad)軟體繪製所有資料。

f) 高產量競爭HTRF分析

建立高產量競爭HTRF分析以便允許鑑別改良親和力之選殖系。根據製造商之說明書，使用穴狀合物標記套組(CisBio)用鎔穴狀合物標記親本1D1抗體。最終反應混合物在HTRF Detection Buffer (Cisbio)於中之20 μ l總反應物體積中含有6 nM生物素標記重組型可溶性人類或鼠類TL1A、1:1600稀釋SA-XL665 (CisBio)、1:1000稀釋鎔穴狀合物標記親本1D1及含有所關注scFv's之10% (v/v)周質萃提取物(如上文所描述製備)。在MiniTrak Liquid Handling Platform (Perkin-Elmer)上，將試劑連續添加至384孔小體積黑色板(Nunc)。使反應在室溫下進行3小時，隨後在EnVision Multilabel Plate Reader (Perkin-Elmer)上讀取該等板，其中在340 nm處激發讀取且在615 nm處(量測來自1D1鎔穴狀合物之輸入供體螢光)及665 nm處(量測來自SAXL665之輸出受體螢光)兩次發射讀取。所有讀取表示為螢光變化之百分比(% Δ F)，如先前所描述(Finlay等人, J. Mol Biol 388(3):541-58 (2009))。使用Decision Site 8 (Spotfire)及Prism 5 (GraphPad)軟體繪製所有資料。

g) 重組IgG，及表現及純化

自所選選殖系之凝固儲備液接種該等選殖系，且使其在250 rpm、37°C下在含有具100 μ g/ml卡本西林之150 μ l 2YT培養基之單孔中生長隔夜。接著，將0.5 μ l各隔夜培養物添加至PCR混合物。正向

引子讀取5' CAACAGCTACAGGCGCGCACTCCCAGGTTTCAGCTGGTG3' (SEQ ID NO:393)，且反向引子讀取5' GACCGATGGGCCCTTGGTCGACGCTGAGGAGACGGTGAC3' (SEQ ID NO:394)。隨後彙集並在2%瓊脂糖凝膠上分解所有PCR反應物。使用QIAquick凝膠萃取套組(Qiagen)切離並純化大約400 bp條帶。隨後使經純化之PCR產物在50°C下經受BssHII浸漬液3 h，之後在80°C下去活化20 min。然後，將0.6 µL牛血清白蛋白(100x)及3 µL SalI酶添加至反應物，且使其在50°C下浸漬另外3小時，之後在65°C下去活化20 min。在2%瓊脂糖凝膠(凝膠經純化)上分解主體浸漬物，且隨後接合至經工程改造而在Fc中包括效應功能無效突變(亦稱作「三倍突變」或「3mut」)之表現載體。

在標準轉染之後，IgG在30 ml HEK293細胞(Invitrogen)中暫時表現。在37°C，7% CO₂條件下5天之後收穫改良性培養基，且藉由離心移除細胞。過濾所得上清液，且使用ProPlus 40 ul Resin端與MEA機器人(均Phynexus Inc)進行純化。簡言之，在洗滌緩衝液(Phynexus)中端平衡之後，以0.5 ml/min流速，經由各端抽取1 ml改良性培養基6次以在丟棄之前能夠藉由ProA/G混合樹脂捕捉IgG。用所有30 ml培養基隔夜重複此步驟。在使用兩種緩衝液(Phynexus Inc)之洗液步驟之後，用0.1 M甘胺酸(pH 2)溶離所捕捉之蛋白質，且用1 M Tris (pH 9)中和。使經純化之蛋白質緩衝交換至PBS，藉由MicroBCA (Thermo)測定濃度，且藉由減少SDS-PAGE測定純度。

h) 卡斯蛋白酶活性分析

測試在初始篩選後鑑別之經純化之scFv及稍後重組之IgG在TF-1細胞(人類紅白血病細胞株)中的中和TL1A誘發卡斯蛋白酶活性之能力，以確保已經維持功能性。第一天，將TF-1細胞接種至每毫升 3×10^5 細胞密度，且在37°C，5% CO₂條件下培育。第二天，在37°C下，用3倍稀釋系列scFv，以40 nM起始培育環己醯亞胺(20 µg/ml)與

hTL1A (125 ng/ml)之刺激混合物30 min。將TF-1細胞(50 000細胞/孔)添加至刺激scFv混合物。在37°C下培育6 h之後，每孔添加100 µl Caspase-Glo 3/7試劑(Promega)。在室溫下培育該板15 min，之後在Envision Plate Reader (Perkin-Elmer)上在700 nm處讀取。進行一式兩份分析，且使用Prism 5 (GraphPad)軟體繪製資料。

i) IgG之Biacore分析

使用T-200生物感測器，系列S CM5晶片及固定於10 mM乙酸鈉固定緩衝液(pH 5.0)中之大約4000 RU(反應單位)抗人類IgG (GE Healthcare)進行Biacore分析。如下文所描述，建立分析條件以使質量轉移、親合力及再結合現象之影響最小化。在獨立流槽上進行空白固定以用於參考扣除。在操作緩衝液(PBS、300 mM氯化鈉、3.2 mM乙二胺四乙酸、0.01% Tween 20)稀釋經純化之IgG，且使用100 ul/min流速低濃度(<30 RU)捕捉2 min，以減小可能的藉由三聚TL1A之再結合。以100 ul/min流速將TL1A注入範圍濃度(0.4 nM至33 nM)操作緩衝液中30 s，之後為用3M氯化鎂及操作緩衝液之兩個30秒再生步驟。使用Biacore T-200評估軟體(1.0版)分析各濃度之參考扣除感測器圖譜。

k) 庫QC定序

自構築之1D1突變scFv庫中之每一者(VHCDR1、VHCDR2、VHCDR3A及VHCDR3B)傳送單菌落以用於QC序列分析。序列分析結果展示在突變誘發策略中之所有標靶位置上併入所有所需突變。

l) 親和力成熟的變異體之鑑別及分析

自各選擇分支隨機挑選選殖系，且首先以粗制、單點周質製品(periprep)形式篩選。藉由噬菌體呈現選擇方法濃化經結合ELISA鑑別且表現TL1A結合scFv之選殖系，其中觀察到兩種選擇方法之第一輪至第三輪結合子數目增加。HTRF分析在競爭scFv抗體存在下量測銜穴狀合物標記親本1D1 IgG結合至重組型可溶性人類/鼠類TL1A後觀

察到的螢光中之減少量。此允許鑑別強烈競爭結合至1D1之初始抗原決定基的選殖系，其已顯示調節活體內生物效能。類似地，觀察到在3輪選擇之後擷取的競爭選殖系數目增加。由於無法測定周質製品濃度，因此為了測定表現在分析信號上之效應，取用 $\% \Delta F$ 類似於親本1D1周質製品或比親本1D1周質製品更好的彼等物用於進一步分析。自經典選擇篩選800選殖系，且選擇270選殖系以用於確認篩選及序列分析，同時自第二選擇方法篩選另外800選殖系且取用120選殖系。

m) 序列分析

在初步篩選中為陽性之選殖系之序列分析導致自經典選擇鑑別40個獨特序列，且自第二選擇鑑別另外13個獨特序列，之後用糖基化基元(NXS, NXT)移除任何選殖系。在所有3個VH CDR中鑑別到突變。一些此等變異體之重鏈可變域(VH)序列提供於序列清單表(表40)及圖1中。

使所有選殖系如經純化之scFv一樣經受進一步分析，HTRF競爭分析及卡斯蛋白酶活性分析兩者指示所有選殖系可與親本1D1競爭結合至TL1A且以濃度相關方式抑制卡斯蛋白酶活性(資料未示)。隨後將scFvs重組成IgG以用於進一步分析，其中類似地所有命中物(hit)在HTRF分析中展示與親本1D1競爭及抑制卡斯蛋白酶活性之能力。然而，由於可能堆疊效應，兩種都不能用於排序選殖系。最終濃度為2 nM之TL1A用於卡斯蛋白酶分析，威信選殖系已傳遞分析之偵測極限，且需要進一步最佳化以便精確排序各選殖系之效能。

IgG之Biacore分析展示許多命中物之 $KD < 2$ nM，且15個命中無之 $KD < 1$ nM (表7)。觀察到VHCDR3及VHCDR2突變之選殖系中之最大親和力改良(KD 增加2至6倍)，其中所有VHCDR3變異體包括Asn至His突變。VHCDR3變異體在位置93均包括絲胺酸(S)至丙胺酸(A)突變。此等變異體為之重鏈可變域(VH)序列提供於表8、序列清單表(表40)

及圖1中。此等變異體具有與親本1D1抗體相同的輕鏈。

表7：經由噬菌體呈現之親和力成熟抗TL1A IgG之親和力改良

抗體選殖系	ka (1/Ms) ×10 ⁻⁵	kd (1/s) ×10 ⁻³	平均KD (nM)
1D1	11.7	1.77	2 (±0.5)
D37	12.6	0.35	0.3258 (±0.03)
D24	20.44	0.806	0.3941 (±0.03)
DH3	24.91	1.017	0.4117 (±0.07)
D38	10.5	0.463	0.4399 (±0.046)
D39	7.84	0.355	0.4417 (±0.04)
D25	8.68	0.387	0.4530 (± 0.08)
D31	8.221	0.42	0.518 (±0.06)
D28	10.89	0.568	0.527 (±0.08)
DH10	8.528	0.5	0.5885 (±0.04)
D5	7.765	0.478	0.6248 (± 0.03)
D18	7.173	0.473	0.6624 (± 0.06)
D29	10.13	0.712	0.705 (±0.08)
D21	7.452	0.52	0.7093 (± 0.08)
DH9	10.35	0.866	0.84 (±0.1)
DH8	9.768	0.896	0.9245 (±0.137)

表8：經由噬菌體呈現之親和力成熟1D1變異體之VH CDR序列。相對於1D1親本選殖系之突變位置為加下劃線的。對於CDR-H1，序列藉由AntibodyM定義，且經卡貝特定義之殘基為粗體及斜體。

選殖系名稱	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
1D1親本VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO: 113	WISTYNGNTNYARMLQG SEQ ID NO:114	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO:115
1D1 D5 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:263	WISTYNGNTNYARMLQG SEQ ID NO:264	ENYYGSGA <u>FR</u> GGMDG SEQ ID NO:265
1D1 D18 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:266	WISTYNGN <u>TH</u> YARMLQG SEQ ID NO: 267	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO:268
1D1 D21 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:269	WISTYNG <u>K</u> <u>TH</u> YARMLQG SEQ ID NO: 270	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 271
1D1 D24 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:272	WIS <u>P</u> YNGN <u>TH</u> YARMLQG SEQ ID NO: 273	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 274
1D1 D25 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:275	WISTYNG <u>A</u> <u>TH</u> YARMLQG SEQ ID NO: 276	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 277
1D1 D28 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:278	WISTYNG <u>K</u> <u>TH</u> YARM <u>H</u> QG SEQ ID NO: 279	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 280
1D1 D29 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:281	WIS <u>S</u> YNGN <u>TH</u> YARMLQG SEQ ID NO: 282	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 283
1D1 D31 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:284	WISTYNGN <u>K</u> <u>H</u> YARMLQG SEQ ID NO: 285	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 286
1D1 D37 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:287	WISTYNG <u>G</u> <u>TH</u> YARMLQG SEQ ID NO: 288	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 289
1D1 D38 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:290	WISTYNG <u>V</u> <u>TH</u> YARMLQG SEQ ID NO: 291	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 292

1D1 D39 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:293	WISTYNGNTNYARMLQG SEQ ID NO: 294	ENYYGSG A YRGGMD A SEQ ID NO: 295
1D1 DH3 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:296	WISTYNGNTH Y AQMLQG SEQ ID NO: 297	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 298
1D1 DH8 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:299	WIS A YNGNTH Y ARMLQG SEQ ID NO: 300	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 301
1D1 DH9 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:302	WIS P YNG K TH Y ARMLQG SEQ ID NO: 303	ENYYGSGSYRGGMDV SEQ ID NO: 304
1D1 DH10 VH	GYSFT YYGIS SEQ ID NO:305	WISTYNGNTNYARMLQG SEQ ID NO: 306	ENYYGSG A YRGGMDV SEQ ID NO: 307

亦測試選殖系對於鼠類及獼猴TL1A兩者之親和力，其中觀察到類似親和力增加(表9)。親和力增加大部分來源於解離速率改良。在測試針對鼠類及獼猴TL1A之跨種類反應性時，亦觀察到親和力改良(表9)。

表9：主要抗TL1A IgG對人類、鼠類及獼猴TL1A之親和力

抗體選殖系	人類TL1A KD pM	鼠類TL1A KD pM	獼猴TL1A KD pM
1D1	1436	1320	1670
D37	305	786.6	334.9
D24	931.6	803.9	942.5
DH3	560.3	620.3	674.6
D38	686.6	1294	610.8
D39	441	612.6	395.5

實例6：抗TL1A抗體1D1之晶體結構測定

野生型人類TL1A形成二硫鍵連接的多聚體，其使純化複雜化且在文獻中導致低解析度晶體結構。出於此原因，C95S/C135S雙重突變體用於結晶。突變TL1A在大腸桿菌中表現，且使用Ni螯合層析法之後離子交換層析法及最終尺寸排阻步驟純化該突變TL1A。

藉由用木瓜蛋白酶浸漬製備來自親本1D1 IgG之Fab片段。初始嘗試使具有1D1 Fab之TL1A複合物生長晶體為不成功的。隨後，1D1 scFv-Fc在HEK細胞中表現。使用木瓜蛋白酶，藉由蛋白A捕捉物及裂解自Fc之scFv，自改良性培養基純化scFv-Fc。經分離scFv在VH及VL域之間連接處部分裂解，但經削減的物質仍能夠結合至TL1A。1D1 scFv與TL1A之複合物在硫氰化鉀與丁二酸之溶液中形成立方晶體。

在先進光子源之光束線17-ID中，將資料收集至2.5 Å。使用TL1A之公開結構(PDB編碼2RJL)及可變域結構集，藉由分子置換解析結構。在重建及優化之後，最終R_{free}值為0.237，R_{work}為0.199。晶體結構具有在不對稱單元中結合至單個TL1A單體之1D1 scFv之單個複本。藉由來自在立方空間群P432中連接單位晶胞對角之三重軸之結晶對稱產生三聚體(圖5)。抗體與二種在相同凹槽中結合之單體之相鄰面相互作用，如同見於誘餌受體DCR3在其共同結構中與TL1A與相互作用。從具有其信號傳導受體之其他TNF家族成員結構類推，假定此抗體結合模式將直接阻斷其與DR3受體之信號傳導相互作用。幾乎所有互補位含於重鏈內。

實例7：親和力增加點突變之計算設計

使用晶體結構，調節來自Smith and Kortemme 2010 (在<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0020451>可公開獲得)之序列公差方案用於鑑別可改良1D1對於TL1A結合親和力之突變。此方案使用來自華盛頓大學(University of Washington)之Rosetta蛋白質設計軟體套件相對快速評估極大量序列。對重鏈CDR中之每一者進行獨立實驗。允許TL1A界面之定義距離內的殘基改變。

由於來自CDR 2及3之接觸殘基在平行噬菌體呈現最佳化中經良好取樣，因此吾人集中於來自CDR H1之結果。特定言之，顯而易見1D1中之絲胺酸28內埋於界面中，但不形成任何強氫鍵(圖6)。序列公差方案建議取代天冬胺酸(圖7)、天冬醯胺或麩醯胺酸以及支持在位置31之酪胺酸至組胺酸突變。使用來自Fox Chase Cancer Center之程序SCWRL及使用來自Schrodinger, Inc.之Macromodel，藉由模型化突變進一步檢測此等選擇方案，以最小化且計算結合能量之變化。隨後進行此等突變(表10)，且測試所得蛋白質之結合。

表10：用於1D1中結合改良測試選擇之突變

突變	預測ddG	Kd (nM)
WT 1D1 (親本)	0	2.3
S28D	-6.7	0.42
S28N	-10.2	未結合(產生糖基化位點)
S28Q	-10.0	6.8
Y31H	-17.7	12.7

選擇S28D之變體以用於與來自CDR H2及H3之噬菌體呈現最佳化之最佳化序列組合，產生Kd<0.1 nM之變異體。此等變異體及其VH CDR序列列於表11 (選殖系1D1 1.1-1.14)中。為進一步嘗試改良親和力，組合發現於CDRH2及CDRH3之噬菌體呈現篩選中之有益突變以尋求協同作用，(選殖系1D1 1.15-1.26)。在分析所有此等選殖系之後，將突變S28D添加至最佳CDRH2與CDRH3組合，VH1.27-VH1.34。此等變異體中之每一者之重鏈可變域(VH)序列列於表40及圖1中。此等變異體具有與親本抗體1D1相同的輕鏈。

表12提供相比於來自表8及表11之親和力成熟變異體，以及與抗體1D1競爭一樣結合至相同TL1A抗原決定基之抗體15C11及15A9，抗體1D1之VH區中之各種胺基酸取代的概述(參見圖1L)。

表11：經由具有優於1D1之改良親和力之計算設計及噬菌體呈現之親和力成熟1D1變異體的清單。相對於1D1親本選殖系之突變位置為加下劃線的。對於CDR-H1，序列藉由AntibodyM定義，且經卡貝特定義之殘基為粗體及斜體。

選殖系名稱	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
1D1	GYSFT <i>YYGIS</i>	113	WISTYNGNTNYARMLQG	114	ENYYGSGSYRGGMDV	115
1D1 1.1	GYD <u>F</u> T <i>YYGIS</i>	308	WISTYNGNTNYARMLQG	309	ENYYGSGSYRGGMDV	310
1D1 1.3	GYQ <u>F</u> T <i>YYGIS</i>	311	WISTYNGNTNYARMLQG	312	ENYYGSGSYRGGMDV	313
1D1 1.4	GYSFT <i>HYGIS</i>	314	WISTYNGNTNYARMLQG	315	ENYYGSGSYRGGMDV	316
1D1 1.5	GYN <u>F</u> R <i>YYGIS</i>	317	WISTYNGNTNYARMLQG	318	ENYYGSGSYRGGMDV	319
1D1 1.7	GYSFT <i>YYGIS</i>	320	WISTYNG <u>K</u> TNYARMLQG	321	ENYYGSGSYRGGMDV	322
1D1 1.8	GYSF <u>R</u> <i>YYGIS</i>	323	WISTYNGN <u>T</u> HYARMLQG	324	ENYYGSGSYRGGMDV	325
1D1 1.9	GYSFT <i>YYGIS</i>	326	WISTYNGN <u>T</u> HYARMLQG	327	ENYYGSG <u>A</u> YRGGMDV	328
1D1 1.10	GYSFT <i>YYGIS</i>	329	WIS <u>P</u> YNG <u>K</u> <u>T</u> HYARMLQG	330	ENYYGSG <u>A</u> YRGGMDV	331
1D1 1.11	GYSF <u>R</u> <i>YYGIS</i>	332	WISTYNGN <u>T</u> HYARMLQG	333	ENYYGSG <u>A</u> YRGGMDV	334

1D1 1.13	GYSFT <u>HYGIS</u>	335	WISPYNGK <u>THYARMLQG</u>	336	ENYYGSG <u>AYRGGMDV</u>	337
1D1 1.15	GYSFT <u>YYGIS</u>	338	WISPYNGG <u>THYAQMLQG</u>	339	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	340
1D1 1.16	GYSFT <u>YYGIS</u>	341	WISPYNGV <u>THYAQMLQG</u>	342	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	343
1D1 1.17	GYSFT <u>YYGIS</u>	344	WISPYNG <u>ATHYAQMLQG</u>	345	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	346
1D1 1.18	GYSFT <u>YYGIS</u>	347	WISPYNGNK <u>HYAQMLQG</u>	348	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	349
1D1 1.19	GYSFT <u>YYGIS</u>	350	WISTYNGG <u>THYARMLQG</u>	351	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	352
1D1 1.20	GYSFT <u>YYGIS</u>	353	WISPYNGN <u>THYARMLQG</u>	354	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	355
1D1 1.21	GYSFT <u>YYGIS</u>	356	WISTYNGN <u>THYAQMLQG</u>	357	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	358
1D1 1.22	GYSFT <u>YYGIS</u>	359	WISTYNGV <u>THYARMLQG</u>	360	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	361
1D1 1.23	GYSFT <u>YYGIS</u>	362	WISTYNG <u>ATHYARMLQG</u>	363	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	364
1D1 1.24	GYSFT <u>YYGIS</u>	365	WISTYNGNK <u>HYARMLQG</u>	366	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	367
1D1 1.25	GYSFT <u>YYGIS</u>	368	WISTYNGK <u>THYARMHQG</u>	369	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	370
1D1 1.26	GYSFT <u>YYGIS</u>	371	WISTYNGN <u>THYARMLQG</u>	372	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	373
1D1 1.27	GY <u>DFTYYGIS</u>	202	WISTYNGN <u>THYARMLQG</u>	203	ENYYGSG <u>SYRGGMDV</u>	204
1D1 1.28	GY <u>DFTYYGIS</u>	209	WISTYNGNK <u>HYARMLQG</u>	210	ENYYGSG <u>SYRGGMDV</u>	211
1D1 1.29	GY <u>DFTYYGIS</u>	216	WISTYNGG <u>THYARMLQG</u>	217	ENYYGSG <u>SYRGGMDV</u>	218
1D1 1.30	GY <u>DFTYYGIS</u>	223	WISTYNGV <u>THYARMLQG</u>	224	ENYYGSG <u>SYRGGMDV</u>	225
1D1 1.31	GY <u>DFTYYGIS</u>	230	WISTYNGN <u>THYARMLQG</u>	231	ENYYGSG <u>AYRGGMDV</u>	232
1D1 1.32	GY <u>DFTYYGIS</u>	237	WISTYNGG <u>THYARMLQG</u>	238	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	239
1D1 1.33	GY <u>DFTYYGIS</u>	244	WISTYNGV <u>THYARMLQG</u>	245	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	246
1D1 1.34	GY <u>DFTYYGIS</u>	251	WISTYNGK <u>THYARMHQG</u>	252	ENYYGSG <u>AYRGGMDA</u>	253

表12：相對於VH及VH CDR中之母體1D1抗體，1D1變異抗體及抗體15C11及15A9中之胺基酸取代的概述。對於CDR-H1，序列藉由AntibodyM定義，且經卡貝特定義之殘基為粗體及斜體。

CDR-H1*		CDR-H2		CDR-H3		VH域	
1D1中之胺基酸序列(SEQ ID NO: 113)	變異胺基酸(SEQ ID NO: 376)	1D1中之胺基酸序列(SEQ ID NO: 114)	變異胺基酸(SEQ ID NO: 379)	1D1中之胺基酸序列(SEQ ID NO: 115)	變異胺基酸(SEQ ID NO: 382)	1D1中之胺基酸序列	變異胺基酸
G		W		E		76R	76T
Y		I		N		81E	81D
S	D, Q, N, P	S		Y			
F		T	P, S, A	Y			
T	R	Y		G			
Y	H, N, T	N		S			
Y		G		G			
G		N	K, A, G, V,	S	A		
I		T	K,	Y	F		
S		N	H	R			
		Y		G			
		A		G			
		R	Q	M			
		M	K	D			
		L	H	V	G, A		
		Q	Q				
		G	G				

實例8：經由Biacore/Kinexa，藉由1D1及上述親和力經最佳化選殖系測定TL1A結合

為藉由表面電漿子共振來表徵各種1D1變異抗TL1A抗體至可溶性重組型TL1A之結合動力學，各抗TL1A抗體係表現成IgG1抗體。使用脂染胺轉染方法建立可識別TL1A (1D1親本、7D4及26B11)之抗體的穩定表現池。CHO細胞生長至80%匯合度；向重鏈及輕鏈兩者添加25 ug DNA。在建立表現池的同時，於三/四天時程內重複用R1+10% FBS交換消耗培養基。隨後，將表現池調適成無血清懸浮液。藉由蛋白A純化此物質，且作為該程序中對照之用。

藉由在50 mL HEK 293短暫性轉染中之小規模表現測試1D1之新選殖變異體。使用AKTA表現系統之蛋白A樹脂小規模純化提供可在較早用於篩選之Biacore及基於細胞之分析中操作的蛋白質。隨著選擇選殖系用於進一步表徵，進行大規模短暫表現及穩定細胞株發展。

使用Biacore T100或T200儀器，經由將抗人類IgG (GE Healthcare)直接固定至羧基甲基化聚葡萄糖感測器晶片表面(CM5)來捕捉抗體。經由胺偶合使抗人類IgG固定至大約4,000至13,000反應單位(RU)密度。在8.1 mM Na₂HPO₄、1.47 mM KH₂PO₄ (pH 7.2)、237 mM NaCl、2.7 mM KCl、3.4 mM EDTA及0.01% tween 20 (PBS-NET)中將抗體稀釋至0.075 µg/ml至0.15 µg/ml，且以5 µl/min流速注入抗hIgG表面約1至2分鐘，以達成小於30 RU之低捕捉濃度。在捕捉之後，將流速增加至100 µl/min，且注入在PBS-NET中各種濃度範圍介於0.195 nM至100 nM之重組型可溶性人類TL1A (SEQ ID NO:254)、重組型可溶性獼猴TL1A (SEQ ID NO:259)、重組型可溶性小鼠TL1A (SEQ ID NO:260)、重組型可溶性大鼠TL1A (SEQ ID NO:261)或重組型可溶性兔TL1A (SEQ ID NO:262)以用於大致2至3分鐘締合且使其解離約3至60分鐘。在各循環末端，藉由30秒3M MgCl₂脈衝，之後兩個

連續15秒PBS-NET脈衝更新整個抗人類IgG表面。或者，用兩個30秒含有0.46M KSCN、1.83 M MgCl₂、0.92 M尿素及1.83 M胍HCl之離子溶液脈衝(pH 7.4)，之後單個具有PBS-NET之30秒脈衝更新表面。所有注入以10 Hz之收集速率在25°C下進行。使用對照表面及緩衝劑注入兩者雙重參考所有感測器圖譜。藉由將資料擬合至Biacore T100、T200評估軟體v1.0或BIAevaluation軟體v4.1.1中之1:1模型及等式 $K_D = k_d/k_a$ 測定速率常數。

使用動力排除分析(KinExA)在KinExA 3200儀器(Sapidyne)上量測各人類TL1A之抗TL1A抗體之平衡解離常數(K_D)。此分析涉及預培育抗體：在使用固相組分量測未結合抗體含量之前，使抗原混合物在溶液中足夠長時間以達到平衡。為製備固相，用於1ml PBS (pH 7.4)中之30 ug/ml重組型人類TL1A塗佈兩百毫克聚甲基丙烯酸甲酯珠粒(PMMA, Sapidyne)，且在室溫下滾揉兩小時。在PBS中稀釋至多總共27 ml之前，在室溫下用PBS加10mg/ml牛血清白蛋白(牛血清白蛋白，Sigma)阻斷珠粒1小時。對於溶液中之組分，將各抗體保持在恆定濃度下，同時240 fM至100 nM之廣泛範圍PBS加1 mg/ml牛血清白蛋白中滴定人類、獼猴或小鼠TL1A。保持抗體濃度接近K_D控制曲線之估計K_D或保持濃度10倍或10倍以上高於抗原結合濃度(ABC)-控制曲線之估計K_D。用於各滴定系列，僅包括緩衝液樣本及抗體樣本。各抗體：在室溫下滾揉TL1A混合物至少六小時以達到平衡，且隨後將各混合物注入遍及於儀器流量槽中之TL1A-塗佈珠粒之固相。僅自由、未佔用抗體結合至珠粒，且偵測到500 ul 0.25ug/ml或1.5 ug/ml Alexa-647山羊抗人類IgG (H+L)抗體(Jackson)以0.25 ml/min傳遞至流槽。在各樣本之間補給珠粒。如僅藉由抗體樣本量測，將偵測自由抗體之結合信號轉變成自由、未結合抗體，且相較於各TL1A濃度作圖。對於各抗體，使用n-曲線分析軟體3.1.4版同時擬合K_D及ABC控制曲線以將

曲線擬合成『親和力未知配體』模型且量測平衡 K_D 。

為評估即時TL1A結合，經由抗IgG以低於30 RU低密度至Biacore感測器晶片表面來捕捉各抗體。有意保持較低捕捉濃度以允許1:1結合之條件，避免親合力之衝擊，且使解離期間之再結合最小化。在捕捉濃度高於30 RU時，觀察到1D1具有較慢解離率，其很可能歸因於此等併發情況。

正如預期的，對於所有種類TL1A，結合至1D1及親和力成熟選殖系中之每一者視測試TL1A之濃度而定。在細胞激素濃度最高時，有時解離相延長至60分鐘以達成結合信號至少減小5%。此為建議精確量測相對緩慢抗原解離速率之最小減少量。當符合此條件時，使用1:1朗格繆爾結合模型(表13-表17)，自結合感測器圖譜計算各類TL1A及各抗體之間的締合及解離速率常數。對於在結合人類TL1A時不符合此標準之親和力成熟抗體，解離率過緩慢而無法量測且估計 K_D 小於100 pM (表13)。

表13：抗TL1A抗體至人類TL1A之結合動力學

抗體	$k_a(1/Ms)1xE+05$	$k_d(1/s) 1xE-04$	$t_{1/2} (s)$	$K_D(pM)$
1D1	6 ± 2	18 ± 2	397	3112 ± 816
1D1 1.27		太慢而無法量測		< 100
1D1 1.28		太慢而無法量測		< 100
1D1 1.29		太慢而無法量測		< 100
1D1 1.30		太慢而無法量測		< 100
1D1 1.31		太慢而無法量測		< 100
1D1 1.32		太慢而無法量測		< 100
1D1 1.33		太慢而無法量測		< 100
1D1 1.34		太慢而無法量測		< 100

表14：抗TL1A抗體至食蟹獼猴TL1A之結合動力學

抗體	$k_a(1/Ms)1xE+05$	$k_d(1/s) 1xE-04$	$t_{1/2} (s)$	$K_D(pM)$
1D1	6 ± 1	41 ± 9	169	6694 ± 1094
1D1 1.27	3.9 ± 0.8	0.8 ± 0.2	8443	220 ± 87
1D1 1.28	3.8 ± 0.2	0.54 ± 0.05	12924	144 ± 21
1D1 1.29	4.9 ± 0.4	0.45 ± 0.004	15553	92 ± 14
1D1 1.30	4.1 ± 0.3	0.6 ± 0.1	11915	142 ± 21
1D1 1.31	4.5 ± 0.4	0.36 ± 0.07	19236	81 ± 23

1D1 1.32	4.6 ± 0.5	0.29 ± 0.05	23874	66 ± 17
1D1 1.33	3.6 ± 0.4	0.37 ± 0.05	18517	107 ± 28
1D1 1.34	4.4 ± 0.4	0.36 ± 0.05	19380	83 ± 18

表15：抗TL1A抗體至小鼠TL1A之結合動力學

抗體	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	$t_{1/2}$ (s)	K_D (pM)
1D1	4.9 ± 0.9	36 ± 6	195	7286 ± 756
1D1 1.27	2.7 ± 0.5	4.3 ± 0.5	1616	1643 ± 547
1D1 1.28	2.1 ± 0.4	3.2 ± 0.5	2166	153 ± 430
1D1 1.29	2.6 ± 0.4	7 ± 1	947	2860 ± 812
1D1 1.30	1.4 ± 0.3	7 ± 2	1075	5253 ± 1964
1D1 1.31	2.7 ± 0.3	2.7 ± 0.06	2525	1059 ± 336
1D1 1.32	2.6 ± 0.4	2.3 ± 0.03	2971	906 ± 234
1D1 1.33	1.6 ± 0.1	2.9 ± 0.06	2342	1910 ± 485
1D1 1.34	2.5 ± 0.3	2.8 ± 0.6	2508	1109 ± 335

表16：抗TL1A抗體至大鼠TL1A之結合動力學

抗體	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-03	$t_{1/2}$ (s)	K_D (pM)
1D1	17.1 ± 3.2	13.4 ± 0.4	52	8141 ± 1775
1D1 1.27	6.7 ± 0.2	7.2 ± 0.4	96	10903 ± 1047
1D1 1.30	2.4 ± 0.1	9.8 ± 2.1	71	41890 ± 10820
1D1 1.31	5.4 ± 0.1	2.6 ± 0.1	263	4858 ± 249
1D1 1.32	5.8 ± 0.01	2.9 ± 0.1	237	5022 ± 95
1D1 1.34	4.1 ± 0.2	2.4 ± 0.01	286	5924 ± 306

表17：抗TL1A抗體至兔TL1A之結合動力學

抗體	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	$t_{1/2}$ (s)	K_D (pM)
1D1	6.1 ± 0.7	7.9 ± 0.24	877	1313 ± 191
1D1 1.27	3.0 ± 0.2	1.4 ± 0.02	4928	478 ± 31
1D1 1.31	3.2 ± 0.4	1.1 ± 0.04	6075	361 ± 31

基於溶液動力排除分析(KinExA)進行為正交技術以量測平衡 K_D 值。產生各親和力成熟的抗體與TL1A之 K_D 控制及ABC控制曲線兩者。同樣產生親本1D1抗體之曲線，且產生來自1D1抗體之Fab用作比較物。使用「親和力未知配體」模型進行n-曲線分析以測定各抗體之平衡 K_D (表18)。對於具有可不藉由表面電漿子共振測定之 K_D 之親和力成熟抗體，所量測平衡 K_D 可區分此等抗體與親本1D1抗體。

表18：1D1變異抗體之平衡KD

抗體	人類TL1A	獼猴TL1A	大鼠TL1A
	KinExA K_D (pM)	KinExA K_D (pM)	KinExA K_D (pM)
1D1	84, 127 (n=2)	384	383
1D1 Fab	3000	N.D.	N.D.
1D1 1.27	7.69	N.D.	N.D.

1D1 1.28	2.52	N.D.	N.D.
1D1 1.29	19.4	N.D.	N.D.
1D1 1.30	6.8	N.D.	N.D.
1D1 1.31	1.38, 3.6 (n=2)	3.5	95.3
1D11.32	6.15	N.D.	N.D.
1D11.33	10.6	N.D.	N.D.
1D11.34	1.16	N.D.	N.D.

由於TL1A之均三聚組合物及在溶液中進行KinExA K_D 之事實，多價TL1A形成具有二價抗體之晶格結構為有可能的。因此，KinExA K_D 值很可能包括親合力指數。由於1D1 Fab蛋白之可供使用性，測定1D1抗體之親合力指數。1D1 Fab以3 nM平衡 K_D 結合人類TL1A (表18)。Fab對於人類TL1A為單價，且相應地KinExA K_D 在Biacore感測器晶片表面上1:1結合條件下與全長抗體具有一致 3.2 ± 0.9 nM K_D 。Fab不足以藉由SPR量測人類TL1A之 K_D 。與藉由KinExA量測之127 pM K_D 相比較，1D1之親合力指數為明顯24。親和力成熟抗體之親合力指數未知，且不必與親本1D1抗體之指數之明顯24倍相同。

實例9：7D4 Fab、26B11 Fab及1D1 1.31 scFv及DR3與TL1A之晶體結構

C95S/C135S雙重突變體TL1A在大腸桿菌中表現且如實例6中所描述經純化。藉由用木瓜蛋白酶使全長IgG裂解且使用蛋白A樹脂移除Fc來獲得抗體7D4之Fab片段。以1:1莫耳比使Fab與雙重突變體TL1A混合，且藉由SEC純化所得複合物。複合物之晶體在100 mM Tris (pH 8)，25% PEG 400中形成。

先進光子源之光束線17-ID處之3.1 Å。藉由分子置換解析結構並優化至0.187/0.238之R/Rfree (圖8)。晶體結構在空間群I213之不對稱單元中具有結合至單個7D4 Fab片段之TL1A單個複本。至於1D1，藉由結晶對稱產生生物三聚體。相比於與相鄰TL1A單體之間受體結合凹槽相互作用之1D1，7D4抗原決定基幾乎完全含於單個TL1A單體內。然而，抗原決定基為充分寬的以致預期7D4結合將直接干擾受體

結合，如在基於細胞之中和分析中所見。

對於測定TL1A與26B11之共同結構，使相同雙重突變體TL1A與26B11之Fab片段組合且藉由SEC純化所得複合物。在16% PEG 3350、250 mM硝酸銨中獲得晶體，且繞射至先進光子源光束線17-ID處之2.5 Å。將結構優化至0.177/0.224之R/Rfree值(圖9)。結晶不對稱單元含有2個複合物複本。出人意料地，TL1A分子在晶體中不形成生物活性三聚體。結晶溶液之低pH可引起三聚體之解離。在與26B11 Fab及TL1A 3:3複合物之分子量一致的時間自凝膠過濾管柱溶離，表明抗體不干擾三聚作用。此外，若26B11複合物中之TL1A在TL1A三聚體結構上疊加，則在26B11 Fab之個別複本之間觀察不到碰撞。7D4及26B11抗原決定基重疊，但根據實例2中之資料，此等抗體不競爭結合至TL1A。

對於測定TL1A與1D1 1.31之共同結構，親和力經最佳化抗體之scFv型式表現為Fc融合物，用木瓜蛋白酶裂解且如親本1D1抗體經純化。使經純化之scFv與雙重突變體TL1A混合，且藉由SEC純化複合物。在1800 mM硫酸銨、8.33333%二噁烷、100 mM MES (pH 6.5)中獲得晶體，且繞射至先進光子源光束線17-ID上之3.2 Å(圖10)。不對稱單元含有由三個TL1A單體及三個1.31 scFv分子組成的完全三聚複合物之單個複本。

1D1 1.31結合至TL1A之整體結合模式與親本1D1相同。在預期定位於與TL1A之界面內之1D1 1.31與1D1之間存在兩種序列差異：在位置H58處1D1 1.31中之組胺酸與1D1中之天冬醯胺，及在位置H28處1D1 1.31中之天冬胺酸與絲胺酸(參見圖11)。正如所預期，組胺酸基本上如初始天冬醯胺與TL1A之麩胺酸55發生相同相互作用，但此相互作用更強，因為麩胺酸之近接將很可能將組胺酸之pKa提高至其生理pH下將攜帶正電荷之點。處於位置28之天冬胺酸展示預期改良之

氫鍵配位及相對於親本絲胺酸之電荷互補性(參見圖12)。另外，晶體結構相對於結合至1D1之構形展示相鄰TL1A環118-121中之變化的構形。TL1A之酪胺酸121在不同旋轉異構體中，且主結構軌線為變化的。Y121側鏈與1D1 1.31形成新疏水性相互作用，其可促進此抗體之親和力增加。在具有1D1之結構中，水分子佔據在具有1D1 1.31之結構中藉由Y121側鏈保持的位置。在所有複合物之三個複本中觀察到此等差異，但無法排除其為不同結晶條件而非1D1與1D1 1.31之間的序列差異之作用。

類似地，獲得TL1A:DR3複合物之晶體。殘基TL1A與DR3之間的相互作用以及TL1A與抗體1D1、1D1 1.31 (1.31)、7D4及26B11之間的相互作用概括於表42中。如表42中所展示，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，許多胺基酸(包括T30、V31、V32、R33、Q34、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、K41、N42、Q43、F44、P45、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、R86、G87、M88、T89、E91、G99、R100、P101、N102、K103、P104、D105、S106、S136、N137、F139、S161、D162、I163、S164、L165、V166、D167、Y168、T169、K170、E171、D172、N42、F44、K103、P104、D105、S106、K113、T115、S117、Y118、P119、E120、P121、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151)與1D1、1.31、7D4、26B11抗體或DR3中之至少一者相互作用；在一些情況下，TL1A胺基酸可滯留在TL1A多聚體之不同次單元內，以使得抗體結合至TL1A之均多聚體，均多聚體包含至少第一及第二TL1A單體，其中，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，抗體結合至第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中第一抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：N42、F44、K103、P104、D105、S106、K113、T115、S117、

Y118、P119、E120、P121、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151，且抗體結合至第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，第二抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：T30、V31、V32、R33、Q34、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、K41、N42、Q43、F44、P45、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、T58、R86、G87、M88、T89、E91、G99、R100、P101、N102、K103、P104、D105、S106、S136、N137、F139、S161、D162、I163、S164、L165、V166、D167、Y168、T169、K170、E171及D172。

一些TL1A之胺基酸殘基可能涉及與抗體1D1、1D1 1.31 (1.31)、7D4及26B11或DR3中之多於一者之相互作用。如表42中所展示，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，胺基酸V31、V32、R33、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、Q43、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、R86、G87、M88、S136、N137、S164、L165、Y168、T169、K170、E171、K113、S117、Y118、P119、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151與1D1、1.31、7D4、26B11抗體或DR3中之至少兩者相互作用。在一些情況下，TL1A胺基酸可滯留在TL1A多聚體之不同次單元內，以使得抗體結合至包含至少第一及第二TL1A單體之TL1A均多聚體，其中抗體結合至第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，第一抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：K113、S117、Y118、P119、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151，且抗體結合至第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，第二抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：V31、V32、R33、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、

Q43、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、R86、G87、M88、S136、N137、S164、L165、Y168、T169、K170及E171。

如表42中所展示，一些TL1A胺基酸殘基可能涉及與抗體1D1、1D1 1.31 (1.31)、7D4及26B11或DR3中多於兩者之相互作用。因此，在一個實施例中，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，根據本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段結合至一或多個選自由以下組成之群的胺基酸：V31、V32、R33、E50、L53、G54、S164、Y168、T169、K170、E171、Y118及Q151，與1D1、1.31、7D4、26B11抗體或DR3中之至少三者相互作用。在一些情況下，TL1A抗體可與滯留在TL1A多聚體之不同次單元內之TL1A胺基酸相互作用，以使得抗體結合至包含至少第一及第二TL1A單體之TL1A均多聚體，其中抗體結合至第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，第一抗原決定基包含至少一個選自由Y118及Q151組成之群的胺基酸，且抗體結合至第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，第二抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：V31、V32、R33、E50、L53、G54、S164、Y168、T169、K170及E171。

如表42中所展示，一些TL1A胺基酸可能涉及與抗體1D1、1D1 1.31 (1.31)、7D4及26B11或DR3中多於三者之相互作用。同樣，在一個實施例中，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，根據本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段與選自由R33、Y168及T169組成之群的TL1A胺基酸相互作用。

在其他情況下，TL1A胺基酸殘基涉及與1D1及1D1 1.31抗體之相互作用。同樣，在某些實施例中，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，根據本發明之TL1A抗體或其抗原結合片

段結合至至少一個選自由以下組成之群的TL1A胺基酸：V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170、E171、K113、Y118、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151。在其他情況下，抗體可結合至TL1A均多聚體之不同次單元內之胺基酸。同樣，在一個實施例中，根據本發明之TL1A抗體或其抗原結合片段結合至包含至少第一及第二TL1A單體之TL1A均多聚體，其中抗體結合至第一TL1A單體上之第一抗原決定基，其中根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，第一抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：K113、Y118、T122、Q123、M147、F148、S149及Q151，且抗體結合至第二TL1A單體上之第二抗原決定基，其中根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，第二抗原決定基包含至少一個選自由以下組成之群的胺基酸：V31、V32、R33、E50、H51、E52、L53、G54、L55、A56、F57、Y168、T169、K170、E171。

在其他情況下，抗體結合至TL1A導致TL1A胺基酸中之內埋表面積非零變化。舉例而言，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，胺基酸R33、Q34、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、K41、N42、P45、E50、L53、G54、L55、F57、T58、R86、M88、T89、P101、N102、K103、P104、D105、S136、N137、D162、I163、S164、Y168、T169、K170、E171、N42、K103、P104、D105、K113、S117、Y118、T122、S149及Q151中之內埋表面積至少增加20 Å²。此等胺基酸可存在於不同TL1A次單元上：舉例而言，根據SEQ ID NO:254之編號，胺基酸N42、K103、P104、D105、K113、S117、Y118、T122、S149及Q151存在於第一TL1A次單元上，且R33、Q34、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、K41、N42、P45、E50、L53、G54、L55、F57、T58、R86、M88、T89、P101、N102、

K103、P104、D105、S136、N137、D162、I163、S164、Y168、T169、K170及E171存在於第二TL1A次單元上。在其他情況下，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，胺基酸R33、T35、P36、Q38、H39、F40、K41、N42、L53、G54、L55、R86、M88、P101、N102、K103、D105、N137、S164、Y168、E171、N42、K103、D105及Y118中之內埋表面積至少增加50 Å²。此等胺基酸可存在於不同TL1A次單元上：舉例而言，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，胺基酸N42、K103、D105及Y118存在於第一TL1A次單元上，且R33、T35、P36、Q38、H39、F40、K41、N42、L53、G54、L55、R86、M88、P101、N102、K103、D105、N137、S164、Y168及E171。在其他情況下，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，胺基酸R33、Q38、F40、K41、L53、R86、M88及Y118中之內埋表面積至少增加100 Å²。此等胺基酸可存在於不同TL1A次單元上：舉例而言，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，胺基酸Y118存在於第一TL1A次單元上，且R33、Q38、F40、K41、L53、R86及M88。

根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，許多TL1A胺基酸殘基，例如胺基酸A56、D232、E171、E52、H109、K111、K173、N112、N172、N207、P106、P171、Q104、Q108、R156、R33、S149、T122、T169、Y118、Y168及Y238涉及與本發明之DR3或抗體之氫鍵結。舉例而言，如表42中所展示，根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，TL1A胺基酸Q108、H109、K111、N112、P171、N172及K173涉及與抗體26B11之氫鍵形成。展示與抗體7D4、Q104、P106、R156、N207、D232及Y238結合以形成氫鍵。根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號，胺基酸Y118、S149、R33、E52、A56及Y168可與抗體1D1形成氫

鍵。胺基酸T122、S149、E52、A56、Y168、T169及E171在TL1A結合至1.31時可形成氫鍵。

在某些情況下，本發明之抗體或其抗原結合片段結合至TL1A且與水分子一起參與，該水分子氫鍵結至一或多個根據SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之胺基酸序列的編號選自由以下組成之群的TL1A殘基：R33、Q38、K41、N42、L55、N102、D105及M147。

實例10：抗TL1A抗體結合至人類單核細胞表面TL1A

此研究表明在用免疫複合物刺激後TL1A在單核細胞表面上表現，且抗體1D1 1.31結合至人類單核細胞表面TL1A。在重鏈Fc中表現為具有效應功能無效突變之全長人類IgG1之抗體1D1 1.31 (1D1 1.31-hIgG1-3mut)產生於CHO細胞中。同型對照抗體為抗破傷風類毒素(aTT)抗體，其亦為含有與1D1 1.31相同的三個效應功能無效突變之人類IgG1抗體。

藉由首先用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)50:50稀釋全血且使25 mL稀釋血液在15 mL Ficoll-Paque中分層將末梢血液單核細胞(PBMC)與100 mL人類末梢血液分離。以930 × g離心分層血液30分鐘。離心之後，收集含有PBMC之細胞界面且用10 mL無菌PBS洗滌兩次。使細胞再懸浮於5 mL Pharm溶解緩衝液(BD Biosciences, San Jose, CA)中且在室溫下培育5分鐘以溶解污染紅血球。在培育之後，用含有10%熱不活化胎牛血清(FBS)、10 mM HEPES、10單位/毫升青黴素/鏈黴素及2 mM麩醯胺酸之RPMI 1640培養基洗滌細胞兩次，且再懸浮於完全培養基中，最終濃度為 2×10^6 個細胞/毫升。

存在或不存在1D1 1.31下藉由將2 mL含有 4×10^6 PBMC之完全培養基塗至經IC塗佈之12孔板且在37°C下刺激細胞4小時來誘發末梢血液單核細胞上之TL1A及用1D1 1.31染色。使用藉由最佳濃度人類IgG及小鼠抗人類IgG形成之IC實現誘發。在37°C下藉由在12孔板每孔之

PBS 中培育 500 μ L 0.5 mg/mL 人類 IgG (Jackson ImmunoResearch Laboratories, West Grove, PA) 1小時來製備板所結合之 IC。培育之後，用 PBS 洗滌板 3 次，且在 PBS (20 μ g/mL) 中用小鼠抗人類 IgG (Jackson ImmunoResearch Laboratories, West Grove, PA) 培育 1 小時。用 PBS 洗滌經塗佈之板 3 次且在使用之前儲存於 PBS 中。

藉由用生物素標記 1D1 1.31 抗體染色表明膜所結合之 TL1A 在人類單核細胞上之表現。4 小時之後，藉由使用細胞夾鉗/刮刀自孔分離黏著細胞來收集細胞。藉由離心收集收穫細胞，且再懸浮於 100 μ L BD Pharmingen™ 染色緩衝液 (FBS; BD Biosciences, San Jose, CA) 中且用 TruStain FcX (BioLegend™, San Diego, CA) 在冰上阻斷 10 分鐘。添加抗 CD14 Pacific Blue (BD Pharmingen™, BD Biosciences, San Jose, CA) 及 10 μ g/mL 生物素標記 1D1 1.31 或同型對照抗體，且在冰上培育細胞 15 分鐘。在培育之後，用 3 ml 染色緩衝液洗滌細胞，以 800 \times g 離心 5 分鐘且再懸浮於 400 μ L 含有藻紅素 (PE)- 抗生蛋白鏈菌素 (1:1000 螢光標記抗生蛋白鏈菌素稀釋液) 之染色緩衝液中。在培育之後，細胞洗滌兩次、離心，且再懸浮於 400 μ L 染色緩衝液中。使用 BD LSRFortessa™ 儀器量測膜所結合之 TL1A 表現，並藉由與生物素標記同型對照抗體相比表明平均螢光強度 (MFI) 增加。

在受到刺激之人類單核細胞上評估 1D1 1.31 與膜所結合之 TL1A 的結合。初步研究指示靜止末梢血液單核細胞不組成性表現膜所結合之 TL1A。因此，在免疫複合物刺激 (經由 Fc 受體接合) 之後，誘發單核細胞表現內源 TL1A 以表明 1D1 1.31 結合至單核細胞表面 TL1A。先前對於 TL1A 上調動力學之深入表徵表明在 IC 刺激後 4 小時出現最大表現，該時間點用於後續研究以表明 1D1 1.31 結合至單核細胞。刺激後 4 小時，經 IC 塗佈之板誘發單核細胞表面上之 TL1A 表現 (圖 13)。與經處理同型及未刺激對照細胞相比，經 1D1 1.31 處理之細胞具有增加的

平均螢光強度。使用1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 經純化之裸抗TL1A抗體確認競爭分析中之此結合之專一性(資料未示)。此等結果說明抗體1D1 1.31為專一性結合至在受到刺激循環單核細胞上表現之膜所結合之TL1A的抗TL1A抗體。

實例11：藉由TF-1細胞中之抗TL1A抗體對NF κ B之抑制

為評估抗體1D1 1.31對抑制細胞內TL1A經由DR3信號傳導之功能性抑制效能及能力，在TF-1細胞(紅血球母細胞瘤細胞株)中評估抗體，該等TF-1細胞組成性表現DR3且藉由NF κ B啟動子驅動螢光素酶基因轉導。

在重鏈Fc中表現為具有效應功能無效突變之全長人類IgG1之抗體1D1 1.31 (1D1 1.31-hIgG1-3mut)產生於CHO細胞中。同型對照抗體為抗破傷風類毒素(aTT)抗體，其亦為含有與1D1 1.31相同的三個效應功能無效突變之人類IgG1抗體。以重組方式產生可溶性TL1A(rsTL1A)。

TF-1細胞獲自 American Tissue Typing Collection (ATCC, Manassas, VA)。TF-1細胞來源於獲自ATCC之人類造血紅血球母細胞瘤細胞株。藉由用慢病毒pCignal Lenti NF κ B-螢光素酶報導體感染TF-1細胞產生TF-1-NF κ B-螢光素酶報導體細胞(目錄編號CLS-013L；SA Biosciences, Valencia, CA)。簡言之，將24孔板之每孔30,000個細胞接種於150 μL RPMI 1640，10%胎牛血清(FBS)及2 ng/mL 粒細胞巨噬細胞菌落刺激因子(GM-CSF)中。第二天，在6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 凝聚胺存在下，用50 μL (1X)及100 μL (2X)慢病毒pCignal Lenti NF κ B-螢光素酶報導體使其感染。在4天之後，使細胞擴增且暴露於1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 嘌呤黴素以用於穩定整合體之選擇。繼續選擇直至所有模擬感染細胞死亡。藉由用各種TNF或TL1A濃度處理TF-1-NF κ B-Luc 1x及2x細胞來評定報導體在穩定池中之活性。在37 $^{\circ}\text{C}$ ，5% CO_2 條件下，用細胞激素處理

細胞(100 μ L不含GM-CSF之培養基中每96孔20,000個細胞) 5小時。隨後添加D-螢光素受質(1500 μ g/mL)，且在37°C下培育10分鐘之後，在EnVision Luminometer (PerkinElmer, Waltham, MA)中讀取發光信號。選擇TF-1-NF κ B-Luc 2X細胞以用於後續研究。TF-1細胞在其長期生長中需要介白素13 (IL13)或GM-CSF。細胞在含有10%熱不活化FBS、10 mM HEPES、1 mM丙酮酸鈉、2 ng/mL重組型人類GM-CSF及1 μ g/mL嘌呤黴素之RPMI 1640中生長。

藉由用商業生物素標記抗DR3抗體染色來表明DR3在TF-1細胞上之組成性表現。細胞如部分5.4中針對TL1A誘發之卡斯蛋白酶活化分析所描述在不含GM-CSF的情況下生長隔夜。收穫細胞且以 1×10^6 個細胞/毫升再懸浮於BD Pharmingen[®]染色緩衝液(FBS)中，且在冰上用10 μ g/mL抗DR3抗體培育15分鐘。在培育之後，用3 mL染色緩衝液洗滌細胞，以800 g離心且以 1×10^6 個細胞/毫升再懸浮於具有藻紅素(PE)-抗生蛋白鏈菌素、1:1000螢光標記抗生蛋白鏈菌素稀釋液之相同緩衝液中。在培育之後，洗滌、離心細胞並以 1×10^6 個細胞/毫升再懸浮於染色緩衝液中。藉由BD Biosciences LSRFortessa[™]儀器(San Jose, CA)中之流動式細胞量測分析檢測DR3表現。藉由與抗生蛋白鏈菌素-PE對照相比之平均螢光強度(MFI)增加來表明DR3表現。

為測定rsTL1A活化轉錄因子NF κ B之能力，量測回應於用螢光素酶基因在NF κ B轉錄控制下轉染之TF-1細胞中之rsTL1A的螢光素酶活性。實驗前兩天，以 0.3×10^6 個細胞/毫升細胞密度在含有嘌呤黴素但不含GM-CSF之TF-1培養基中培養TF-1細胞。在96孔板(發光板為平底)中一式兩份製備在50 μ L不含嘌呤黴素或GM-CSF之TF-1培養基中含有2X各最終濃度rsTL1A之溶液。以3986 pM起始，以3倍稀釋向下滴定8種rsTL1A濃度(3968.3 pM、1322.8 pM、440.9 pM、147 pM、49 pM、16.3 pM、5.4 pM及1.8 pM)。此TL1A劑量反應實驗亦在3 nM最

終濃度之同型對照抗體存在下進行。在此情況下，上文所描述之相同TL1A劑量反應溶液亦含有2X最終濃度同型對照抗體。隨後用鋁箔密封板且在4°C下置放隔夜以達到平衡。第二天，在37°C下預升溫板30分鐘，收穫細胞，在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中洗滌一次，以 1×10^6 個細胞/毫升再懸浮於不含嘌呤黴素或GM-CSF之TF-1培養基中，且將存於50 μ L細胞懸浮液中之50,000個細胞添加至50 μ L預升溫TL1A溶液中，且在37°C下培育6小時。將一百(100)微升2X最終濃度150 μ g/mL Beetle螢光素添加至100 μ L孔，混合孔且在37°C下培育30分鐘。以光度計(EnVision，1秒/孔)讀取板讀數。平均相對發光單位(RLU)相對於對數TL1A或對數1D1 1.31濃度作圖。

EC50及IC50測定

藉由發光值分別相對於TL1A或抗體濃度之對數作圖來產生TL1A活化曲線或抗體抑制曲線。使用GraphPad Prism[®] (5.02版, GraphPad軟體, Inc., San Diego, CA)非線性回歸曲線擬合及促效劑(三個參數)或拮抗劑劑量反應(可變斜率，四個參數)模型之S形對數(等式1針對TL1A促效劑；及等式2針對拮抗劑1D1 1.31)，自此等曲線圖測定EC50 (針對TL1A)或IC50值(針對1D1 1.31)。

等式1：

Log(促效劑)vs反應(三個參數)

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{(\text{LogEC50} - X)})$$

等式2：

Log(抑制劑)vs反應-可變斜率(四個參數)

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{希爾斜率})})$$

其中Y為發光值，且X為促效劑TL1A (等式1)或拮抗劑1D1 1.31 (等式2)濃度，頂部為對應於S形曲線之上部平線區之最大Y值，底部為對應於S形曲線之下部平線區之最小Y值，且LogEC50或LogIC50為

分別在最大值與最小值之間中間位置的拐點處的促效劑或拮抗劑之濃度對數。使用平均值及標準差(STDEV)通過實驗概括EC50或IC50值。

在量測TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞中回應於TL1A刺激之NF κ B活化的分析中評估1D1 1.31經由DR3抑制TL1A信號傳導之效能及能力。圖14A表明在不存在GM-CSF的情況下隔夜培養之後DR3在TF-1細胞上之組成性表現。經生物素抗DR3抗體染色之細胞比僅經抗生蛋白鏈菌素二級偵測試劑處理之細胞具有增加的平均螢光強度。生物素TL1A亦染色細胞，而生物素DR3抗體或生物素TL1A均不染色若干其他DR3陰性細胞，表明染色之專一性(未展示)。

用TL1A刺激之TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞中來評估TL1A活化NF κ B調節基因轉錄之能力。重組型人類可溶性TL1A劑量依賴性增加說明於圖14B之代表性實驗中。TL1A以 149 ± 38 pM (n=8)之平均EC50值刺激TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞中之NF κ B活性。在此分析中，相對輕鏈單位(RLU)在飽和TL1A濃度背景下增加10至15倍。於圖14C的代表性的實驗中顯示，在TF-1-NF κ B-螢光素酶細胞中，藉由150 pM TL1A，1D1 1.31劑量依賴性抑制NF κ B活化。1D1 1.31以 95 ± 5.5 pM (n=4)之平均IC50值，抑制NF κ B之TL1A活化。此等功能性效能值與1D1 1.31對於TL1A之結合親和力一致。另外，在其他功能性研究中計算類似效能值，該等功能性研究量測對TF-1中之卡斯蛋白酶活性之活化的抑制(參見實例12)或回應於人類全血中之IC、IL-12及IL-18刺激之IFN γ 產生(參見實例13)。

同型對照抗體對此分析不具有抑制作用，如圖14D及圖14E所展示。結果說明於圖14D中。在同型對照抗體不存在下，用於NF κ B活性之TL1A刺激的平均EC50值為 103 ± 27 pM (n=4)，且在同型對照抗體存在下為 110 ± 18 pM (n=4)。另外，具有至多30 nM TL1A之同型對照抗體劑量反應實驗不產生抑制(圖14E中說明)。此等實驗指示不存在因同型抗體而產生之抑制。

所描述之研究表明1D1 1.31有效地阻斷TL1A/DR3相互作用之下游信號傳導的能力導致TF-1-NFκB-螢光素酶細胞中之NFκB活化。此等實驗展示1D1 1.31為TL1A/DR3信號傳導之有效拮抗劑。

實例12：抗TL1A抗體對於卡斯蛋白酶活化反應之抑制

TL1A活化TF-1細胞中之NFκB路徑，但亦能夠在NFκB路徑受諸如環己醯亞胺之蛋白質合成抑制劑抑制時藉由活化卡斯蛋白酶路徑誘發細胞凋亡。此研究之目的為評估抗TL1A抗體1D1 1.31在TF-1細胞之卡斯蛋白酶活化分析中回應於重組型可溶性人類TL1A (rsTL1A)刺激之中和活性及效能。

TF-1細胞來源於獲自ATCC之人類造血紅血球母細胞瘤細胞株。TF-1細胞在其長期生長中需要IL-13或粒細胞巨噬細胞菌落刺激因子(GM-CSF)。TF-1細胞在含有10%熱不活化胎牛血清(FBS)、10 mM HEPES、1 mM丙酮酸鈉及2 ng/mL重組型人類GM-CSF之RPMI 1640中生長。

DR3在TF-1細胞中之表現

藉由用商業生物素標記抗DR3抗體染色來表明DR3在TF-1細胞上之組成性表現(eBiosciences, San Diego, CA)。細胞如下文對於TL1A誘發之卡斯蛋白酶活化分析所描述在不含GM-CSF的情況下生長隔夜。收穫細胞且以 1×10^6 個細胞/毫升再懸浮於BD Pharmingen™染色緩衝液(FBS; BD Biosciences, San Jose, CA)中，且在冰上用10 μg/mL抗DR3抗體培育15分鐘。在培育之後，用3 mL染色緩衝液洗滌細胞，以 $800 \times g$ 離心且以 1×10^6 個細胞/毫升再懸浮於具有藻紅素(PE)-抗生蛋白鏈菌素、1:1000螢光標記抗生蛋白鏈菌素稀釋液之相同緩衝液中。在培育之後，洗滌細胞、離心並以 1×10^6 個細胞/毫升再懸浮於染色緩衝液中。藉由BD LSRFortessa™儀器中之流動式細胞量測分析檢測DR3表現。藉由與抗生蛋白鏈菌素-PE對照相比之平均螢光強度(MFI)增加

來表明DR3表現。

藉由重組型可溶性TL1A在TF-1細胞中之卡斯蛋白酶活化

為測定rsTL1A活化細胞凋亡路徑之能力，在經環己醯亞胺(CHX)處理之TF-1細胞中評估回應於外源rsTL1A之卡斯蛋白酶活化以抑制朝NF κ B路徑信號傳導且允許卡斯蛋白酶及細胞凋亡路徑活化。實驗前一天，以 0.3×10^6 個細胞/毫升細胞密度在含有2 ng/mL GM-CSF之TF-1培養基中培養TF-1細胞。分別地，在96孔板(發光板為平底)中一式三份製備在50 μ L不含GM-CSF之TF-1培養基中含有2X各最終濃度rsTL1A及CHX之溶液(2 nM最終濃度)。以3986 pM起始，以2倍稀釋向下滴定12種rsTL1A濃度(3986 pM、1984 pM、992 pM、496 pM、248 pM、124 pM、62 pM、31 pM、15.5 pM、7.75 pM、3.88 pM及1.94 pM)。第二天，在37°C下預升溫板30分鐘，收穫細胞，在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中洗滌一次，以 0.6×10^6 個細胞/毫升再懸浮於不含GM-CSF之TF-1培養基中，且將存於50 μ L細胞懸浮液中之30,000個細胞添加至50 μ L預升溫TL1A/CHX溶液，且在37°C下培育6小時。添加一百(100)微升Caspase-Glo[®] 3/7套組(Promega, Madison, WI)，且在室溫下培育15分鐘。在EnVision™光度計(1秒/孔；PerkinElmer, Waltham, MA)中讀取板讀數。細胞凋亡中之較早步驟涉及包括卡斯蛋白酶-3及卡斯蛋白酶-7之卡斯蛋白酶的活化。Caspase-Glo[®] 3/7分析為量測經純化之酶製劑或黏著細胞或懸浮液細胞培養物中之卡斯蛋白酶-3及卡斯蛋白酶-7活性的均質發光分析。分析提供發光基因卡斯蛋白酶-3/7選擇性受質，其含有四肽序列DEVD (SEQ ID NO:395) (識別序列)。使此受質裂解以釋放胺基螢光素，一種用於產生光之螢光素酶之受質。最佳化Caspase-Glo[®] 3/7試劑以用於卡斯蛋白酶活性、螢光素酶活性及細胞溶解。在「添加-混合-量測」形式中添加Caspase-Glo[®] 3/7試劑導致細胞溶解，之後為受質之卡斯蛋白酶裂解及產生

「輝光型」發光信號。分析依賴於經調配而遍及大範圍分析條件產生穩定信號之專有熱穩定螢光素酶(Ultra-Glo Luciferase[®], Promega)的特性。發光與卡斯蛋白酶活性呈現的量成正比。

藉由重組型可溶性TL1A在TF-1細胞中抗體1D1 1.31抑制制卡斯蛋白酶活化

在CHX存在下，在TF-1細胞中評估卡斯蛋白酶活化之抗體1D1 1.31抑制。簡言之，實驗前一天，以 0.3×10^6 個細胞/毫升在含有2 ng/mL GM-CSF之TF-1培養基中培養TF-1細胞。分別地，在96孔板中一式三份製備在50 μ L TF-1培養基(不含GM-CSF)中含有2X各最終濃度抗體、CHX (20 μ g/mL或2 nM最終濃度)及rsTL1A (5.5 ng/mL或87 pM最終濃度)之溶液。隨後用鋁箔密封板且在4°C下置放隔夜以達到平衡。視實驗而定，以1 nM、2 nM或3 nM起始，以2及/或3倍稀釋向下滴定10或12點抗體濃度。對於圖15B中之代表性實驗，濃度為3000 pM、1000 pM、333 pM、185 pM、103 pM、57 pM、31.8 pM、17.6 pM、4.1 pM及0.5 pM。rsTL1A (87 pM)被計算為在如上文所描述之先前rsTL1A劑量反應卡斯蛋白酶活化實驗(n=3)中提供半最大反應(EC50)之平均濃度。第二天，在37°C下預升溫板30分鐘，收穫細胞，在PBS中洗滌一次，以 0.6×10^6 個細胞/毫升再懸浮於不含GM-CSF之TF-1培養基中，且將存於50 μ L細胞懸浮液中之30,000個細胞添加至50 μ L預升溫抗體/TL1A/CHX溶液，且在37°C下培育6小時。添加一百(100)微升Caspase-Glo[®] 3/7套組(Promega)，且在室溫下培育15分鐘。在光度計(Envision，1秒/孔)中讀取板讀數。平行於1D1 1.31抑制劑量反應實驗，進行rsTL1A劑量反應實驗以計算各特定實驗之EC50，且驗證對應於87 pM之近似百分比最大反應，該濃度用於評估抗體之抑制效能。

EC50及IC50測定

平均相對發光單位(RLU)相對於對數TL1A或對數1D1 1.31濃度作

圖。藉由發光值分別相對於TL1A或抗體濃度之對數作圖來產生TL1A活化曲線或抗體抑制曲線。使用Graph PadPrism® (5.02版, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)非線性回歸曲線擬合及促效劑或拮抗劑劑量反應模型之S形對數(等式1針對TL1A促效劑；及等式2針對拮抗劑1D1 1.31)，自此等曲線圖測定EC50 (針對TL1A)或IC50值(針對1D1 1.31)。

等式1：

Log(促效劑)vs反應(三個參數)

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC50} - X)})$$

等式2：

Log(抑制劑)vs反應-可變斜率(四個參數)

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{希爾斜率})})$$

其中Y為發光值，且X為促效劑TL1A (等式1)或拮抗劑1D1 1.31 (等式2)濃度，頂部為對應於S形曲線之上部平線區之最大Y值，底部為對應於S形曲線之下部平線區之最小Y值，且LogEC50或LogIC50為分別在最大值與最小值之間中間位置的拐點處的促效劑或拮抗劑之濃度對數。使用平均值及標準差(STDEV)通過實驗概括EC50或IC50值。

在量測TF-1細胞中回應於TL1A刺激之卡斯蛋白酶活化的分析中評估1D1 1.31經由DR3抑制TL1A信號傳導之效能及能力。在不含GM-CSF的情況下隔夜培養之後進行卡斯蛋白酶活化實驗時，DR3在TF-1細胞上組成性表現。經生物素抗DR3抗體處理之細胞比僅經抗生蛋白鏈菌素二級偵測試劑處理之細胞具有增加的平均螢光強度。生物素TL1A亦染色細胞，而生物素DR3抗體或生物素TL1A均不染色若干其他DR3陰性細胞，表明染色之專一性(未展示)。

在CHX存在下，在TF-1細胞中評估TL1A誘發之卡斯蛋白酶活化以經由NFκB路徑阻斷信號傳導，且因此經由卡斯蛋白酶活化使下游受體信號傳導機制朝細胞凋亡路徑偏離。自圖15A之代表性實驗說明

經由重組型可溶性TL1A (rsTL1A)之卡斯蛋白酶活性之劑量依賴性增加。TL1A以 90 ± 7 pM (n=3)之平均EC50值刺激TF-1細胞中之卡斯蛋白酶活性。在此分析中，RLU在飽和TL1A濃度背景下增加3至5倍。由TF-1細胞中之87 pM TL1A對卡斯蛋白酶的活化。1D1 1.31以 69 ± 15 pM (n=3)之平均IC50值抑制卡斯蛋白酶活性之TL1A依賴性增加。此等功能性效能值與1D1 1.31對於TL1A之結合親和力一致。另外，在其他功能性研究中計算類似效能值，該等功能性研究量測對TF-1細胞中之NF κ B活化的抑制或回應於人類全血中之免疫複合物(IC)、IL-12及IL-18刺激之IFN γ 產生。

此等研究表明1D1 1.31有效地阻斷TL1A/DR3相互作用之下游信號傳導的能力導致經CHX處理之TF-1細胞中之卡斯蛋白酶活化及細胞凋亡。此等研究展示1D1 1.31為TL1A/DR3信號傳導之有效拮抗劑。

實例13：藉由人類全血中之抗TL1A抗體對細胞激素之抑制及消耗

此研究之目的為評估抗TL1A抗體1D1 1.31在人類末梢血液分析中之中和活性及效能，該分析在膜表現內源TL1A及DR3之上調及活化條件下量測細胞激素分泌。在此分析中，TL1A膜結合形式之表現准許生理學上相關離體人類全血系統中之兩種TL1A形式、相關細胞及可溶性形式，以及可溶性TL1A標靶覆蓋抑制之評估。

對於人類血液之免疫複合物(IC)刺激，在實驗前一天製備IC板。用50 μ L於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之每孔0.5 mg/mL或0.25 mg/mL人類免疫球蛋白G (hIgG)塗佈九十六孔(96)，平底組織培養板，且在4 $^{\circ}$ C下保存隔夜。下一早晨，用每孔150 μ L PBS洗滌板三次。在移除PBS之後，每孔添加50 μ L於PBS中之0.02 mg/mL或0.08 mg/mL小鼠抗人類IgG，且在37 $^{\circ}$ C下培育板1小時。隨後，在使用之前用每孔150 μ L PBS洗滌板三次。

對於人類全血之IC及IL-12及IL-18刺激，在經Na肝素塗佈之管中

收集來自健康供體之大約10 mL血液。在血液抽取後一小時內，在室溫下正常傳遞血液樣本。在血液中混合IL-12 (0.5 ng/mL最終濃度)與IL-18 (5 ng/mL最終濃度)，隨後將190 μ L血液/IL-12/IL-18混合物添加至經IC塗佈之板之各孔。為評估1D1 1.31之抑制效能，藉由在PBS中每孔添加於0.1%牛血清白蛋白(牛血清白蛋白)中之10 μ L 20 X最終濃度1D1 1.31(或同型對照抗體)來產生12濃度劑量反應曲線。1D1 1.31(或同型對照抗體)濃度為30000 pM、10000 pM、3333.33 pM、1111.11 pM、370.37 pM、123.45 pM、12.34 pM、1.234 pM、0.1234 pM、0.01234 pM、0.001234 pM及0.0001 pM；及30000 pM、10000 pM、3333.3 pM、1111.11 pM、370.37 pM、37.037 pM、3.7037 pM、0.3704 pM、0.037 pM、0.002 pM、9E-05 pM及4.6E-06 pM。一式三份地進行所有條件，但在10至12孔中重複對照(非抗體)；或單一刺激對照(僅IC或僅IL-12/IL-18)亦包括於三次或多次內。在37°C下培養24小時之後，添加100 μ L於PBS中之5%牛血清白蛋白，且使孔與200 μ L血液培養物混合以稀釋血漿(稀釋因數：1.5)。在以930 x g (2000 rpm)離心板15分鐘之後，收穫一百五十(150)微升每孔經稀釋之血漿，且在於PBS中之5%牛血清白蛋白中進一步稀釋4次以使用基於MSD (Mesoscale Discovery, Rockville, MD)之配體結合分析來定量IFN γ 及TL1A之無1D1 1.31形式。遵循製造商之說明書，使用MSD人類IFN γ 套組目錄編號K151AEB-1)量測IFN γ 。在用於量測sTL1A之PGRD下研發兩種分析，一種量測僅抗體未結合sTL1A，且另一種量測總sTL1A(抗體結合及未結合)。簡言之，為量測無1D1 1.31之sTL1A，在4°C下用每孔30 μ L於2 μ g/mL PBS中之抗TL1A選殖系(編號26B11)隔夜塗佈MSD空白板(MSD, 目錄編號L15XA-6)。第二天，用每孔150 μ L於PBS中之0.1% Tween 20洗滌板三次，之後每孔150 μ L阻斷溶液(於PBS中之5%牛血清白蛋白)，隨後伴隨迴轉式振盪(1500 rpm)在室溫下培

育板1小時。在如上所述洗滌板之後，添加經稀釋之血漿樣本且在4°C下培育隔夜。第二天，在洗滌板之後添加0.25 µg/mL Sulfo-tag標記偵測Ab (MSD抗TL1A選殖系編號1D1-VH-37 (1D1 D37)；每孔30 µL；按照製造商之說明書標記)，且伴隨迴轉式振盪(1500 rpm)在室溫下培育2小時，之後上文所提及之方案相同洗液板。使用重組型人類可溶性TL1A產生TL1A標準曲線。遵循製造商之程序讀取板，用MSD軟體計算細胞激素之標準曲線及血漿濃度。類似方案，但使用用於兩種捕捉及偵測之非競爭抗體用於偵測總TL1A (無1D1 1.31及1D1 1.31結合可溶性TL1A)。

藉由以pg/mL血漿為單位之IFN γ 或可溶性TL1A的濃度相對於抗體濃度之對數作圖來產生抗體1D1 1.31抑制劑量反應曲線。使用GraphPad Prism[®] (5.02版, GraphPad軟體, Inc., San Diego, CA)非線性回歸曲線擬合及拮抗劑劑量反應(可變斜率，四個參數)模型之S形對數(等式1)，自此等曲線圖測定1D1 1.31 IC50值。

等式1：

Log(抑制劑)vs反應-可變斜率(四個參數)

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{希爾斜率})})$$

其中Y為細胞激素之濃度，且X為拮抗劑1D1 1.31 (等式1)濃度，頂部為對應於S形曲線上部平線區之最大Y值，底部為對應於S形曲線下部平線區之最小Y值，且LogIC50為在最大值與最小值之間中間位置的拐點處的拮抗劑濃度之對數。使用平均值及標準差(STDEV)通過實驗概括IC50值。

在分析中評估1D1 1.31抑制人類全血中之DR3表現原發性細胞之內源TL1A活化之效能及能力，該分析量測回應於藉由IC (其上調單核細胞上之TL1A表現)及IL-12及IL-18 (其上調NK及NKT細胞上之CD3表現)刺激之IFN γ 的釋放。由於TL1A及DR3在末梢血液白細胞上缺乏

組成性表現，且為在內源TL1A接合後量測下游DR3活化(諸如IFN γ 分泌)，需要上調TL1A在單核細胞上及在DR3上回應於NK或NKT之表現。最佳刺激條件來源於先前實驗，其表明藉由IC刺激之單核細胞上之TL1A上調及藉由組合IL-12與IL-18細胞激素之NK及NKT細胞上之DR3上調的動力學。單一刺激條件(例如，僅IC或僅IL-12/IL-18)指示IC刺激足以用於達成TL1A濃度上調，且單IL-12/IL-18足以上調DR3。然而，用於最佳化功能性反應之兩種刺激增強作用很可能超過其對表現上調之影響。亦最佳化用於細胞激素產生及彼產生之TL1A相關性之條件。IC及IL-12及IL-18刺激之後之平均IFN γ 濃度為 4089 ± 2908 pg/mL (範圍289 pg/mL至8946 pg/mL；未刺激血液之平均537倍誘發；n=14；8種獨特供體)。藉由IC及IL-12及IL-18刺激全血之IFN γ 產生的1D1 1.31劑量依賴性抑制展示於圖16A中之代表性實驗。在最高飽和1D1 1.31濃度時，抑制達到最大值，但不達成完全抑制並表明反應之局部抑制。倘若許多促發炎路徑導致發炎細胞激素產生，且所用刺激條件對於TL1A/DR3路徑不專一性，此為不出人意料的，且很可能活化除TL1A/DR3路徑之外其他路徑。TL1A-相關及獨立路徑很可能貢獻所量測之IFN γ 反應。儘管如此，在此等條件下，TL1A路徑似乎為反應之主要貢獻者，因為在此系統中1D1 1.31之IFN γ 分泌之平均最大抑制為 $62\% \pm 10\%$ (n=14；8種獨特供體；範圍38%至77%)，其表明TL1A相關反應占反應之大約平均三分之二，且TL1A獨立機制亦在此分析系統中促進總IFN γ 產生。藉由計算TL1A介導反應IC₅₀來測定1D1 1.31之效能。1D1 1.31藉由內源TL1A來抑制IFN γ 分泌，該內源TL1A在全血中經IC以 277 ± 125 pM (n=11；8種獨特供體)之IC₅₀上調。

在相同人類末梢血液分析(其中評估1D1 1.31回應於IC及IL-12及IL-18刺激而對IFN λ 濃度之抑制)中，亦評估1D1 1.31在sTL1A血漿上

之效應。人類全血之IC及IL-12/IL-18刺激導致內源可溶性TL1A升高至 940 ± 293 pg/mL之值平均(圖16B；範圍535 pg/mL至1409 pg/mL；未刺激血液之平均50倍誘發；n=8，5種獨特供體)。此等sTL1A在24小時內增加很可能反映自單核膜TL1A之蛋白水解裂解，展示該單核膜TL1A在IC刺激後之較早時間點最大限度及暫時在單核細胞上表現。藉由劑量依賴性及無1D1 1.31可溶性TL1A之完全消耗來量測1D1 1.31結合至可溶性TL1A。1D1 1.31以 1.06 ± 1.68 pM (n=8；5種獨特供體)之平均IC₅₀值使無抗體可溶性TL1A消耗。藉由量測總sTL1A (其亦可偵測抗體結合TL1A)來確認sTL1A之存在。以1D1 1.31濃度開始IFN γ 產生之抑制，在該濃度下無抗體可溶性TL1A之消耗 $\geq 90\%$ 。無抗體sTL1A消耗及IFN γ 抑制之IC₅₀值差異表明膜所結合之TL1A活性可藉由調節細胞間相互作用來調節IFN γ 產生。實際上，較早分析發展實驗展示將含有類似高濃度內源可溶性TL1A之血漿添加至經IL-12/IL-18刺激之血液在增加IFN γ 產生方面不如單核細胞上之TL1A上調之IC刺激有效。

本文所揭示之資料表明1D1 1.31為人類末梢血液中之TL1A內源膜及可溶性形式活性之有效抑制劑。藉由IC及IL-12及IL-18刺激人類末梢血液上調及單核細胞上之TL1A及效應細胞上之DR3的活化之後，1D1 1.31以 277 ± 125 pM之平均IC₅₀值抑制IFN γ 分泌。

實例14：無抗體可溶性TL1A回應於食蟹獼猴全血之免疫複合物及IL-12/IL-18刺激對IFN γ 產生及消耗的抑制

此研究之目的為評估抗TL1A抗體1D1 1.31在食蟹獼猴末梢血液分析中之中和活性及效能，該分析在膜表現內源TL1A及DR3之上調及活化條件下量測細胞激素分泌物。在此分析中，TL1A膜結合形式之表現准許生理學上相關離體食蟹獼猴全血系統中之兩種TL1A形式、相關細胞及可溶性形式，以及可溶性TL1A標靶覆蓋抑制之評

估。

用於此等實驗之1D1 1.31抗體產生於CHO細胞中。同型對照抗體亦為含有與1D1 1.31相同的三個效應功能無效突變之人類IgG1抗體。使用此項技術中已知之標準方案產生重組型食蟹獼猴可溶性TL1A (獼猴rsTL1A) (Leu72-Leu251, 參見SEQ ID NO:259)。

對於獼猴血液之免疫複合物(IC)刺激, 在實驗當天製備IC板。用50 μ L於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之每孔1 mg/mL人類免疫球蛋白G (hIgG)塗佈九十六孔(96), 平底組織培養板, 且在37°C下培育1小時。隨後用每孔150 μ L PBS洗滌孔三次。在移除PBS之後, 每孔添加50 μ L於PBS中之0.04 mg/mL小鼠抗人類IgG, 且在37°C下培育板1小時。隨後, 在使用之前用每孔150 μ L PBS洗滌板三次。

對於IC及IL-12及IL-18刺激, 在經肝素鈉塗佈之管中收集食蟹獼猴血液, 且在血液抽取後一小時內使用。在血液中混合人類IL-12 (1 ng/mL最終濃度)與人類IL-18 (10 ng/mL最終濃度), 隨後將95 μ L血液/IL-12/IL-18混合物添加至經IC塗佈之板之各孔。為評估1D1 1.31之抑制效能, 藉由在PBS中每孔添加於0.1%牛血清白蛋白(牛血清白蛋白)中之5 μ L 20 X最終濃度1D1 1.31(或同型對照抗體)來產生12濃度劑量反應曲線。在幾組實驗中, 1D1 1.31 (或同型對照抗體)濃度為100000 pM、33333 pM、11111 pM、3703.7 pM、1234.5 pM、411.5 pM、137.17 pM、13.717 pM、1.3717 pM、0.13717 pM及0.0137 pM及0.00137 pM, 且在其他組實驗中為100000 pM、20000 pM、4000 pM、800 pM、160 pM、32 pM、6.4 pM、0.64 pM、0.064 pM、0.0064 pM、0.00064 pM及0.000064 pM。一式三份地進行所有實驗。對照一式三份地包括不含抗體之刺激以及單一刺激對照(僅IC或僅IL-12/IL-18)。在37°C下培養24小時之後, 添加200 μ L於PBS中之5%牛血清白蛋白, 且使孔與100 μ L血液培養物混合以稀釋血漿(稀釋因數:

3)。在以930 x g (2000 rpm)離心板15分鐘之後，收穫一百五十(150)微升每孔經稀釋之血漿，且緊接測試以使用基於MSD (Mesoscale Discovery, Rockville, MD)之配體結合分析來定量TL1A之IFN γ 及無1D1 1.31形式。遵循製造商之說明書，使用MSD人類IFN γ 套組目錄編號K151AEB-1)量測IFN γ 。簡言之，為量測無1D1 1.31之sTL1A，在4 $^{\circ}$ C下用每孔30 μ L於4 μ g/mL PBS中之抗TL1A選殖系(編號26B11)隔夜塗佈MSD空白板(MSD, 目錄編號L15XA-6)。第二天，用每孔150 μ L於PBS中之0.1% Tween 20洗滌板三次，之後每孔150 μ L阻斷溶液(於PBS中之5%牛血清白蛋白)，隨後伴隨迴轉式振盪(1500 rpm)在室溫下培育板1小時。在如上所述洗滌板之後，添加40 μ L血漿樣本，且在4 $^{\circ}$ C下培育2小時，之後相同洗滌三次，且之後添加1 μ g/ml Sulfo-tag標記偵測Ab (MSD抗TL1A選殖系編號1D1 1.31；每孔30 μ L；按照製造商之說明書標記)。伴隨迴轉式振盪(1500 rpm)在室溫下培育板2小時，之後上文所提及之方案相同洗液板。使用重組型食蟹獼猴可溶性TL1A產生TL1A標準曲線。遵循製造商之程序讀取板，按照製造商之說明書使用MSD軟體來計算細胞激素之標準曲線及血漿濃度。

IC50測定

藉由以pg/mL血漿為單位之IFN γ 或可溶性TL1A的濃度相對於抗體濃度之對數作圖來產生1D1 1.31抑制劑量反應曲線。使用GraphPad Prism[®] (5.02版, GraphPad軟體, Inc., San Diego, CA)非線性回歸曲線擬合及拮抗劑劑量反應(可變斜率，四個參數)模型之S形對數(等式1)，自此等曲線圖測定1D1 1.31 IC50值。

等式1

Log(抑制劑)vs反應-可變斜率(四個參數)

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{希爾斜率})})$$

其中Y為細胞激素之濃度，且X為拮抗劑1D1 1.31 (等式1)濃度，

頂部為對應於S形曲線上部平線區之最大Y值，底部為對應於S形曲線下部平線區之最小Y值，且LogIC50為在最大值與最小值之間中間位置的拐點處的拮抗劑濃度之對數。使用平均值及標準差(STDEV)通過實驗概括IC50值。

藉由免疫複合物及IL -2/IL-18在經活化全血中之IFN γ 產生之1D1 1.31抑制

在分析中評估1D1 1.31抑制食蟹獼猴全血中之DR3表現原發性細胞之內源TL1A活化之能力，該分析量測回應於藉由IC (其上調單核細胞上之TL1A表現)及IL-12及IL-18 (其上調NK及NKT細胞上之CD3表現)刺激之IFN λ 的釋放。根據在人類全血中研發之分析調適實驗條件，且進一步最佳化實驗條件以用於食蟹獼猴血液中之細胞激素產生。IC及IL-12及IL-18刺激之後的平均IFN γ 濃度為 222 ± 220 pg/mL (範圍99 pg/mL至667 pg/mL；未刺激血液之平均222倍誘發；n=6隻猴)。此IFN λ 產生低於人類血液(4089 ± 2908 pg/mL)中，可能因為人類(而非食蟹獼猴)IL-12及IL-18用於活化路徑。儘管如此，IC刺激導致類似於人類血液中之sTL1A產生濃度，且系統適合於評估測試物之藥理學活性。藉由IC及IL-12及IL-18刺激猴全血細胞之IFN γ 產生的1D1 1.31劑量依賴性抑制展示於圖17A之代表性實驗中。在最高飽和1D1 1.31濃度時，抑制達到最大值抑制之平線區，但不達成完全抑制，表明反應之局部抑制。倘若所用刺激條件對於TL1A/DR3路徑不為專一性，此為不出人意的，且亦很可能活化可能產生發炎細胞激素之其他路徑。因此，TL1A相關及獨立路徑很可能貢獻所量測之IFN γ 反應。儘管如此，在此等條件下，TL1A路徑似乎為反應之主要貢獻者，因為在此系統中1D1 1.31之IFN γ 分泌之平均最大抑制為 $71\% \pm 21\%$ (n=6隻不同猴；範圍50%至99%)，其表明TL1A相關反應占反應之大約平均三分之二。此等結果亦類似於人類系統(平均最大抑制

為 $62\% \pm 10\%$)。藉由計算TL1A介導反應IC₅₀來測定1D1 1.31之效能。1D1 1.31藉由內源TL1A來抑制IFN γ 分泌，該內源TL1A在猴全血中經IC以 36 ± 42 pM (n=6隻猴；範圍6 pM至119 pM)之IC₅₀上調。此等結果指示1D1 1.31對於食蟹獼猴TL1A/DR3路徑之抑制效能類似或大於其在人類路徑中之抑制效能(277 ± 125 pM之IC₅₀)。在此分析中，不存在藉由同型對照抗體之劑量依賴性抑制。

經免疫複合物及IL-12/IL-18活化且經1D1 1.31處理之全血中之可溶性TL1A濃度

在相同人類末梢血液分析(其中評估1D1 1.31回應於IC及IL-12及IL-18刺激而對IFN λ 濃度之抑制)中，亦評估1D1 1.31在sTL1A血漿上之效應。猴全血之IC及IL-12/IL-18刺激導致內源可溶性TL1A升高至 1519 ± 686 pg/mL之平均值(圖17B；範圍485 pg/mL至2597 pg/mL；未刺激血液之平均116倍誘發；n=6隻猴)。此等值類似於人類全血中量測的值(940 ± 293 pg/mL；50倍誘發)，且亦類似於僅用食蟹獼猴血液IC刺激(不具有IL-12/IL-18)所量測的值(1430 ± 211 pg/mL)。此等sTL1A在24小時內增加很可能反映自單核膜TL1A之蛋白水解裂解，展示該單核膜TL1A在IC刺激後之較早時間點最大限度及暫時在人類單核細胞上表現。藉由無1D1 1.31可溶性TL1A之劑量依賴性減少量來量測1D1 1.31結合至可溶性TL1A。1D1 1.31以 22 ± 35 pM (範圍0.114 pg/mL至90 pg/mL；n=6隻猴)之平均IC₅₀值使無抗體可溶性TL1A消耗。對應人類IC₅₀值為 1.06 ± 1.68 。

藉由IC及IL-12及IL-18刺激食蟹獼猴末梢血液中之TL1A/DR3路徑活化之後，抗TL1A抗體1D1 1.31以 36 ± 45 pM之平均IC₅₀值抑制IFN γ 分泌。此等值為食蟹獼猴中之藥理學活性之指示，且類似於人類末梢血液中之1D1 1.31的效能。

實例15：使用1D1變異抗體之生物分析

用抗體 1D1 1.27、1D1 1.28、1D1 1.29、1D1 1.30、1D1 1.31、1D1 1.32、1D1 1.33及1D1 1.34亦重複上述NFκB分析、卡斯蛋白酶分析及人類全血細胞激素分析(實例11、實例12及實例13)。此等實驗之結果概括於表19中。親和力成熟抗體中之每一者表明1D1親本抗體上改良之活性。

表19：抗體1D1之平均IC50及NFκB分析中之親和力成熟變異體。

抗體	平均IC50 (pM)		
	卡斯蛋白酶分析	NFκB分析	HWB分析
1D1親本	216.6	742.0	247.8
1D1 1.27	70.2	139.6	0.968
1D1 1.28	96.2	189.3	N/T
1D1 1.29	85	281.1	N/T
1D1 1.30	102.6	370.4	N/T
1D1 1.31	106.5	150.1	1.667
1D1 1.32	61.5	180.4	N/T
1D1 1.33	145.6	200.3	N/T
1D1 1.34	62.7	181.9	N/T

N/T =未測試到

實例16：結合至抗體1D1親本之TL1A之抗原決定基定位

在本發明中，在定位於氫鍵受體原子(其在其他分子中具有孤對電子)之3.2 Å內的一個分子中，若抗原及抗體之殘基包括氫鍵供體原子(結合至正電性氫)，則稱為該抗原及抗體之殘基為氫鍵結的。

若抗體及抗原之殘基在其他分子之帶負電原子之4 Å內的一個分子中含有帶正電原子，則稱為抗體及抗原之殘基形成鹽橋。

藉由計算複合物中之抗體及抗原之各殘基之溶劑可及表面積(solvent accessible surface area)，且使單獨考慮之兩種組份之溶劑可及表面積之總和減去此值來測定每殘基溶劑排除。

根據Strake及Rupley (*J Mol Biol* 79 (2): 351-71, 1973)之方法計算溶劑可及表面積。成對內埋表面積用於估計來自抗體及抗原之殘基對於結合能量上之內埋表面積之整體效應的個體貢獻。由於內埋表面積不為成對可分解的，因此在單獨抗體殘基存在下(在其餘抗體不存

在下)計算各殘基在抗原決定基中之內埋表面積。隨後標準化此等個體貢獻，因此給定抗原決定基殘基之內埋表面積之所有抗體殘基之所有個體貢獻總和將等於歸因於整個抗體之結合之抗原決定基殘基的總內埋表面積。對於抗體殘基之內埋表面積之抗原決定基殘基的個體貢獻，相反重複此方法。展示於表中之各殘基對之值為彼殘基對之此兩種計算的總和。

TL1A與1D1之共晶結構之分析

基於同源TNF家族成員與其受體之共晶結構，預期TL1A與其受體(DR3)在三聚TL1A四級結構內之單體之間的交叉點相互作用。抗體1D1之抗原決定基橫跨此交叉點(圖5)，且因此將預期藉由直接阻斷TL1A上之受體結合界面來阻斷受體活化。TL1A上之1D1可變域及抗原決定基之間的相互作用之幾何結構為如此，以使得單個二聚1D1分子可同時結合單個三聚TL1A分子上之兩個抗原決定基為不太可能的。

用1D1定位TL1A抗原決定基

1D1在TL1A上結合內埋大約1018 Å²之表面積，其中697 Å²由一種TL1A單體(單體A或鏈A)貢獻且321 Å²由其相鄰者(單體B或鏈B)貢獻。來自兩種參與相互作用之單體中之每一者的殘基標記為鏈A或鏈B。各殘基對於相互作用之能量結合整體貢獻取決於包括氫鍵及鹽橋兩者之靜電相互作用，及與內埋表面積(BSA)有關的凡得瓦爾力(Van der Waals force)。

圖18展示由各相互作用殘基對內埋的TL1A及1D1兩者上之面積。表20、表21、表22及表23概述來自圖18之資料，分成重鏈及輕鏈之CDR區。

表20：抗TL1A抗體1D1親本CDR-H1 (如藉由AbM定義)與TL1A之間相互作用中之內埋表面積。數字表示兩個殘基之間的標準化內埋表面

積。

		1D1重鏈CHR-H1殘基					
TL1A單體	TL1A殘基	S25	G26	Y27	S28	T30	Y31
A	K113				18.8	42.1	
A	T115				28.6		
A	Y118	15.5	48.8	50.4	36.8		
A	P121						14.6
A	T122				28		59.2
A	Q123						43.5
B	L55					21.4	35.6
B	E171						22.4

表21：抗體1D1親本CDR-H2/構架3與TL1A之間相互作用中之內埋表面積。數字表示兩個殘基之間的標準化內埋表面積。其中相互作用涉及靜電相互作用，用以下編碼註解內埋表面積：h=氫鍵，s=鹽橋，w=水介導氫鍵。

		1D1重鏈CHR-H2/構架3殘基								
TL1A單體	TL1A殘基	W50	S52	Y53	N54	N56	T57	N58	T73	R76
A	Y118									50.5 h
A	M147			17.6 w						
A	F148			28.3						
A	S149			71.6 h						
A	Q151								71.9	
B	H51				12.7	26.6				
B	E52	36.2	15.8		22.4 h	33.1	6.4	34.8 h		
B	L53	33.4			5.9					
B	G54		9.5	21.9	4.5					
B	L55			62.7 w						
B	A56			18.7	18.8 h					
B	F57			30.7	30.2					
B	T58					33.2				

表22：抗體1D1親本CDR-H3與TL1A之間相互作用中之內埋表面積。數字表示兩個殘基之間的標準化內埋表面積。其中相互作用涉及靜電相互作用，用以下編碼註解內埋表面積：h=氫鍵，s=鹽橋，w=水介導氫鍵。

		1D1重鏈CHR-H3殘基							
TL1A單體	TL1A殘基	Y97	Y98	G99	S100	G100A	S100B	Y100C	R100D
B	V31					28.8			
B	V32					24.9			
B	R33					22.5 w	43.2		

B	E50							50.5 S
B	L53	44.7			16.4			55.8
B	G54	42.6			19.6			
B	E91						20.5	
B	Y168					14.7	33.6 h	
B	T169			3.1	12.1	10.3	27.7	15
B	K170		25.9	40.2	11.8	10	2.1	15.8
B	E171			34.3	36.5	13.8		

表23：抗體1D1親本輕鏈與TL1A之間相互作用中之內埋表面積。數字表示兩個殘基之間的標準化內埋表面積。其中相互作用涉及靜電相互作用，用以下編碼註解內埋表面積：h=氫鍵，s=鹽橋，w=水介導氫鍵。

		1D1輕鏈殘基			
TL1A單體	TL1A殘基	S31	Y32	W94	W96
B	V32		7.4		
B	R33	34.7 h	56.8 w		
B	E52			42.7 h	
B	L53			21.2	27

在抗原決定基中存在3個關鍵殘基之內埋表面積大於100 Å²。此等為TL1A鏈A或單體A上之酪胺酸118 (Y118)，及TL1A鏈B或單體B上之麩胺酸52 (E52)及白胺酸53 (L53)。鏈B上之精胺酸33亦具有93.4 Å²之高內埋表面積。此等殘基定義受體結合間隙兩側上之重要相互作用。

TL1A-1D1複合物之晶體結構中可見9個直接氫鍵(藉由殘基以下形成：Y118、S149、R33、E50、E52、A56及Y168)；4個水介導氫鍵(M147、R33及L55)；及1個鹽橋(E50)。此等列於表24中。另外氫鍵結與鹽橋相互作用之引入負責1D1之親和力經最佳化型式中所見之最大改良。

表24：殘基參與TL1A與抗體1D1 (親本)之間的靜電相互作用。

鹽橋殘基對			
TL1A鏈	殘基數目	1D1鏈	殘基數目
B	50	H	100D
氫鍵殘基對			
TL1A鏈	殘基數目	1D1鏈	殘基數目
A	118	H	76

A	149	H	53
B	33	L	31
B	50	H	100D
B	52	H	54
B	52	H	58
B	52	L	94
B	56	H	54
B	168	H	100B
共用水殘基對			
TL1A鏈	殘基數目	1D1鏈	殘基數目
A	147	H	53
B	55	H	53
B	33	H	100A
B	33	L	32

表25概述TL1A抗原決定基殘基，在與抗體1D1親本結合時，其在 20 \AA^2 或 20 \AA^2 以上內埋表面積上具有靜電相互作用。

表25：藉由與1D1相互作用，具有靜電相互作用及/或大於 20 \AA^2 內埋表面積(BSA)之TL1A抗原決定基殘基。靜電相互作用編碼：H=氫鍵，S=鹽橋，W=水介導氫鍵

TL1A單體	TL1A殘基	內埋表面積	靜電相互作用	
A	K113	25.0		
A	Y118	118.1	H	
A	T122	43.7		
A	S149	39.1	H	
A	Q151	38.8		
B	R33	93.4	H	W
B	E50	20.4	H	S
B	E52	110.5	H	
B	L53	118.1		
B	G54	51.3		
B	L55	53.4	W	
B	A56	11.9	H	
B	F57	26.3		
B	T58	20.1		
B	Y168	15.6	H	
B	T169	33.0		
B	K170	46.0		
B	E171	49.0		

下表26概述與抗體1D1關鍵相互作用，即內埋表面積大於 100 \AA^2 或參與內埋鹽橋相互作用之TL1A殘基。

表26：內埋表面積(BSA) $>100 \text{ \AA}^2$ 或參與內埋鹽橋相互作用之TL1A抗

原決定基殘基

TL1A單體	TL1A殘基	BSA	靜電相互作用	
A	Y118	118.1	H	
B	E50	20.4	H	S
B	E52	110.5	H	
B	L53	118.1		

另外，許多TL1A殘基在3.8 Å抗體內，其中許多與上文鑑別之靜電相互作用殘基重疊：K113、Y118、T122、F148、S149、Q151、V31、V32、R33、E50、E52、L53、G54、L55、A56、F57、E91、Y168、T169、K170及E171。此等呈現於表27中，其中註解關於抗原決定基殘基在TL1A單體上之位置。

表27：在抗體1D1親本上之3.8 Å殘基內之TL1A殘基

TL1A單體	TL1A殘基	抗體鏈	抗體殘基
A	113	H	30
A	118	H	26
A	118	H	27
A	118	H	76
A	122	H	31
A	148	H	53
A	149	H	53
A	151	H	73
B	31	H	100A
B	32	H	100A
B	33	H	100A
B	33	H	100B
B	33	L	30
B	33	L	31
B	33	L	32
B	50	H	100D
B	52	H	50
B	52	H	54
B	52	H	56
B	52	H	58
B	52	L	94
B	53	H	50
B	53	H	100D
B	54	H	53
B	54	H	97
B	54	H	100
B	55	H	53
B	56	H	53
B	56	H	54
B	57	H	54

B	91	H	100B
B	168	H	100A
B	168	H	100B
B	169	H	100
B	169	H	100B
B	170	H	99
B	171	H	99
B	171	H	100

當結合至TL1A時，抗體1D1上之互補位幾乎完全位於其重鏈。重鏈CDR-H1及CDR-H2區接觸兩種TL1A鏈。特定言之，1D1重鏈酪胺酸31及酪胺酸53與兩種TL1A單體廣泛接觸。重鏈CDR-H3僅與一種TL1A單體廣泛接觸。1D1之構架3環與TL1A之間亦存在兩種顯著相互作用。雖然1D1之輕鏈相比於比重鏈接觸較少，但其在與TL1A之相互作用中起作用。抗體1D1之互補位殘基列於表28中。

表28：藉由與TL1A相互作用，具有靜電相互作用及/或表面內埋大於20 Å²之抗體1D1親本互補位殘基。靜電相互作用編碼：H=氫鍵，S=鹽橋，W=水介導氫鍵

抗體鏈	卡貝特位置	殘基	內埋表面積	與TL1A靜電相互作用	
H	26	GLY	23.5		
H	27	TYR	20.2		
H	28	SER	57.7		
H	30	THR	33.2		
H	31	TYR	99.0		
H	50	TRP	28.4		
H	53	TYR	152.7	H	W
H	54	ASN	58.1	H	
H	56	ASN	48.2		
H	58	ASN	13.1	H	
H	73	THR	33.0		
H	76	ARG	22.6	H	
H	97	TYR	39.2		
H	99	GLY	45.1		
H	100	SER	50.1		
H	100A	GLY	72.2	W	
H	100B	SER	79.4	H	
H	100D	ARG	54.0	H	S
L	32	TYR	29.7	W	
L	94	TRP	26.1	H	

實例17：藉由抗體1D1 1.31之TL1A之定位結合抗原決定基

TL1A與1.31之共晶結構之分析

亦解析TL1A複合物與抗體1D1 1.31之晶體結構。1D1 1.31之結合模式基本上與其親本抗體之結合模式相同。1D1與1D1 1.31之間存在三種序列差異。藉由1D1:TL1A複合物晶體結構之上述計算分析來表明在重鏈殘基28上自絲胺酸至天冬胺酸之變化。1D1複合物中之絲胺酸羥基不具有適當氫鍵結搭配物(圖11)。與天冬胺酸之置換允許氫鍵結至TL1A蘇胺酸122且與TL1A離胺酸113形成鹽橋。存在一些周圍殘基之另外構形變化，因此在1D1-TL1A複合物中面朝外之TL1A酪胺酸118在1D1 1.31複合物中向內指向抗原決定基之中央。

自噬菌體呈現親和力最佳化方法發現在重鏈位置58上自天冬醯胺至組胺酸之變化。假設組胺酸122與TL1A麩胺酸52形成較強靜電相互作用(圖12)。

由於在抗體重鏈位置100B上丙胺酸取代絲胺酸，因此用於任何改良結合之結構基礎為較不清晰的。初始絲胺酸不具有清晰氫鍵結搭配物。不希望受任何特定理論束縛，用丙胺酸取代來移除絲胺酸羥基可能藉由消除具有不飽和氫鍵供體及受體原子之內埋極性基而使複合物穩定。

1D1 1.31與TL1A之間相互作用之全部清單展示於圖19及表29至表38中。1D1結構中所見之水介導氫鍵在1D1 1.31結構中不可見。此可能歸因於後一結構之下解析度。不管其較緊密結合，因抗體結合所致之1D1 1.31總內埋表面積(877 Å²)略低於1D1之總內埋表面積(1018 Å²)。此差異大多歸因於涉及上文所描述之TL1A酪胺酸118之構形變化。不希望受任何特定理論束縛，1D1 1.31之增強型結合可能歸因於重鏈殘基28與58之改良之靜電相互作用。

TL1A-1D1複合物之晶體結構中可見11個直接氫鍵(藉由以下殘基形成：T122、S149、E50、E52、A56、Y168、T169及E171)，及3個

鹽橋(K113、E50、E52)。此等列於表29中。另外氫鍵結及鹽橋相互作用之引入似乎負責在1D1上所見之最大親和力改良。

表29：參與TL1A與抗體1D1 1.31之間靜電相互作用之殘基

鹽橋殘基對			
TL1A單體	TL1A殘基	1D1 1.31鏈	1D1 1.31殘基
B	E50	H	100D
B	E52	H	58
A	K113	H	28
氫鍵殘基對			
TL1A單體	TL1A殘基	1D1 1.31鏈	1D1 1.31殘基
A	T122	H	28
A	S149	H	53
B	E50	H	100D
B	E52	H	54
B	E52	H	58
B	E52	L	94
B	A56	H	54
B	Y168	H	100B
B	T169	H	100
B	T169	H	100B
B	E171	H	99

表30：抗TL1A抗體1D1 1.31 CDRH1 (如藉由AbM定義)與TL1A之間相互作用之內埋表面積。數字表示兩個殘基之間的標準化內埋表面積。其中相互作用涉及靜電相互作用，用以下編碼註解內埋表面積：h=氫鍵，s=鹽橋，w=水介導氫鍵。

TL1A單體	TL1A殘基	1D1 1.31重鏈CDR-H1殘基				
		G26	Y27	D28	T30	Y31
A	K113			29.3 s	18	
A	S117	24.5	7.7			
A	Y118	15.2	37.3	54.2		
A	P119	28.8				
A	T122			37.4 h		50.2
A	Q123					42.2
A	Q151			6.6	41.6	
B	L55				21.8	38.9
B	E171					26.4

表31：1D1 1.31 CDRH2/構架3與TL1A之間相互作用中之內埋表面積。數字表示兩個殘基之間的標準化內埋表面積。其中相互作用涉及靜電相互作用，用以下編碼註解內埋表面積：h=氫鍵，s=鹽橋，w=

水介導氫鍵。

		1D1 1.31重鏈CDR-H2/FW3殘基							
TL1A單體	TL1A殘基	W50	S52	Y53	N54	N56	H58	T73	R76
A	S117								44.5
A	M147			7.8					
A	F148			32.7					
A	S149			71.8 h					
A	Q151							47.2	
B	H51				14.1				
B	E52	33.3	16.2		25.8 h	56.3	33.3 S		
B	L53	33.1							
B	G54		12	23.2	4.1				
B	L55			57.8					
B	A56			20.2	17.3 h				
B	F57			30.2	31				

表32：1D1 1.31 CDR-H3與TL1A之間相互作用中之內埋表面積。數字表示兩個殘基之間的標準化內埋表面積。其中相互作用涉及靜電相互作用，用以下編碼註解內埋表面積：h=氫鍵，s=鹽橋，w=水介導氫鍵。

		1D1 1.31重鏈CDR-H3殘基						
TL1A單體	TL1A殘基	Y97	G99	S100	G100A	A100B	Y100C	R100D
B	V31				32			
B	V32				27.6			
B	R33				13.2			
B	E50							42.0 S
B	L53	43		16				46.3
B	G54	40.9		19.8				
B	Y168			1.7	15.9	43.2 h		
B	T169		5	14.5 h	10.6	28.8 h	21.7	
B	K170		25.6	7.1	8.2	2.8		
B	E171		30.9 h	36.9	14.3			
B	D172		5.9					

表33：1D1 1.31輕鏈與TL1A之間相互作用中之內埋表面積。數字表示兩個殘基之間的標準化內埋表面積。其中相互作用涉及靜電相互作用，用以下編碼註解內埋表面積：h=氫鍵，s=鹽橋，w=水介導氫鍵。

		1D1 1.31輕鏈殘基		
TL1A單體	TL1A殘基	LY32	LW94	LW96
B	R33	45.5		

B	E52		40.2 h	
B	L53		22.5	30.2

表34：藉由與1D1 1.31相互作用，具有靜電相互作用及/或表面內埋大於20 Å²之TL1A抗原決定基殘基。靜電相互作用編碼：H=氫鍵，S=鹽橋，W=水介導氫鍵

TL1A單體	TL1A殘基	內埋表面積	靜電相互作用	
A	K113	17.7	S	
A	S117	41.9		
A	Y118	48.9		
A	T122	43.9	H	
A	S149	35.4	H	
A	Q151	49.3		
B	R33	31.6		
B	E50	19.6	H	S
B	E52	110.9	H	S
B	L53	113.8		
B	G54	51.3		
B	L55	56.3		
B	A56	10.7	H	
B	F57	26.4		
B	Y168	25.6	H	
B	T169	43.6	H	
B	E171	51.2	H	

表35：藉由與TL1A相互作用，具有靜電相互作用及/或表面內埋大於20 Å²之1D1 1.31互補位殘基。靜電相互作用編碼：H=氫鍵，S=鹽橋，W=水介導氫鍵

鍵	殘基	卡貝特位置	BSA	靜電相互作用	
H	GLY	26	32.8		
H	ASP	28	76.3	H	S
H	THR	30	34.1		
H	TYR	31	88.1		
H	TRP	50	25.2		
H	TYR	53	151.1	H	
H	ASN	54	50.5	H	
H	ASN	56	35.1		
H	HIS	58	11.1	H	S
H	THR	73	24.7		
H	ARG	76	24.0		
H	TYR	97	36.0		
H	GLY	99	38.5	H	
H	SER	100	48.2	H	
H	GLY	100A	68.0		

H	ALA	100B	46.9	H	
H	ARG	100D	41.7	H	S
L	TYR	32	20.9		
L	TRP	94	26.3	H	

表36：內埋表面積 $>100 \text{ \AA}^2$ ，參與內埋鹽橋，或涉及與在1D1親本抗體之親和力最佳化期間變化的殘基相互作用之TL1A-1D1 1.31結合抗原決定基殘基。

TL1A單體	TL1A殘基	內埋表面積	靜電相互作用	
A	K113	17.7	S	
A	Y118	48.9		
A	T122	43.9	H	
B	E50	19.6	H	S
B	E52	110.9	H	S
B	L53	113.8		

另外，當結合至抗體1D1 1.31時，許多TL1A殘基在 3.8 \AA 內：K113、Y118、P119、T122、Q123、F148、S149、V31、V32、E50、E52、L53、G54、L55、A56、Y168、T169、K170及E171 (表37)。

表37 1D1 1.31之具有 3.8 \AA 內原子之TL1A結合抗原決定基殘基

抗原鏈	抗原殘基	抗體鏈	抗體殘基
A	K113	H	28
A	Y118	H	27
A	Y118	H	28
A	P119	H	26
A	T122	H	28
A	T122	H	31
A	Q123	H	31
A	F148	H	53
A	S149	H	53
B	V31	H	100A
B	V32	H	100A
B	E50	H	100D
B	E52	H	52
B	E52	H	54
B	E52	H	56
B	E52	H	58
B	E52	L	94
B	L53	H	50
B	L53	H	97
B	L53	H	100D
B	G54	H	53
B	G54	H	97
B	L55	H	31
B	L55	H	53

B	A56	H	53
B	A56	H	54
B	Y168	H	100A
B	Y168	H	100B
B	T169	H	100
B	T169	H	100A
B	T169	H	100B
B	K170	H	99
B	E171	H	31
B	E171	H	99
B	E171	H	100

實例18：TL1A抗體1D1 1.31之調配物

將以100毫克/小瓶劑量濃度，以用於注射溶液之粉末形式提供抗體1D1 1.31。在6 mL 1型透明玻璃小瓶中供應藥品，該透明玻璃小瓶且經塗佈之橡膠塞子及易拉鋁封口密封。藥品經設計以在允許靜脈內投與(IV)之全體積2.2 mL無菌注射(sWFI)水中或在允許靜脈內(IV)投與或皮下(SC)投與之大約半體積1.0 mL sWFI中復原。當在全體積中復原時，配方為10 mM組胺酸、5%蔗糖、0.01%聚山梨醇酯-80 (pH 5.8) (凍乾粉末形式)且為10 mM組胺酸、5%蔗糖、0.01%聚山梨醇酯-80 (pH 5.8)，且當在半體積中復原時，為20 mM組胺酸、10%蔗糖、0.02%聚山梨醇酯-80 (pH 5.8)。

用於製造藥品之所有組份及其功能提供於下表38。

表38：用於注射溶液之抗體1D1 1.31粉末之組成，100毫克/小瓶

成份名稱	功能	單位配方(毫克/小瓶)	在全體積中復原之單位配方(mg/mL)	在半體積中復原之單位配方(mg/mL)
1D1 1.31	活性成份	100	50	100
L-組胺酸	緩衝液組分 ^a	1.2	0.6	1.2
L-組胺酸、鹽酸鹽、單水合物	緩衝液組分 ^a	2.6	1.3	2.6
蔗糖(低內毒素)	低溫保護劑、張力劑	100	50	100
聚山梨醇酯-80	界面活性劑	0.2	0.1	0.2
注射用水	溶劑(在凍乾期間經移除)	足量至2.0 mL	足量至1.0 mL	足量至1.0 mL
氮	小瓶頂部空間	按需要	N/A	N/A

超灌

為確保在全體積復原之後可自小瓶抽取2 mL體積，且在半體積復原之後可自小瓶抽取1 mL體積，存在0.4 mL超灌。不存在製造超額。

以50 mg/mL濃度調配抗體1D1 1.31藥品，且將2.4 mL填充至各小瓶以用於凍乾。在給藥之前，使藥品復原至全體積或半體積以適應不同注射體積及濃度。對於全體積復原，將2.2 mL注射無菌水添加至小瓶，產生大約2.4 mL復原總體積，其中可抽取2.0 mL用於給藥。全體積復原適用於靜脈內(IV)投與。對於半體積復原，將1.0 mL注射無菌水添加至小瓶，產生大約1.2 mL復原總體積，其中可抽取1.0 mL用於給藥。半體積復原適用於靜脈內(IV)投與或皮下(SC)投與。添加至用於全體積及半體積復原兩者小瓶之復原體積考慮凍乾濾餅之體積。在2.2 mL注射無菌水之全體積復原之後，執行抗體1D1 1.31藥品釋放及穩定性測試。

在復原後選擇用於凍乾調配物之賦形劑以達成用於IV輸注及SC注射之具有穩定性概況之適當溶液，穩定性概況將允許延長的藥品存放期及穩定性(相對於溫度漂移)。另外，調配物經設計以相對於原料藥之冷凍及融化循環穩定。

組胺酸與蔗糖及聚山梨醇酯80 (pH 5.8)之選擇基於早期調配物研發工作。已將聚山梨醇酯80添加至1D1 1.31調配物以減小聚集體形成之潛能。出於蔗糖用於凍乾及儲存穩定性之穩定化效應選擇蔗糖。當在半體積中復原時，所選用於調配物之蔗糖量靶向等張溶液。

進行顯影研究以評估支持所提議臨床研究設計之投與組分相容性及保持時間。此等研究之結論為劑型與用於所提議臨床研究之投與組份相容，且在劑量製備及投與期間穩定。

實例19：抗TL1A抗體選殖系1D1 1.31至TL1A及同系物之結合專一性

此等研究之目標為評估1D1 1.31對於人類TL1A (TNFSF15)相較於其最接近的人類同系物(TNFSF6 (FAS配體)；TNFSF10 (TRAIL)；TNFSF14 (LIGHT)；TNF- β ；TNF- α ；及淋巴毒素- β 同功異構物；其分別36%、35%、31%、30%、29%及25%與TL1A一致)之結合專一性。

原料及方法

在基於板之ELISA分析中評估1D1 1.31結合選擇性。

為測試1D1 1.31結合至各細胞激素，分別在96孔板中測試各細胞激素及TL1A。一式兩份地進行所有條件。用測試物細胞激素塗佈各板之前6列，且用TL1A塗佈最後兩列，作為陽性對照。第1列及第2列為重複列，其中測試測試物細胞激素結合至濃度增加之其對應抗細胞激素陽性對照抗體。第3列及第4列為針對濃度增加之抗TL1A同型對照抗體8.8測試之重複列；測試第5列至第8列針對濃度增加之抗TL1A抗體1D1 1.31 (第5列及第6列為含有細胞激素測試物之重複列，且第7列及第8列為含有作為用於抗TL1A抗體之陽性對照之TL1A的重複列)。重複三次各細胞激素之實驗。

簡言之，藉由將50 μ L之1 μ g/mL細胞激素於PBS中之溶液添加至各孔(用測試物細胞激素塗佈第1列至第6列，且用TL1A塗佈第7列及第8列) (來自R&D systems之TNFSF6、TNFSF10、TNFSF14及TNF- α ；購自Sigma之人類淋巴毒素 α 2- β 1及淋巴毒素 α 1- β 2；購自Peprotech之人類TNF- β)，用細胞激素塗佈板。在4 $^{\circ}$ C下隔夜培育板。在使用板洗滌器(型號ELx405; BioTek)，用300 μ L PBST洗滌板三次(3X)之後，藉由用各孔中之300 μ L填充緩衝液(PBST + 0.5% BSA)在室溫下培育1小時阻斷板。用如上PBST洗滌板3次，隨後以25 μ g/mL起始濃度(之後在PBST + 0.5% BSA中以1:5後續稀釋範圍介於25 μ g/mL至 2×10^{-6} μ g/mL總共11種抗體濃度)添加50 μ L對應抗體溶液(如上文指示用於不

同列)且PBST僅為對照。在室溫下培育板1小時，且隨後使用板洗滌器，用300 μL PBST洗滌五次，之後添加50 μL 之1:5000抗人類IgG HRP (來自Jackson ImmunoResearch) (用於偵測抗TL1A；同型對照8.8或抗TNF- α 英利昔單抗抗體)；或1:8000抗生蛋白鏈菌素HRP(來自Pierce/Thermo Scientific) (用於偵測生物素標記抗人類TNFSF6、TNFSF10、TNFSF14或TNF- β ，均來自R&D systems)；或1:5000抗小鼠IgG HRP (R&D systems) (用於抗淋巴毒素偵測)，且在室溫下培育1小時。隨後使用板洗滌器用PBST洗滌板5次。將50 μL 辣根過氧化酶受質TMB1添加至各孔，且在室溫下培育板5分鐘，隨後添加50 μL 停止溶液(0.18M H_2SO_4) (TMB1來自Fisher)。隨後在板讀取器(Envision; Perkin Elmer)中在450 nm處讀取板。藉由450 nm值處之光學密度相對於抗體濃度之對數作圖在來產生抗體結合曲線。使用GraphPad Prism® (5.02版, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)及非線性回歸曲線擬合及促效劑(三個參數)劑量反應模型之S形對數，自此等曲線圖測定 EC_{50} 值(1D1 1.31結合至TL1A或細胞激素抗體結合至其對應細胞激素)。

結果

抗TL1A 1D1 1.31不結合至所測試之最接近TL1A同系物-細胞激素中之任一者，但其結合至相同板(其中測試TL1A之細胞激素同系物)中之TL1A。各所測試細胞激素結合至其對應抗細胞激素專一性抗體，除了淋巴毒素，在淋巴毒素中僅在極高抗淋巴毒素抗體之抗體濃度下偵測到結合。

圖20展示測試1D1 1.31結合至TL1A最接近同系物(TNFSF6)之選擇性的實驗結果($n=6$ ；3個獨立實驗，一式兩份)。TNFSF6結合至抗TNFSF6抗體(圓)，但其不結合至抗TL1A 1D1 1.31 (正三角形)。TL1A結合至1D1 1.31。此曲線為所測試所有其他細胞激素之代表性曲線，

除了結合至僅在高抗體濃度下出現的其專一性抗淋巴毒素抗體之淋巴毒素。

表39展示獲自抗TL1A 1D1 1.31結合至TL1A，及抗細胞激素抗體結合至各板中各自對應細胞激素之各細胞激素實驗(n=6；3個獨立實驗，一式兩份)的EC₅₀值。

表39 概述獲自抗TL1A 1D1 1.31結合至TL1A，及在對於各細胞激素進行的一式三份實驗中之各別抗細胞激素抗體結合至其對應細胞激素之EC₅₀值。

	EC ₅₀ (pg/mL)													
	TNFSF6	TL1A	TNFSF10	TL1A	TNFSF14	TL1A	TNFβ	TL1A	TNFα	TL1A	Lymβ1	TL1A	Lymβ2	TL1A
1D1 1.31	NB	8.5	NB	8	NB	8.4	NB	2.3	NB	8.2	NB	6.3	NB	5.8
細胞激素 AB	3	Nd	1.8	Nd	1.8	Nd	2	Nd	40	Nd	NB	Nd	NB	Nd

NB=未結合；Nd--：由於不量測而不適用。資料來自一式兩份進行之3個獨立實驗，n=6。EC₅₀定義為產生一半在飽和抗體濃度下獲得之最大光學密度之抗體的濃度。

結論

1D1 1.31結合至人類TL1A為選擇性的且未偵測出其結合至TL1A之最接近同系物中之任一者：TNFSF6、TNFSF10、TNFSF14、TNF-β、TNF-α、淋巴毒素α2-β1或淋巴毒素α1-β2。

實例20：使用抗TL1A抗體1D1 1.31抑制TL1A:DR3相互作用。

目標

此研究之目的為評估抗TL1A抗體1D1 1.31抑制TL1A結合至其表現DR3之HEK293細胞中之受體DR3的能力。

原料及方法

將經DR3轉染之HEK293細胞塗於PBS 4% FCS中之每孔100,000細

胞之細胞密度的96圓孔板中，且在4°C下用10 µg/mL生物素標記TL1A及以2倍稀釋10種濃度之濃度範圍介於0.5 µg/mL至250 µg/mL之濃度增加的抗TL1A抗體1D1 1.31或其同型對照(8.8 IgG1 3m)培育15分鐘。作為陽性對照，用不含任何抗體之生物素標記TL1A培育細胞。在平行實驗中，亦用未轉染親本HEK293細胞培育生物素標記TL1A，且表明不具有結合(資料未示)。

此15分鐘培育之後，以485 g離心細胞，抽吸上清液，且使細胞再懸浮於抗生蛋白鏈菌素-PE (BD Biosciences)溶液(在PBS/胎牛血清(FCS)中1:500稀釋)。隨後在4°C下培育細胞15分鐘。培育之後，用相同緩衝液洗滌細胞3次，再懸浮於200 µL相同緩衝液，用在LSR Fortessa細胞計數器(BD Biosciences)上藉由流動細胞學分析檢測TL1A之結合。

資料分析

用FlowJo軟體分析資料。

鑑別單態細胞之後，量測PE之細胞群體螢光強度之幾何平均值。此量測細胞上之應僅結合TL1A-生物素之抗生蛋白鏈菌素-PE之數目。用所有背景值減去未染色細胞之幾何平均值。單獨抗生蛋白鏈菌素對照背景類似於未染色細胞之背景。

Ab濃度之對數作圖，且用GraphPad Prism軟體計算IC₅₀。

結果

展示生物素標記TL1A結合至DR3-HEK293經轉染細胞(但不結合至未轉染細胞)，且此結合受抗TL1A抗體1D1 1.31完全抑制(圖21)。同型對照抗體8.8 IgG1 3m不展示任何抑制。1D1 1.31以18.68 µg/mL之IC₅₀值抑制10 µg/mL TL1A之結合。

結論

展示生物素標記TL1A結合至DR3-HEK293經轉染細胞(但不結合

至未轉染細胞)，且此結合受抗TL1A抗體1D1 1.31完全抑制，但不受同型對照抗體8.8 IgG1 3m抑制。1D1 1.31以18.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之IC50值抑制10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 生物素標記TL1A之結合。

實例21：代表性抗體之熱穩定性

目標

目標為藉由親和力成熟及相對於熱穩定性之基於結構設計來表徵所產生抗TL1A抗體，且確認此等抗體之穩定性不受突變影響。

方法

基本上如King等人(2011), *Protein Sci.*, 20 (9): 1546 - 1557中所描述進行差示掃描熱量測定，該文獻以引用的方式併入本文中。簡言之，在PBS中將抗體樣本稀釋至0.1 mg/mL。自Sypro Orange初始5000x濃度將其稀釋至2.5x工作濃度。將210 μL 總體積拆分入PCR微孔板之四個孔中，以每分鐘1C自20°C加熱至95°C。使用SYBR濾光片收集螢光。將資料擬合至三個Gaussian之後，可測定各未摺疊轉變之Tm值，以及未摺疊之起始。

結果

表43展示與親本抗體(1D1)相比之不同突變抗體之轉變溫度。

建構體	Tm1	Tm2	Tm3	T1%
1D1	70.98±0.07	79.46±0.12	86.04±0.11	62.67
VH 1.29	71.32±0.06	80.90±0.11	85.67±0.37	61.64
VH 1.28	71.20±0.06	81.06±0.04	86.25±0.25	61.73
VH 1.32	70.42±0.03	78.72±0.02	85.61±0.35	61.77
VH 1.34	70.72±0.09	79.42±0.05	86.26±0.25	61.80
VH 1.27	71.90±0.04	82.38±0.09	87.00±0.19	61.85
VH 1.30	71.84±0.10	83.04±0.12	87.35±0.19	61.91
VH 1.33	71.48±0.16	81.14±0.10	86.75±0.07	62.06
VH 1.31	72.24±0.15	82.37±0.08	87.60±0.40	62.36

亦如King等人(同上)所描述計算T1%或蛋白質之1%未摺疊或未摺疊起始之溫度。各熔融溫度係指不同關鍵界面之熔融。在典型抗體中，TM3為兩個CH3域之界面熔融之溫度，TM1為兩個CH2域熔融之

界面之溫度，且 T_{m2} 為重鏈及輕鏈之界面熔融之溫度。

結論

所有所測試之抗體為穩定，其中 $T_{m1} > 65^{\circ}\text{C}$ ，且 $T_{1\%}$ 大於 50°C 。在對應於Fab域之 T_{m2} 中可見熱穩定性中之變化。

實例22：抗TL1A抗體目標之高濃度穩定性測試

目標

生物藥物之穩定性為確保可調配治療劑以在定義時間內維持其安全性及效能之極重要特徵。測試本發明之抗TL1A抗體之長期穩定性。

方法

在具有30 kDa截止膜之Amicon Ultra 4 mL及Vivaspin 500旋轉濃縮器中濃縮抗體1D1 1.27、1D1 1.31及1D1 1.32之樣本。當達到最終體積(通常約30 μL)時，使用Nanodrop在10倍稀釋之後量測所有樣本之濃度。將樣本調節至約150 mg/mL。隨後置放於具有15 μL 礦物油覆蓋之SEC小瓶，且置放於室溫或 4°C 下。每週量測樣本之聚集體形成。SEC將1 μL 組成注射液操作至具有PBS操作緩衝液，流速0.5 ml/min之TOSOH GSK-300管柱上。使用曲線下面積計算回復。

結果及論述

將樣本濃縮至150 mg/mL，且在Nanodrop與SEC回復數量之間可見良好協議。在室溫或 4°C 下12週之後，在所有樣本(除了抗體1D1 1.32)中可見小於2%聚集，抗體1D1 1.32在約6週開始增加聚集且在12週之後達到大約7.5%聚集。因此，總體而言，所有此等抗體呈現穩定，所有抗體(除了1D1 1.32抗體)在室溫下12週之後在高濃度下展示小於5%聚集。

實例23：抗TL1A抗體在室灰蟎(HDM)-誘發過敏性呼吸道疾病模型中之功效。

背景

DR3 (亦稱為TNFRSF25)為在不同亞群淋巴細胞上表現之含有死亡域之腫瘤壞死因子(TNF)族受體。TL1A (DR3之TNF族配體)藉由骨髓細胞(例如,樹突狀細胞)表現,且促進淋巴細胞積累至發炎組織以及釋放參與型-17及型-2免疫反應之細胞激素[Meylan, F.等人. (2008) The TNF-family receptor DR3 is essential for diverse T cell-mediated inflammatory diseases. *Immunity* 29, 79-89]

原料及方法

根據經Pfizer's實驗動物照護及使用委員會批准之方案執行所有活體內實驗。室灰蟎(HDM)-誘發過敏性呼吸道疾病之鼠類模型先前描述於Fitz LJ等人. 第46卷(2012), 第71-79頁。簡言之,8至12週齡BALB/c雌性小鼠購自Taconic Farms (Hudson, NY)。在研究第0天、第7天及第14天,用異氟醚麻醉小鼠,且使其氣管內滴注接受100 µg HDM萃 取 物 (*Dermatophagoides pteronyssinus*, Greer Laboratories, Lenoir, NC)。在研究第0、2、4、7、9、11、14及16天,腹膜內注射抗TL1A抗體(20 mg/kg, 選殖1D1鼠類IgG1-4mut)、抗盲腸型球蟲(anti-*Eimeria tenella*) IgG1同型對照抗體或媒劑(生理鹽水)。在第17天,藉由CO₂窒息,使所有動物安樂死,收集支氣管肺泡灌洗術(BAL)液體樣本以評定肺部發炎。使用Mann-Whitney U測試進行統計分析。P值<0.05被認為群之間差異顯著。

結果

藉由抗TL1A治療調變HDM誘發過敏性呼吸道發炎。使用Cell-Dyn 3700分析器(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)測定總BAL細胞性,同時藉由人工評估由Diff-Quik方法染色的細胞離心塗片載玻片上之細胞群體獲得分化細胞計數。資料表示各群,9-10動物/群之平均±SEM。當藉由腹膜內注射抗TL1A抗體每週3次處理小鼠時,總BAL細胞性與經媒劑處理動物相比顯著降低(p=0.0021)。圖22展示用HDM

之3週氣管內攻擊之後，小鼠出現由嗜伊紅血球增多支配之穩定呼吸道發炎，雖然BAL淋巴細胞、巨噬細胞及嗜中性白血球數目亦增加。相比於對照IgG1，投與1D1抗體導致總BAL細胞性[圖22(a)]、BAL嗜伊紅血球數目[圖22(b)] ($p < 0.0001$ ，與經媒劑處理動物相比)、BAL淋巴細胞[圖22(c)] ($p = 0.0285$)及BAL巨噬細胞[圖22(d)] ($p = 0.0207$)顯著減少。BAL嗜中性白血球數目似乎未經抗TL1A治療而顯著改變[圖22(e)]，但應注意BAL嗜中性白血球在此模型中表示較小細胞群體。

結論

全身抗TL1A治療用於重複呼吸道攻擊之鼠類模型，其中HDM顯著緩解過敏性呼吸道發炎，包括嗜伊紅血球增多。

實例24：階段1，隨機、雙盲、第三方開放安慰劑對照、劑量遞增研究以在健康志願者中評估單靜脈內及多皮下及靜脈內劑量抗TL1A(1D1 1.31)之安全性、耐受性、藥代動力學及藥效學。

目標

研究之第一目標為測定在健康受試者中投與單(IV)及多輸液(SC及IV)1D1 1.31之安全性及耐受性。

第二目標為表徵在單IV輸液以及多SC及IV劑量之後之1D1 1.31之PK概況。另外，第二目標為評估1D1 1.31之免疫原性。

最後，研究之探索性目標包括評估探索性生物標記，其在表明1D1 1.31之藥理學效應中可為資訊性的。

終點

研究之第一終點為測定劑量限制或非耐受治療相關不良事件(AE)之發生率，治療中出現AE(TEAE)之發生率、嚴重程度及病因關係，及歸因於治療中出現不良事件之停止服藥；異常實驗室發現之發生率及量值；及生命徵象、血壓(BP)及心電圖(ECG)參數中之異常及臨床上相關變化之鑑別。

第二(藥物動力學)終點包括測定在單劑量(SAD)或多劑量(MAD)之後的血清1D1 1.31濃度，藉由經驗證之分析測定。將藉由非室體方法產生PK參數，且該等PK參數將包括(但不限於)：

- **單遞升劑量階段(IV輸液)：** C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{14\text{ days}}$ 、 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、 $C_{max}(dn)$ 、 $AUC_{inf}(dn)$ 、 $AUC_{last}(dn)$ 、 $t_{1/2}$ 、平均滯留時間(MRT)、分佈體積(V_{ss})及清除率(CL)。
- **多劑量階段(SC給藥及IV輸注)：**
 - **第一劑量：** C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{τ} 、 $C_{max}(dn)$ 、 $AUC_{\tau}(dn)$ 、 $t_{1/2}$ 、MRT、明顯分佈體積(V_z/F)、 V_{ss} 、明顯總體清除率(CL/F)及CL。
 - **多劑量：** C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{τ} 、 $C_{max}(dn)$ 、 $AUC_{\tau}(dn)$ 、 $t_{1/2}$ 、MRT、 V_z/F 、 V_{ss} 、CL/F、CL、給藥區間之最小濃度(C_{min})、穩定狀態之平均濃度(C_{av})、觀察積累比率(R_{ac})及峰谷波動(PTF)。
 - **另外參數：** 對應於IV劑量(AUC_t (SC, 第一劑量)/ $AUC_{14\text{ days}}$ (IV, 單劑量)之比率)之SC投與之生物可用性(F)估值。

第二(免疫原性)終點包括抗藥物抗體(ADA)產生之發生率。

探索性終點包括評估血清及白細胞分析中之高敏感性C-反應性蛋白質(hsCRP)及IP-10基因表現及蛋白質濃度、總TL1A蛋白質濃度。

研究設計

在單個研究位點將大約92位健康個體招收至列於以下之所提議群體中。迄今為止，已經以不同劑量向80位個體投與抗TL1A抗體。

雖然已參考不同申請案、方法、套組及組合物描述所揭示之教示，但將瞭解在不背離本文中之教示及下文所主張之本發明情況下可進行不同變化及修改。提供前述實例以更好地說明所揭示之教示，且不意欲極限本文中呈現教示之範圍。雖然已在此等例示性實施例方面描述本發明教示，但熟習此項技術者將容易理解在不過度實驗情況下此等例示性實施例之大量變化及修改為可能的。所有該等變化及修改

在當前教示之範圍內。

本文中所引用之全部參考文獻(包括專利、專利申請案、論文、課本及類似者)及其中引用的參考文獻至其尚未引用之程度，在此以全文引用之方式併入本文中。在所併入文獻及類似材料中之一或多者(包括(但不限於)定義術語、術語用法、所述技術等)與本申請案不同或抵觸的情況下，以本申請案為準。

前述描述及實例詳述本發明的某些特定實施例，且描述本發明人預期之最佳模式。然而，將瞭解無論前述在本文中如何詳述呈現，本發明可以許多方式實施，且本發明應根據所附申請專利範圍及其任何等效物解釋。

表40：序列清單表

如藉由Kabat定義之CDR胺基酸序列為加下劃線的，CDR H1胺基酸序列以斜體字展示。在重鏈序列中，效應無效突變亦為加下劃線的。

SEQ ID NO:	描述	序列
2	9B3輕鏈V域之NA序列(9B3-VL)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATC TATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGCCTGCAGCCT GAAGATTATGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCGTAC ACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA
4	9B3重鏈V域1之NA序列(9B3-VH1)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACTAT GCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCACTTATATCATATGATGGAAGCGATAAATACTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCGCCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATCGGAATATTGTACTIONTATAGTAGCTGCTCCTATGATGCT TTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
6	9B3重鏈V域2之NA序列(9B3-VH2)	CAGGTTTCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTT GCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCACTTATACCGTTTGTATGGAAGCAGTAACTATTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGGAATTACTIONTATGGTTTCGGGGAGTTTTTCCTTTGATGCT TTTGATATCTGGGGCCAAGGGACACTGGTCCACCGTCTCTCTCA

7	9B3 全長輕鏈之AA序列(9B3-LC)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDYATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	9B3 全長輕鏈之NA序列(9B3-LC)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCTAAGTCCCTGATC TATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGCCTGCAGCCT GAAGATTATGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCGTAC ACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTAAGTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT
9	具有VH1及效應無效突變IgG1恆定域之9B3全長重鏈之AA序列(9B3-hIgG1-3m-HC1)	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEWV ALISYDGSDDKYYADSVKGRFAISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDREYCTYSSCSYDAFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAPVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
10	具有VH1及效應無效突變IgG1恆定域之9B3全長重鏈之NA序列(9B3-hIgG1-3m-HC1)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACTAT GCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCACTTATATCATATGATGGAAGCGATAAATACTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCGCCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATCGGGAATATTGTACTTATAGTAGCTGCTCCTATGATGCT TTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGTCG ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAAGCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTAC AAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG AGCCTCTCCCTGTCCCCGGT

11	具有 VH2 及效應無效突變 IgG1 恆定域之 9B3 全長重鏈之 AA 序列(9B3-hIgG1-3m-HC2)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWV ALI PFDGSSNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYC ARDRNYYGSGSFSFDAFDI WGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
12	具有 VH2 及效應無效突變 IgG1 恆定域之 9B3 全長重鏈之 NA 序列(9B3-hIgG1-3m-HC2)	CAGGTT CAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTT GCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTG GCACTTATAACCGTTTGATGGAAGCAGTA ACTATTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTTTTCTTTGATGCT TTTGATATCTGGGGCCAAGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCG ACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCCAGCA CCTGAAGCCGCTGGGGCACCGT CAGTCTTCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTAC AAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG AGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
23	15A9 輕鏈 V 域之 NA 序列 (15A9-VL)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCTAC TTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGTT CAGTGCC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCT GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT CAGCAGCGTAGCAACTGGCCGTGG ACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
25	15A9 重鏈 V 域之 NA 序列 (15A9-VH)	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCACTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACCCCTTTACCAACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACTACTATGCACAGAAGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGACCACAGCCTAC ATGGACCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCAAGGT CACCGTCTCCTCA

26	15A9全長輕鏈之AA序列 (15A9-LC)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
27	15A9全長輕鏈之NA序列 (15A9-LC)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTAAGTGTGGCTGCAACATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
28	具有效應無效突變IgG1恆定域之15A9全長重鏈之AA序列 (15A9-hIgG1-3m-HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASLVSKASGYPFNTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTHYAQKLQGRVTMTTDTSTTTAYMDLRLSLRSDDTAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVITVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNYHTQKSLSLSPG
29	具有效應無效突變IgG1恆定域之15A9全長重鏈之NA序列 (15A9-hIgG1-3m-HC)	CAGGTTACAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCACTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACCCCTTTACCAACTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACTCACTATGCACAGAAGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGACCACAGCCTACATGGACCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCCTGTCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGT

37	15C11輕鏈V域之NA序列 (15C11-VL)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTAC TTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCACTGGC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCT GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCGTGG ACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
39	15C11重鏈V域之NA序列 (15C11-VH)	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCCTTTACCACCTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACACACTATGCACAGAAGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
40	15C11全長輕鏈之AA序列 (15C11-LC)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPW TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
41	15C11全長全長之NA序列 (15C11-LC)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTAC TTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCACTGGC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCT GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCGTGG ACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTAAGTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT
42	具有效應無效突變IgG1恆定域之15C11全長重鏈之AA序列 (15C11-hlgG1-3m-HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTTYGISWVRQAPGQGLEWM GWI STYNGNTHYAQKLQGRVTMTTDTSTRAYMELRSLRSDDTAVYYC ARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHFTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKHTHTCPPAPE AAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG

43	具有效應無效突變IgG1恆定域之15C11全長重鏈之NA序列(15C11-hIgG1-3m-HC)	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCCTTTACCACCTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACACACTATGCACAGAAGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGT CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGT
51	22F9輕鏈V域之NA序列(22F9-VL)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCT TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATC TATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA
53	22F9重鏈V域之NA序列(22F9-VH)	CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGTTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACTAGCTAT GCTATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGGACAAAGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAACGCTGGCAATGGTAACACAAAATATTACAGAAGTTC CAGGGCAGAGTCACCATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGGGTATAGCAGTGCCTGGTTCGATGCTTTTGATATCTGGGGC CAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
54	22F9全長輕鏈之AA序列(22F9-LC)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPKAPKLLI YDASSLESVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPL TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

55	22F9全長輕鏈之NA序列 (22F9-LC)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCT TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATC TATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTAAGTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT
56	具有效應無效突變IgG1恆定域之22F9全長重鏈之AA序列 (22F9-hlgG1-3m-HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSTYAMHWVRQAPGQRLEWM GWINAGNGNTKYSQKFQGRVITRDTASASTAYMELSSLRSEDVAVYYC ARGYSSAWFDFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSVHFTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKLSLSLSPG
57	具有效應無效突變IgG1恆定域之22F9全長重鏈之NA序列 (22F9-hlgG1-3m-HC)	CAGGTCCAGCTTGTGCAAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACTAGCTAT GCTATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCGGACAAAGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAACGCTGGCAATGGTAACACAAAATATTACAGAAGTTC CAGGGCAGAGTCACCATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGGGTATAGCAGTGCCTGGTTCGATGCTTTTGATATCTGGGGC CAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGTCGACCAAGGGCCCATCG GTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCTGGG GCACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCC CCGGGT

65	26B11輕鏈V域之NA序列 (26B11-VL)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAACTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATC TATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCGTAC ACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA
67	26B11重鏈V域1之NA序列 (26B11-VH1)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACTAT GCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCACTTATATCATATGATGGAAGCGATAAATACTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCGCCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATCGGGAATATTGTACTTATAGTAGCTGCTCCTATGATGCT TTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
69	26B11重鏈V域2之NA序列 (26B11-VH2)	CAGGTTTCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTT GCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCACTTATAACCGTTTGATGGAAGCAGTAACTATTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGGAATTAATGTTTCGGGGAGTTTTTCCTTTGATGCT TTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
71	26B11重鏈V域MDX之NA序列 (26B11-VH-MDX)	CAGGTTTCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGAAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACTAT GCTATTCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAATGGGTG GCACTTATAACCATATGATGGAAGCAATAACTATTACGCAGCCTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGGAATTAATGTTTCGGGGAGTTTTTCCTTTGATGCT TTTGATATCTGGGGCCAAGGCACAATGGTCACCGTCTCTTCA
72	26B11全長輕鏈之AA序列 (26B11-LC)	DIQMTQSPSSLSASVGVDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPEKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
73	26B11全長輕鏈之NA序列 (26B11-LC)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAACTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATC TATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCGTAC ACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTAAGTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT

74	具有效應無效突變IgG1恆定域之26B11全長重鏈2之AA序列(26B11-hIgG1-3m-HC)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWV ALI PFDGSSNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC ARDRNYYGSGSFSFDAFDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFP AVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD LNLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
75	具有效應無效突變IgG1恆定域之26B11全長重鏈2之NA序列(26B11-hIgG1-3m-HC)	CAGGTT CAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTT GCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTG GCACTTATAACCGTTTGATGGAAGCAGTA ACTATTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTTTTCTTTGATGCT TTTGATATCTGGGGCCAAGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCG ACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCCAAGCA CCTGAAGCCGCTGGGGCACCGTCAAGTCTTCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTAC AAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG AGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
89	7D4輕鏈V域之NA序列(7D4-VL)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCT TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATC TATGATGCCTCCAGTTTGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGA ACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA
91	7D4重鏈V域之NA序列(7D4-VH)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTACCAGCTAT GGTATCAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGGTGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTCTGCACAGAAGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTACTGT GCGAGAGCGCATAGCAGCAGCTGGTTTGATGCTTTTGATATCTGGGGC CAAGGGACAATGGTACCGTCTCCTCA

92	7D4 全長輕鏈之 AA序列(7D4-LC)	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLESVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPL TFGGGTKEVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
93	7D4 全長輕鏈之 NA序列(7D4-LC)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCT TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATC TATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGCTC ACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTAAGTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT
94	具有效應無效突 變IgG1 恆定域之 7D4 全長重鏈之 AA 序列 (7D4- hIgG1-3m-HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGINWVRQAPGQGLEWM GWISTYNGNTNSAQLKQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARAHSSSWFDADFIDWQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
95	具有效應無效突 變IgG1 恆定域之 7D4 全長重鏈之 NA 序列 (7D4- hIgG1-3m-HC)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTAT GGTATCAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGGTGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTCTGCACAGAAGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGCGCATAGCAGCAGCTGGTTTGTATGCTTTTGTATATCTGGGGC CAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAGGGCCCATCG GTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCTGGG GCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTTCAGCGTCTCACCCTGTCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCC CCGGT

103	1D1輕鏈V域之NA 序列(1D1-VL)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTAC TTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCTAGTGGC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCT GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCTAGCAGCGTAGCAACTGGCCGTGG ACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
105	1D1重鏈V域之NA 序列(1D1-VH)	CAGGTTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTACCGTCTCCTCA
106	1D1全長輕鏈之 AA序列(1D1-LC)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPW TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	1D1全長輕鏈之 NA序列(1D1-LC)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTAC TTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCTAGTGGC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCT GAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCTAGCAGCGTAGCAACTGGCCGTGG ACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTAAGTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAGTCCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT
108	具有效應無效突 變IgG1恆定域之 1D1全長重鏈之 AA序列(1D1- hlgG1-3m-HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEWM GWI STYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRAYMELRSLRSDDTAVYYC ARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKHTHTCPPAPE AAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG

109	具有效應無效突變IgG1恆定域之1D1全長重鏈之NA序列 (1D1-hlgG1-3m-HC)	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTTGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCC TCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCTCACCCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGT CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGT
117	1D1 D5 VH之NA序列	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTTGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGCGCCTT CAGAGGGGGTATGGAC GGTTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
119	1D1 D18 VH之NA序列	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTTGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACTTACAATGGTAATACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
121	1D1 D21 VH之NA序列	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTTGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCGACCTACAATGGTAAAACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

123	1D1 D24 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTCCCTACAATGGTAATACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
125	1D1 D25 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCCACCTACAATGGTGCTACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
127	1D1 D28 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACCTACAATGGTAAAACACATTATGCACGGATGCAC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
129	1D1 D29 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTTCTACAATGGTAATACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
131	1D1 D31 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACCTACAATGGTAATAAACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
133	1D1 D37 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACCTACAATGGTGGAACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
135	1D1 D38 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACCTACAATGGTGTTACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

137	1D1 D39 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGCGCCTACAGAGGTGGCATGGAC GCTTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
139	1D1 DH3 VH之 NA序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACCTACAATGGTAATACACATTATGCACAGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
141	1D1 DH8 VH之 NA序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCCGCTACAATGGTAATACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
143	1D1 DH9 VH之 NA序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTCCATACAATGGTAAGACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
145	1D1 DH10 VH之 NA序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGTGCTTACAGAGGTGGTATGGAC GTTTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
147	1D1 1.1 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
149	1D1 1.2 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

151	1D1 1.3 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACCAATTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
153	1D1 1.4 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCCACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
155	1D1 1.5 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACAACCTTCGCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
157	1D1 1.6 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACAACCTTTACCCACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
159	1D1 1.7 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAAGACAACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
161	1D1 1.8 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
163	1D1 1.9 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

165	1D1 1.10 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCCCTTACAATGGTAAAACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
167	1D1 1.11 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTGCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAAACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
169	1D1 1.12 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACAACCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCCCTTACAATGGTAAAACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
171	1D1 1.13VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCCACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCCCTTACAATGGTAAAACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
173	1D1 1.14 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACAACCTTTACCCACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCCCTTACAATGGTAAAACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
175	1D1 1.15 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCCCTTACAATGGTGGCACACACTATGCACAGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
177	1D1 1.16 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCCCTTACAATGGTGTACACACTATGCACAGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

179	1D1 1.17 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCCCTTACAATGGTGCCACACACTATGCACAGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
181	1D1 1.18 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCCCTTACAATGGTAACAAGCACTATGCACAGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
183	1D1 1.19 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTGGCACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
185	1D1 1.20 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCCCTTACAATGGTAACACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
187	1D1 1.21 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACACACTATGCACAGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
189	1D1 1.22 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTGTACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
191	1D1 1.23 VH之NA 序列	CAGGTTCAAGTCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTGCCACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

193	1D1 1.24 VH之NA 序列	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACAAACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
195	1D1 1.25 VH之NA 序列	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAAGACACACTATGCACGGATGCAC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
197	1D1 1.26 VH之NA 序列	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
199	1D1 1.27 VH之NA 序列	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTCCTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACTTACAATGGTAATACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
200	具有效應無效突 變 IgG1 恆定域之 1D1 1.27全長重鏈 之 AA 序列 (1D1 1.27-hIgG1-3m- HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWM GWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHCTPPCPAPE AAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG

201	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.27全長重鏈之NA序列 (ID1 1.27-hIgG1-3m-HC)	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACTTACAATGGTAATACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCC TTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCTCCTCAGCGTCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGT
206	ID1 1.28 VH之NA序列	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACTTACAATGGTAATAAACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
207	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.28全長重鏈之AA序列 (ID1 1.28-hIgG1-3m-HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWM GWISTYNGNKHYARMLQGRVTMTTDTSTRAYMELRSLRSDDTAVYYC ARENYYGSGSYRGMVDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKHTHTCPPAPE AAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG

<p>208</p>	<p>具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.28全長重鏈之NA序列 (ID1 1.28-hIgG1-3m-HC)</p>	<p>CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACCTACAATGGTAATAAACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCC TCCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGT</p>
<p>213</p>	<p>ID1 1.29 VH之NA序列</p>	<p>CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACCTACAATGGTGAACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA</p>
<p>214</p>	<p>具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.29全長重鏈之AA序列 (ID1 1.29-hIgG1-3m-HC)</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWM GWISTYNGGTHYARMLQGRVTMTTDTSTRAYMELRSLRSDDTAVYYC ARENYYGSGSYRGMVDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPAPE AAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG</p>

<p>215</p>	<p>具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.29全長重鏈之NA序列 (ID1 1.29-hIgG1-3m-HC)</p>	<p>CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACCTACAATGGTGGAAACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCC TCCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGT</p>
<p>220</p>	<p>ID1 1.30 VH之NA序列</p>	<p>CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACCTACAATGGTGTACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA</p>
<p>221</p>	<p>具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.30全長重鏈之AA序列 (ID1 1.30-hIgG1-3m-HC)</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWM GWISTYNGVTHYARMLQGRVTMTTDTSTRAYMELRSLRSDDTAVYYC ARENYYGSGSYRGMVDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKHTHTCPPAPE AAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG</p>

222	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.30全長重鏈之NA序列 (ID1 1.30-hIgG1-3m-HC)	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTTGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCTCTACCTACAATGGTGTACACATTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGAGTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCC TTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCTCACCCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGT CAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGT
227	ID1 1.31 VH之NA序列	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTTGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
228	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.31全長重鏈之AA序列 (ID1 1.31-hIgG1-3m-HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWM GWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRAYMELRSLRSDDTAVYYC ARENYYGSGAYRGM DVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKHTHTCPPAPE AAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNYHTQKSLSLSPG

229	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.31全長重鏈之NA序列 (ID1 1.31-hIgG1-3m-HC)	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCC TCCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGT
234	ID1 1.32 VH之NA序列	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTGGCACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
235	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.32全長重鏈之AA序列 (ID1 1.32-hIgG1-3m-HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWM GWI STYNGGTHYARMLQGRVTMTTDTSTRAYMELRSLRSDDTAVYYC ARENYYGSGAYRGMDAWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPAPE AAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG

236	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.32全長重鏈之NA序列 (ID1 1.32-hIgG1-3m-HC)	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTGGCACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCC TTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGT
241	ID1 1.33 VH之NA序列	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTGTACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
242	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.33全長重鏈之AA序列 (ID1 1.33-hIgG1-3m-HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWM GWISTYNGVTHYARMLQGRVTMTTDTSTRAYMELRSLRSDDTAVYYC ARENYYGSGAYRGMDAWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKHTHTCPPAPE AAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

243	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.33全長重鏈之NA序列 (ID1 1.33-hIgG1-3m-HC)	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTGTACACACTATGCACGGATGCTC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCC TTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGT
248	ID1 1.34 VH之NA序列	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAAGACACACTATGCACGGATGCAC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
249	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.34全長重鏈之AA序列 (ID1 1.34-hIgG1-3m-HC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWM GWI STYNGKTHYARMHQGRVTMTTDTSTRAYMELRSLRSDDTAVYYC ARENYYGSGAYRGMDAWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKHTHTCPPAPE AAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG

250	具有效應無效突變IgG1恆定域之ID1 1.34全長重鏈之NA序列 (ID1 1.34-hIgG1-3m-HC)	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGTTACGACTTACCTACTAT GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCACTTACAATGGTAAGACACACTATGCACGGATGCAC CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACGTCCACGCGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGAATTACTATGGTTCGGGGGCTTATAGAGGGGGTATGGAC GCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCC TTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA GCCGCTGGGGCACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGT CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGT
254	重組型可溶性人類TL1A (rsTL1A)之AA序列	ALKGQEFAPSHQQVYAPLRADGDKPRAHLTVVRQTPTQHFKNQFPALH WEHELGLAFTKNRMNYTNKFLLI PESGDYFIYSQVTFRGMTSECSEIR QAGRPNKPDSTIVVITKVTDSYPEPTQLLMGT KSVCEVGSNWFQPIYL GAMFSLQEGDKLMVNVSDISLV DYT KEDKTFFGAFL
255	人類野生型κ恆定域(Cκ)之AA序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
256	人類野生型IgG1恆定區(hIgG1)之AA序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
257	人類IgG1三倍突變(3m)效應無效突變恆定區(hIgG1-3m)之AA序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
258	人類TL1A (人類TL1A)之AA序列	MAEDLGLSFGETASVEMLPEHGSCRPKARSSARWALTCCLVLLPFLA GLTTYLLVSQ LRAQGEACVQFQALKGQEFAPSHQQVYAPLRADGDKPRAHLTVVRQTPTQHFKNQFPALHWEHELGLAFTKNRMNYTNKFLLI PESGDYFIYSQVTFRGMTSECSEIRQAGRPNKPDSTIVVITKVTDSYPEPTQLLMGT KSVCEVGSNWFQPIYLGAMFSLQEGDKLMVNVSDISLV DYT KEDKTFFGAFL (L)

259	重組型可溶性食蟹獼猴 TL1A (獼猴 rsTL1A) 之 AA 序列	TGLKGQEFAPSHQQVYAPLRADGDKPRAHLTVVRQTPTQHLKNQFPAL HWEHELGLAFTKNRMNYTNKFLLI PESGDYFVYSQVTFRGMTSECSEI RQAGRPNKPDSITVVITKVTD SYPEPTQLLMGTKSVCEVGSNWFQPIY LGAMFSLQEGDKLMVNVSDISLVDYTKEDKTFFGAFL
260	重組型可溶性鼠類 TL1A (鼠類 rsTL1A) 之 AA 序列	AITEERSEPSPQQVYSPPRGKRAHLTIKKQTPAPHLKNQLSALHWEH DLGMAFTKNGMKYINKSLVIPESGDYFIYSQITFRGTTSVCGDISRGR RPNKPDSITVVITKVADSYPEPARLLTGSKSVCEISSNWFQSLYLGAM FSLEEGDRLMVNVSDISLVDYTKEDKTFFGAFL
261	大鼠重組型可溶性 TL1A (大鼠 rsTL1A) 之 AA 序列	TGVTEERSAPSAQPVYTPSRDKPKAHLTIMRQTPVPHLKNELAAALHWE NNLGMAFTKNRMNYTNKFLVIPESGDYFIYSQITFRGTTSVCGDISRV RRPKPDSITVVITKVADSYPEPAHLLTGTKSVCEISSNWFQPIYLGA MFSLEEGDRLMVNVSDISLVDYTKEDKTFFGAFL
262	重組型可溶性兔 TL1A (兔rsTL1A) 之AA序列	TGLKGREFGPSQQRAYMPLRADGNKRAHLTAVKQTPTQPLRNHFPAL HWEHELGLAFTKNRMNYTNKFLVIPESGDYFVYSQVTFRGTTSECGVI NQRRRQTKPDSIVVVITKVTDNYPEPAQLLTGTKSVCEMGNWFQPIYL GAMFSLQEGDKLMVNVSDVSLVDYTKEDKTFFGAFL
374	抗原決定基組1、2A及2B中之抗體之共同CH1序列	G F T F S N Y A L H Y P T S F G M S S R T I N D Y Q H N
375	抗原決定基組2A及2B中之抗體之共同CH1序列	G Y P F T N Y A I S S R T G M H T S N D Y Q H N
376	抗原決定基組2B中之抗體之共同CH1序列	G Y P F T N Y G I S S R T D Y Q H N
377	抗原決定基組1、2A及2B中之抗體之共同CH2序列	L I S Y D G S D K Y Y A D S V K G W P F G N G S N K S S A K F Q N A Y N T N Q M L T G H R H P V S K A
378	抗原決定基組2A及2B中之抗體之共同CH2序列	W I N A G N G N T K Y S Q K F Q G S T Y G K N S A R M L P V H H S K A

379	抗原決定基組2B中之抗體之共同CH2序列	W I S T Y N G N T H Y A Q K L Q G P G K N R M H S V A K A
380	抗原決定基組1、2A及2B中之抗體之共同CH3序列	. . . Y C T Y S S C S Y D A F . . D R E G Y G S G Y F G F M D V D I E N N A G S G A W R D G F I Y H F A A G
381	抗原決定基組2A及2B中之抗體之共同CH3序列	. . . Y G S G S Y R G G M D V . . E N Y G Y S A W F D A F I A H F A G
382	抗原決定基組2B中之抗體之共同CH3序列	E N Y Y G S G S Y R G G M D V . . A F A G
383	連接序列	GGGGSGGGGSGGGGS
384	共同CH1序列	G Y S F T Y Y G I S D R H Q N P
385	共同CH2序列	W I S T Y N G K T N Y A Q M L Q G P A K H R H S G A N V
386	共同CH1序列	G Y T F T S Y G I N A M H
387	共同CH2序列	W I S T Y N G N T N S A Q K L Q G N A G K Y S F
388	共同CH3序列	A H S S S W F D A F D I G Y A
389	共同CH1序列	G F T F S N Y A L H S F M I
390	共同CH2序列	L I S Y D G S D K Y Y A D S V K G P F S N N
391	共同CH3序列	D R E Y C T Y S S C S Y D A F D I N Y G S G F F
392	6X組胺酸標記	HHHHHH
393	正向PCR引子	5'CAACAGCTACAGGCGCGCACTCCCAGGTTTCAGCTGGTG 3'
394	反向PCR引子	5'GACCCGATGGGCCCTTGGTCGACGCTGAGGAGACGGTGAC 3'
395	識別序列	DEVD

表41：抗體CDR胺基酸序列之結構特徵之序列清單表，如藉由卡貝特定義之序列為加下劃線的，CDR H1胺基酸序列以斜體字展示。在重鏈序列中，效應無效突變亦為加下劃線的。

抗體	VL 蛋白	VL DNA	VH 蛋白	VH DNA	FL 輕 鏈 蛋白	FL 輕 鏈 DNA	FL 重 鏈 蛋白	FL 重 鏈 DNA	FL 重 鏈 蛋白	FL 重 鏈 DNA	CDR -L1	CDR -L2	CDR -L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
9B3	1	2	3 (VH1) 5 (VH2)	4 (VH1) 6 (VH2)	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 (VH1) 19 (VH2)	17 (VH1) 20 (VH2)	18 (VH1) 21 (VH2)
15A9	22	23	24	25	26	27	28	29			30	31	32	33	34	35
15C1	36	37	38	39	40	41	42	43			44	45	46	47	48	49
22F9	50	51	52	53	54	55	56	57			58	59	60	61	62	63
26B1	64	65	66 (VH1) 68 (VH2) 70 (VH MDX)	67 (VH1) 69 (VH2) 71 (VH MDX)	72	73	74	75			76	77	78	79 (VH1) 82 (VH2) 85 (VH MDX)	80 (VH1) 83 (VH2) 86 (VH MDX)	81 (VH1) 84 (VH2) 87 (VH MDX)
7D4	88	89	90	91	92	93	94	95			96	97	98	99	100	101
1D1	102	103	104	105	106	107	108	109			110	111	112	113	114	115
1D1 D5	102	103	116	117	106	107					110	111	112	263	264	265
1D1 D18	102	103	118	119	106	107					110	111	112	266	267	268
1D1 D21	102	103	120	121	106	107					110	111	112	269	270	271
1D1 D24	102	103	122	123	106	107					110	111	112	272	273	274
1D1 D25	102	103	124	125	106	107					110	111	112	275	276	277
1D1 D28	102	103	126	127	106	107					110	111	112	278	279	280
1D1 D29	102	103	128	129	106	107					110	111	112	281	282	283
1D1 D31	102	103	130	131	106	107					110	111	112	284	285	286
1D1 D37	102	103	132	133	106	107					110	111	112	287	288	289
1D1 D38	102	103	134	135	106	107					110	111	112	290	291	292
1D1 D39	102	103	136	137	106	107					110	111	112	293	294	295
1D1 DH3	102	103	138	139	106	107					110	111	112	296	297	298
1D1 DH8	102	103	140	141	106	107					110	111	112	299	300	301
1D1 DH9	102	103	142	143	106	107					110	111	112	302	303	304
1D1 DH10	102	103	144	145	106	107					110	111	112	305	306	307
1D1 I.1	102	103	146	147	106	107					110	111	112	308	309	310
1D1 I.2	102	103	148	149	106	107					110	111	112			
1D1 I.3	102	103	150	151	106	107					110	111	112	311	312	313
1D1 I.4	102	103	152	153	106	107					110	111	112	314	315	316
1D1 I.5	102	103	154	155	106	107					110	111	112	317	318	319

抗體	VL 蛋白	VL DNA	VH 蛋白	VH DNA	FL 輕 鏈 蛋白	FL 輕 鏈 DNA	FL 重 鏈 蛋白	FL 重 鏈 DNA	FL 重 鏈 DNA	CDR -L1	CDR -L2	CDR -L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
ID1 1.6	102	103	156	157	106	107				110	111	112			
ID1 1.7	102	103	158	159	106	107				110	111	112	320	321	322
ID1 1.8	102	103	160	161	106	107				110	111	112	323	324	325
ID1 1.9	102	103	162	163	106	107				110	111	112	326	327	328
ID1 1.10	102	103	164	165	106	107				110	111	112	329	330	331
ID1 1.11	102	103	166	167	106	107				110	111	112	332	333	334
ID1 1.12	102	103	168	169	106	107				110	111	112			
ID1 1.13	102	103	170	171	106	107				110	111	112	335	336	337
ID1 1.14	102	103	172	173	106	107				110	111	112			
ID1 1.15	102	103	174	175	106	107				110	111	112	338	339	340
ID1 1.16	102	103	176	177	106	107				110	111	112	341	342	343
ID1 1.17	102	103	178	179	106	107				110	111	112	344	345	346
ID1 1.18	102	103	180	181	106	107				110	111	112	347	348	349
ID1 1.19	102	103	182	183	106	107				110	111	112	350	351	352
ID1 1.20	102	103	184	185	106	107				110	111	112	353	354	355
ID1 1.21	102	103	186	187	106	107				110	111	112	356	357	358
ID1 1.22	102	103	188	189	106	107				110	111	112	359	360	361
ID1 1.23	102	103	190	191	106	107				110	111	112	362	363	364
ID1 1.24	102	103	192	193	106	107				110	111	112	365	366	367
ID1 1.25	102	103	194	195	106	107				110	111	112	368	369	370
ID1 1.26	102	103	196	197	106	107				110	111	112	371	372	373
ID1 1.27	102	103	198	199	106	107	200	201		110	111	112	202	203	204
ID1 1.28	102	103	205	206	106	107	207	208		110	111	112	209	210	211
ID1 1.29	102	103	212	213	106	107	214	215		110	111	112	216	217	218
ID1 1.30	102	103	219	220	106	107	221	222		110	111	112	223	224	225
ID1 1.31	102	103	226	227	106	107	228	229		110	111	112	230	231	232
ID1 1.32	102	103	233	234	106	107	235	236		110	111	112	237	238	239
ID1 1.33	102	103	240	241	106	107	242	243		110	111	112	244	245	246
ID1 1.34	102	103	247	248	106	107	249	250	250	110	111	112	251	252	253

表4.2.TL1A與DR3及本文中所述之不同抗體之相互作用。

展示與配體DR3或抗體1D1、1D1 1.31 (1.31)、26B11或7D4相互作用之TL1A胺基酸殘基。展示TL1A

之胺基酸位置(基於全長或成熟序列)。展示殘基形式與歸因於1D1抗體殘基與TL1A殘基對之間的相互作用而內埋之標準化表面積(\AA^2)之相互作用；氫鍵形成、鹽橋及水介導氫鍵經由TL1A胺基酸殘基形成。

次單元	位置(FL)	位置(成熟) AA	相互作用殘基			內埋表面積(\AA^2)			氫鍵			鹽橋			H ₂ O介導H鍵				
			DR3	1.31	IDI	26B11	7D4	1.31	IDI	26B11	7D4	1.31	IDI	26B11	7D4	1.31	IDI	26B11	7D4
0	100	30	T	+															
0	101	31	V	+	+														
0	102	32	V	+	+														
0	103	33	R	+	+		31.6	93.4		108.4		1						+	
0	104	34	Q							35.6			1						
0	105	35	T						23.2	51.3									
0	106	36	P						40.9	63.5		1							
0	107	37	T						31.6	18.7									
0	108	38	Q						172.9	25		3							+
0	109	39	H						61.3	93		1							
0	110	40	F						150.9	6.5									
0	111	41	K						126.4			1							+
0	112	42	N						54.3			1							+
0	113	43	Q						15.8	13.1									
0	114	44	F							0.2									
0	115	45	P							24.2									
0	120	50	E	+	+		19.6	20.4											
0	121	51	H																
0	122	52	E						110.9	110.5		2	3						
0	123	53	L	+	+		113.8	118.1											
0	124	54	G	+	+		51.3	51.3											
0	125	55	L				56.3	53.4											+
0	126	56	A				10.7	11.9				1	1						
0	127	57	F				26.4	26.3											
0	128	58	T					20.1											
0	156	86	R	+						100.9				2					
0	157	87	G	+						6.3									
0	158	88	M	+						144.5									
0	159	89	T							47.6									
0	161	91	E																
0	169	99	G						6.7										

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商輝瑞大藥廠(PFIZER INC.)
美商必治妥美雅史谷比公司(BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY)

<120> 類腫瘤壞死因子之配體1A之專一性抗體及其組合物及用途

<140> 103139333
<141> 2014-11-12

<150> 61/912,374
<151> 2013-12-05

<150> 61/903,836
<151> 2013-11-13

<160> 395

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

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

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

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

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

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

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

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

<210> 2
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 2
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggttag cctggatatca gcagaaacca 120
 gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcagagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag cctgcagcct 240
 gaagattatg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 3
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 3
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asp Arg Glu Tyr Cys Thr Tyr Ser Ser Cys Ser Tyr Asp Ala
100 105 110

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

<210> 4
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 4
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatgctc tgcactgggt cgcaccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatatg atggaagcga taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcgccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300
gaatattgta cttatagtag ctgctcctat gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca 360
atggtcaccg tctcttca 378

<210> 5
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Ser Phe Asp Ala
 100 105 110

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

<210> 6
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 6
 caggttcagc tgggtggagtc tgggggggggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttgcta tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt ataccgttg atggaagcag taactattac 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300
 aattactatg gttcggggag tttttccttt gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca 360
 ctggtcaccg tctctca 378

<210> 7
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 7

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 8

<211> 642
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 8
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggttag cctggatca gcagaaacca 120
 gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcagagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag cctgcagcct 240
 gaagattatg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgtactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctccccgcca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 9
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 9
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Glu Tyr Cys Thr Tyr Ser Ser Cys Ser Tyr Asp Ala
100 105 110

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

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

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

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

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

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

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455

<210> 10
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 10
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatgctc tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatatg atggaagcga taaatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg attcgccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300
 gaatattgta cttatagtag ctgctcctat gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca 360
 atggtcaccg tctcttcagc gtcgaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480
 gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540
 gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 600
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660
 gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720
 cctgaagccg ctggggcacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 780
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg 900
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 960
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020
 atcgagaaaa ccacttcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080
 cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc 1140
 ttctatcca ggcacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200
 aagaccagc ctcccgtgt ggactccgac ggctccttct tctctatag caagctcacc 1260
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320
 ctgcacaacc actacagca gaagagcctc tcctgtccc cgggt 1365

<210> 11
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 11
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Ser Phe Asp Ala
100 105 110

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

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

245

250

255

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

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

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

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

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

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450 455

<210> 12
 <211> 1365
 <212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 12

```

caggttcagc tggaggagtc tggggggggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttgcta tgcactgggt cgcaccaggct      120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt ataccgtttg atggaagcag taactattac      180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg      300
aattactatg gttcggggag tttttccttt gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca      360
ctggtcaccg tctctcagc gtcgaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc      420
tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc      480
gaaccggtga cgggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc      540
gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctacgcagcg tggtgaccgt gccctccagc      600
agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg      660
gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca      720
cctgaagccg ctggggcacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc      780
atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct      840
gaggtaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg      900
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag      960
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc      1020
atcgagaaa ccacttcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg      1080
ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc      1140
ttctatcca ggcacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac      1200
aagaccagc ctcccgtgt ggactccgac ggctccttct tctctatag caagctcacc      1260
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct      1320
ctgcacaacc actacagca gaagagcctc tcctgtccc cgggt      1365

```

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 13

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

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 14

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 15

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 16

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Leu His
1 5 10

<210> 17

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 17
Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

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

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 18
Asp Arg Glu Tyr Cys Thr Tyr Ser Ser Cys Ser Tyr Asp Ala Phe Asp
1 5 10 15

Ile

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 19
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala Met His
1 5 10

<210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 20
 Leu Ile Pro Phe Asp Gly Ser Ser Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 21
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 21
 Asp Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Ser Phe Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Ile

<210> 22
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 22
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Trp
85 90 95

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

<210> 23
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 23
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 24
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 25
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 25
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc actgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggta cccctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cactcactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggacctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 26
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 26

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Trp
 85 90 95

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 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> 27

<211> 642
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 27
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acgtactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctccccgcca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgtttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 28
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 28
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 29
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 29
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc actgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cccctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cactcactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
 atggacctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagaggggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct cagcgtcgac caagggccca tcggtcttcc ccttggcacc ctctccaag 420
 agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtea aggactactt ccccgaaccg 480
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
 ctacagtctt caggactcta ctccctcagc agcgtgggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
 ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
 aaagttgagc ccaaattctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa 720
 gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaac ccaaggacac cctcatgatc 780
 tcccggacc ctgaggtcac atgcgtgggt gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
 aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
 gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtctctca ccgtcttga ccaggactgg 960
 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccttcccagc ccccatcgag 1020
 aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
 tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggcctctat 1140
 cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
 agcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct atagcaagct caccgtggac 1260
 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
 aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggt 1359

<210> 30
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 30
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 31
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 32
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 33
Gly Tyr Pro Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 34
Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

100

105

<210> 37
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 37
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtttag agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 38
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 38
 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 Ser Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 39
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 39
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta ctccittacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacacactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 40
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 40
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

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acgtactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgtttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 42
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 42
 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 Ser Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 43
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 43
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgaagg cttctggta ctcctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacacactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagcgtcgac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctctccaag 420

```

agcacctctg ggggcacagc gggcctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg      480
gtgacgggtg cgtggaactc aggcgcccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc      540
ctacagtect caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg      600
ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag      660
aaagttgagc ccaaactctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa      720
gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc      780
tcccggacc ctaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc      840
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag      900
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg      960
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag     1020
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca     1080
tcccgggagg agatgacaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcctctat     1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc     1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct atagcaagct caccgtggac     1260
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac     1320
aaccactaca cgcagaagag cctctcctg tccccgggt                               1359

```

```

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

```

```

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
      肽"

```

```

<400> 44
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1           5           10

```

```

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

```

```

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
      肽"

```


<400> 45
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 46
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 47
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 47
Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 48
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 48
Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 49
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 49

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

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 50

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

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

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

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

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

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

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

<210> 51

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 51
 gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 52
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 52
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ala Trp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 53
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 53
 caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcaact agctatgcta tgcattgggt gcgccaggcc 120
 cccggacaaa ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgctg gcaatggtaa cacaaaatat 180
 tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagggtat 300
 agcagtgcct ggttcgatgc ttttgatata tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
 tca 363

<210> 54
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
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> 55

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 55

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcageg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgtactgtg gctgcacat ctgttctcat cttcccgcca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 56
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 56
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ala Trp Phe Asp 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240

Ala 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
450

<210> 57
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 57
caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcttgaagg cttctggata caccttcaact agctatgcta tgcattgggt gcgccaggcc 120
cccgacaaa ggcttgagt gatgggatgg atcaacgctg gcaatggtaa cacaaaatat 180
tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagggtat 300
agcagtgcct ggttcgatgc ttttgatata tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
tcagcgtcga ccaagggccc atcggctctc ccctggcac cctcctcaa gagcacctct 420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actcctcag cagcgtggtg accgtgcctt ccagcagctt gggcaccag 600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660
cccaaatttt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgctggg 720

gcaccgtcag tcttctcttt ccccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc 780
 cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac 900
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccgggag 1080
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
 atgccctgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
 gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgatg aggcctctgca caaccactac 1320
 acgcagaaga gcctctcct gtccccgggt 1350

<210> 58
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 58
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
 1 5 10

<210> 59
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 59
 Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
 1 5

<210> 60
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 60
 Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 61
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 61
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met His
 1 5 10

<210> 62
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 62
 Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 63
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 63
 Gly Tyr Ser Ser Ala Trp Phe Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 64
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 64
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 65
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 65
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggattagc aactggttag cctggtatca gcagaaacca 120
 gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 66
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 66
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Glu Tyr Cys Thr Tyr Ser Ser Cys Ser Tyr Asp Ala
 100 105 110

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

<210> 67
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成"

多核苷酸"

<400> 67
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatgctc tgcactgggt cgcgccaggt 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatatg atggaagcga taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcgccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300
gaatattgta cttatagtag ctgctcctat gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca 360
atggtcaccg tctcttca 378

<210> 68
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 68
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Leu Ile Pro Phe Asp Gly Ser Ser Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Ser Phe Asp Ala
100 105 110
Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 69
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 69
 caggttcagc tgggtggagtc tgggggggggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttgcta tgcactgggt cgcaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt ataccgttg atggaagcag taactattac 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300
 aattactatg gttcggggag tttttccttt gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca 360
 ctggtcaccg tctctca 378

<210> 70
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

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

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

Ala Arg Asp Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Ser Phe Asp Ala
100 105 110

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

<210> 71
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 71
caggttcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgaag cctctggatt caccttcagt aactatgcta ttcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggaatg ggtggcactt ataccatag atggaagcaa taactattac 180
gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300
aattactatg gttcggggag tttttccttt gatgcttttg atatctgggg ccaaggcaca 360
atggtcaccg tctctca 378

<210> 72
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 72
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 73

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 73
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc aactggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattht caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acgtactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc 360
tctgatgagc agttgaaatc tgggaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 74
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 74
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Leu Ile Pro Phe Asp Gly Ser Ser Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Ser Phe Asp Ala
100 105 110

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

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

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

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

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

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

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450 455

<210> 75
 <211> 1365
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 75
 caggttcagc tgggtggagtc tgggggggggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttgcta tgcactgggt cgcaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagt ggtggcactt ataccgttg atggaagcag taactattac 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300
 aattactatg gttcggggag tttttccttt gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca 360

ctggtcaccg tctctcagc gtcgaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480
 gaaccggtga cgggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540
 gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctacagcagc tggtagcctg gccctccagc 600
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660
 gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720
 cctgaagccg ctggggcacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 780
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct 840
 gaggtcaagt tcaactggtg cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg 900
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagc tcctcacctg cctgcaccag 960
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020
 atcgagaaaa ccacttcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080
 cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc 1140
 ttctatcca ggcacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200
 aagaccagc ctcccgtgt ggactccgac ggctccttct tctctatag caagctcacc 1260
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320
 ctgcacaacc actacagca gaagagcctc tcctgtccc cgggt 1365

<210> 76
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 76
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 77
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 77
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 78
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 79
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Leu His
1 5 10

<210> 80
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 80
Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 81

<211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 81
 Asp Arg Glu Tyr Cys Thr Tyr Ser Ser Cys Ser Tyr Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Ile

<210> 82
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 82
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala Met His
 1 5 10

<210> 83
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 83
 Leu Ile Pro Phe Asp Gly Ser Ser Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 84
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 84
 Asp Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Ser Phe Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Ile

<210> 85
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 85
 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Ile His
 1 5 10

<210> 86
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 86
 Leu Ile Pro Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 87
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 87

Asp Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Ser Phe Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Ile

<210> 88
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 88
 Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 89
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 89

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 90
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 90
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala His Ser Ser Ser Trp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 91
 <211> 363

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 91
caggtgcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcaactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatggggtgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactct 180
gcacagaagc tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgcac 300
agcagcagct ggtttgatgc ttttgatata tggggccaag ggacaatggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 92
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 92
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
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> 93

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 93

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgtactgtg gctgcacat ctgttctcat ctccccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 94
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 94
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Ser Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala His Ser Ser Ser Trp Phe Asp 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 225 230 235 240

Ala 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
450

<210> 95
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 95
caggtgcagc tggtagcagc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcaactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggggtg atcagcactt acaatggtaa cacaaactct 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgcac 300
agcagcagct ggtttgatgc ttttgatata tggggccaag ggacaatggt caccgtctcc 360
tcagcgtcga ccaagggccc atcgggtctc ccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggeccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccacg 600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660
cccaaatett gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgctggg 720
gcaccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc 780
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac 900
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960
 aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atccccggag 1080
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
 gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgatg aggcctctgca caaccactac 1320
 acgcagaaga gcctctcct gtccccgggt 1350

<210> 96
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 96
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
 1 5 10

<210> 97
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 97
 Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
 1 5

<210> 98
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成

肽"

<400> 98
Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 99
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 99
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Asn
1 5 10

<210> 100
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 100
Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Ser Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 101
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 101
Ala His Ser Ser Ser Trp Phe Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 102
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 102
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Trp
85 90 95

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

<210> 103
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 103
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggetc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a

321

<210> 104
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 104
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 105
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 105
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc

60

tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 106
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 106
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130

135

140

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 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> 107

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 107

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctccccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgtttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 108

<211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 109
 <211> 1359
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 109
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagaggggggt atggacgtct gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct cagcgtcgac caagggccca tcggtcttcc ccttggcacc ctctccaag 420
 agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcttggtea aggactactt ccccgaaccg 480
 gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
 ctacagtctt caggacteta ctccctcagc agcgtggatga ccgtgccctc cagcagcttg 600
 ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
 aaagttgagc ccaaattctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa 720
 gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac 780
 tcccggacc ctgaggtcac atgcgtgggt gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
 aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
 gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtctctca ccgtcttgca ccaggactgg 960
 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020
 aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
 tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
 acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctctt atagcaagct caccgtggac 1260
 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
 aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggt 1359

<210> 110
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 110
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 111
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 111
 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1 5

<210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 112
 Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Trp Thr
 1 5

<210> 113
 <211> 10
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 113

Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 114

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

Gly

<210> 115

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 115

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

<210> 116

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 116

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

<211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 119
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 119
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctctactt acaatggtaa tacacattat 180

gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctct ca 372

<210> 120
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 120
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 121
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 121

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctcgacct acaatggtaa aacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagaggggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 122

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 122

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

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

<210> 123
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 123
 caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atctctcctt acaatggtaa tacacattat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 124
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Ala Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 125
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 125
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctccacct acaatggtgc tacacattat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cggggagtta tagaggggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 126
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 126
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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met His
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 127

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 127

caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgaagg cctctggta ctcctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atctctacct acaatggtaa aacacattat 180

gcacggatgc accagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300

tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 128

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 128
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 129
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 129
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctcttctt acaatggtaa tacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 130
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 130
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Lys His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 131
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成"

多核苷酸"

<400> 131
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctctacct acaatggtaa taaacattat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 132
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 132
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 133
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 133
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctctacct acaatggtgg aacacattat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 134
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 134
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 135
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 135
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctctacct acaatggtgt tacacattat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 136
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 136
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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 137
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 137
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt ctggcgcccta cagaggtggc atggacgctt ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 138
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 138

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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Gln Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 139

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 139

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgaagg cctctggta ctcctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atctctacct acaatggtaa tacacattat 180

gcacagatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300

tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca

372

<210> 140
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 140
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 141
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 141

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctgggta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctccgcct acaatggtaa tacacattat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatgggt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 142
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 142
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 143
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 143
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctctccat acaatggtaa gacacattat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagaggggggt atggacgtct gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 144
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 144
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 145
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 145
 caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt ctggtgctta cagaggtggt atggacgttt ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 146
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 146
 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 Asp Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 147
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 147
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 148
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 148
 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 Asn Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 149
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 149
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggta caactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 150
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 150
 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 Gln Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 151
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 151
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ccaatttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 152
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 152
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 Ser Phe Thr His Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 153
<211> 372
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 153

```
caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc cactatggta tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat      180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac      240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat      300
tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc      360
accgtctcct ca                                                                372
```

<210> 154

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 154

```
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 Asn Phe Arg Tyr Tyr
          20           25           30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu
          50           55           60

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

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


Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 155
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 155
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta caactttegc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 156
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 156
 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 Asn Phe Thr His Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu

50

55

60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 157
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 157
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgaagg cctctggta caactttacc cactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 158
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 158
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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 159

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 159

caggttcagc tggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgaagg cctctggta ctctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa gacaaactat 180

gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300

tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 160

<211> 124

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 160
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 Ser Phe Arg Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 161
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 161
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgaagg cctctggtta ctcccttgc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacacactat 180

gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctct ca 372

<210> 162
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 162
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 163
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 163
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgtct gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 164
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 164
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala 15
 1 5 10
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr 30
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met 45
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met Leu 60
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr 80
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 95
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp 110
 100 105 110

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

<210> 165
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 165
 caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagccctt acaatggtaa aacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 166
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 166
 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 Ser Phe Arg Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 167
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 167
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgaagg cctctggtta ctcccttctgc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacacactat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 168
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 168
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 Asn Phe Thr Tyr Tyr

20

25

30

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

Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 169
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 169
caggttcagc tggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgaagg cctctggtta caactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagccctt acaatggtaa aacacactat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 170
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 170
 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 Ser Phe Thr His Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 171
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 171
 caggttcagc tggtagcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tctgcaagg cctctggta ctcctttacc cactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatg atcagccctt acaatggtaa aacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300

tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctct ca 372

<210> 172
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 172
 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 Asn Phe Thr His Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 173
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 173
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta caactttacc cactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagccctt acaatggtaa aacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 174
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 174
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala 15
 1 5 10
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr 30
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met 45
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Gln Met Leu 60
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr 80
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 95
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp 110
 100 105 110
 Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 120
 115 120

<210> 175
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 175
 caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagccctt acaatggtgg cacacactat 180
 gcacagatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 176
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 176
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Gln Met Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 177
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 177
caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagccctt acaatggtgt cacacactat 180
gcacagatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggcccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 178
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 178
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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Ala Thr His Tyr Ala Gln Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 179
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 179
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggta ctcccttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagccctt acaatggtgc cacacactat 180
 gcacagatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 180
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成"

多肽"

<400> 180

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

<210> 181

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 181

caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagccctt acaatggtaa caagcactat 180

gcacagatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300

tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca

372

<210> 182
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 182
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 183
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 183
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc

60

tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtgg cacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 184
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 184
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110
 Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 185

<211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 185
 caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagccctt acaatggtaa cacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 186
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 186
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Gln Met Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 187
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 187
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacacactat 180
 gcacagatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 188
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 188
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 189
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 189
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtgt cacacactat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 190
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 190

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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Ala Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 191
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 191
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgaagg cctctggtta ctctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtgc cacacactat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 192
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 192
 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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Lys His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 193
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 193
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa caaacactat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctct ca 372

<210> 194
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 194
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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met His
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 195
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 195

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccctttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa gacacactat 180
 gcacggatgc accagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 196

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 196

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 Ser Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp

100

105

110

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

<210> 197
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 197
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta ctccittacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 198
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 198
 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 Asp Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 199
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 199
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggtta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atctctactt acaatggtaa tacacattat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 200
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 200
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 Asp Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

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

245

250

255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 201
 <211> 1359
 <212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 201

```

caggttcagc tggtagcagc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cctctgggta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctctactt acaatggtaa tacacattat      180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac      240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat      300
tactatgggt cggggagtta tagaggggggt atggacgtct gggggccaagg gaccacggtc      360
accgtctcct cagcgtcgac caagggccca tcgggtcttc ccttggcacc ctctccaag      420
agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcttgggtca aggactactt ccccgaaccg      480
gtgacgggtg cgtggaactc aggcgcccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc      540
ctacagtctt caggacteta ctccctcagc agcgtgggtga ccgtgccctc cagcagcttg      600
ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag      660
aaagttgagc ccaaattctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa      720
gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac      780
tcccggacc ctgaggtcac atgcgtgggt gtggacgtga gccacgaaga cctgaggtc      840
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag      900
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtctctca ccgtctctgca ccaggactgg      960
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag      1020
aaaacctct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca      1080
tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggttctat      1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc      1200
acgcctccc tgctggactc cgacggctcc ttctctctct atagcaagct caccgtggac      1260
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac      1320
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggt      1359

```

<210> 202

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 202

Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 203

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 203

Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 204

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 204

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

<210> 205

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 205

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

<211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 207
 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 Asp Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Lys His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 208
 <211> 1359
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 208
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atctctacct acaatggtaa taaacattat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagaggggggt atggacgtct gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct cagcgtcgac caagggccca tcggtcttcc ccttggcacc ctctccaag 420
 agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcttggtea aggactactt ccccgaaccg 480
 gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
 ctacagtctt caggacteta ctccctcagc agcgtgggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
 ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
 aaagttgagc ccaaattctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa 720
 gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac 780
 tcccggacc ctgaggtcac atgcgtgggt gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
 aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
 gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtctctca ccgtcttgca ccaggactgg 960
 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020
 aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
 tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat 1140

```

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc      1200
acgcctcccc tgctggactc cgacggctcc ttcttctctt atagcaagct caccgtggac      1260
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac      1320
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggt                                1359

```

<210> 209
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 209
Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

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

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 210
Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Lys His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

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

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 211
Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 212
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 212
 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 Asp Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 213
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 213
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctctacct acaatggtgg aacacattat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 214
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 214
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 Asp Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370

375

380

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 215
 <211> 1359
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 215
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgaagg cctctggta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atctctacct acaatggtgg aacacattat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct cagcgtcgac caagggccca tcggtcttcc ccttggcacc ctctccaag 420
 agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcttggta aggactactt cccgaaccg 480
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgcctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
 ctacagtct caggacteta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
 ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
 aaagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa 720

gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac 780
 tcccggacc ctaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
 aagtccaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
 gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtctctca ccgtcctgca ccaggactgg 960
 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020
 aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
 tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcctctat 1140
 cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
 acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttctctctct atagcaagct caccgtggac 1260
 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
 aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggt 1359

<210> 216
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 216
 Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 217
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 217
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 218

<211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 218
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 219
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 219
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 220

<211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 220
 caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctctacct acaatggtgt tacacattat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cggggagtta tagaggggggt atggacgtct gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 221
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 221
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 222

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 222

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgaagg cctctggta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atctctacct acaatggtgt tacacattat 180

gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300

tactatggtt cggggagtta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagcgtcgac caagggccca tcggtcttcc ccttggcacc ctctccaag 420
 agcacctctg ggggcacagc ggccttgggc tgcctgggtca aggactactt ccccgaaccg 480
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgcccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
 ctacagtctt caggactcta ctccctcagc agcgtgggtga ccttgccttc cagcagcttg 600
 ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
 aaagttgagc ccaaattctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720
 gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780
 tcccggacc ctagggtcac atgcgtgggtg gtggacgtga gccacgaaga ccttagggtc 840
 aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
 gagcagtaca acagcacgta cctgtgtggtc agcgtctctca ccttcttcca ccaggactgg 960
 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccttcccagc ccccatcgag 1020
 aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
 tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggtttctat 1140
 cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
 acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctctt atagcaagct caccgtggac 1260
 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgtctcg tgatgcatga ggctctgcac 1320
 aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggt 1359

<210> 223
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 223
 Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 224
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 224

Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 225

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

<210> 226

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 226

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 227
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 227
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggtta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacacactat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 228
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 228
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

35

40

45

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 229

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 229
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgtct gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct cagcgtcgac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctctccaag 420
 agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtea aggactactt ccccgaaccg 480
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
 ctacagtctt caggacteta ctccctcagc agcgtgggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
 ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
 aaagttgagc ccaaattctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa 720
 gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780
 tcccggacc ctgaggtcac atgcgtgggt gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
 aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
 gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtctctca ccgtcttgc ccaggactgg 960
 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020
 aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
 tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggcctctat 1140
 cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
 agcctcccc tgctggactc cgacggctcc ttctctctct atagcaagct caccgtggac 1260
 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
 aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggt 1359

<210> 230
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 230
 Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 231
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 231
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 232
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 232
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 233
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多肽"

<400> 233
 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 Asp Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 234
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 234
 caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtgg cacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 235
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 235

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 236
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 236
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggtta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtgg cacacactat 180
gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
tactatggtt cgggggctta tagaggggggt atggacgcct gggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagcgtcgac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctctctcaag 420
agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcttggtca aggactactt ccccgaaccg 480
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
ctacagtctt caggacteta ctccctcagc agcgtgggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
aaagttgagc ccaaattctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa 720
gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac 780
tcccggacc ctgaggtcac atgcgtgggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
aagttaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtctctca ccgtcttgca ccaggactgg 960
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggcctctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct atagcaagct caccgtggac 1260
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggt

1359

<210> 237
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 237
 Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 238
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 238
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 239
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 239
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
 1 5 10 15

<210> 240
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 240
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 241
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多核苷酸"

<400> 241
 caggttcagc tggtagcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtgt cacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300

tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctct ca 372

<210> 242

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 242

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 Asp Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

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

				165						170										175
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val					
			180					185					190							
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn					
		195					200					205								
Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro					
	210					215					220									
Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu					
225					230					235					240					
Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp					
				245					250						255					
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp					
			260					265						270						
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly					
		275					280					285								
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn					
	290					295					300									
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp					
305					310					315					320					
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro					
				325					330						335					
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu					
			340					345						350						
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn					
		355					360					365								
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile					
	370					375					380									
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr					
385					390					395					400					

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 243
 <211> 1359
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 243
 caggttcagc tggatgcagc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtgt cacacactat 180
 gcacggatgc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgctt gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct cagcgtcgac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctctccaag 420
 agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcttggtca aggactactt ccccgaccg 480
 gtgacggtgt cgtggaactc aggcgcccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
 ctacagtctt caggacteta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
 ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
 aaagttgagc ccaaattctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720
 gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaac ccaaggacac cctcatgac 780
 tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
 aagttaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960
 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020
 aaaacctct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
 tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcctctat 1140
 cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
 acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct atagcaagct caccgtggac 1260
 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
 aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggt 1359

<210> 244
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 244
 Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 245
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 245
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 246
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 246

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

<210> 247

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 247

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 Asp Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met His
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 248

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
多核苷酸"

<400> 248
 caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cctctggtta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa gacacactat 180
 gcacggatgc accagggcag agtcacatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct gggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 249
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
多肽"

<400> 249
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met His
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
 100 105 110

Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 250
 <211> 1359
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 多核苷酸"

<400> 250
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgaagg cctctggta cgactttacc tactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa gacacactat 180
 gcacggatgc accagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgcg cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagaat 300
 tactatggtt cgggggctta tagagggggt atggacgcct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctct cagcgtcgac caagggccca tcggtcttcc ccttggcacc ctctccaag 420
 agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcttggtea aggactactt ccccgaccg 480
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgccttg accagcggcg tgcacacctt cccggtgtc 540

ctacagtccct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
 ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
 aaagttgagc ccaaattctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720
 gccgctgggg caccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780
 tcccggacc ctagagtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
 aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcggggag 900
 gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtctctca ccgtcctgca ccaggactgg 960
 ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020
 aaaacatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
 tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat 1140
 cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
 acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttctctctct atagcaagct caccgtggac 1260
 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
 aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggt 1359

<210> 251
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 251
 Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 252
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 252
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met His Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 253
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 253
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
 1 5 10 15

<210> 254
 <211> 181
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 254
 Ala Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr Ala
 1 5 10 15

Pro Leu Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val Val
 20 25 30

Arg Gln Thr Pro Thr Gln His Phe Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu His
 35 40 45

Trp Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn Tyr
 50 55 60

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

Ser Gln Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile Arg
 85 90 95

Gln Ala Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile Thr
 100 105 110

Lys Val Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly Thr
115 120 125

Lys Ser Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr Leu
130 135 140

Gly Ala Met Phe Ser Leu Gln Glu Gly Asp Lys Leu Met Val Asn Val
145 150 155 160

Ser Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe
165 170 175

Gly Ala Phe Leu Leu
180

<210> 255
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 255
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> 256
<211> 330

<212> PRT
<213> 智人

<400> 256

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg 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> 257

<211> 329

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 257

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

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
 325

<210> 258
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 258
 Met Ala Glu Asp Leu Gly Leu Ser Phe Gly Glu Thr Ala Ser Val Glu
 1 5 10 15

Met Leu Pro Glu His Gly Ser Cys Arg Pro Lys Ala Arg Ser Ser Ser
 20 25 30

Ala Arg Trp Ala Leu Thr Cys Cys Leu Val Leu Leu Pro Phe Leu Ala
 35 40 45

Gly Leu Thr Thr Tyr Leu Leu Val Ser Gln Leu Arg Ala Gln Gly Glu
 50 55 60

Ala Cys Val Gln Phe Gln Ala Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser
 65 70 75 80

His Gln Gln Val Tyr Ala Pro Leu Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg
 85 90 95

Ala His Leu Thr Val Val Arg Gln Thr Pro Thr Gln His Phe Lys Asn
 100 105 110

Gln Phe Pro Ala Leu His Trp Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr
 115 120 125

Lys Asn Arg Met Asn Tyr Thr Asn Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser
 130 135 140

Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser Gln Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser
 145 150 155 160

Glu Cys Ser Glu Ile Arg Gln Ala Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser
 165 170 175

Ile Thr Val Val Ile Thr Lys Val Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr
180 185 190

Gln Leu Leu Met Gly Thr Lys Ser Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp
195 200 205

Phe Gln Pro Ile Tyr Leu Gly Ala Met Phe Ser Leu Gln Glu Gly Asp
210 215 220

Lys Leu Met Val Asn Val Ser Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys
225 230 235 240

Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly Ala Phe Leu Leu
245 250

<210> 259
<211> 182
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 259
Thr Gly Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr
1 5 10 15

Ala Pro Leu Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val
20 25 30

Val Arg Gln Thr Pro Thr Gln His Leu Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu
35 40 45

His Trp Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn
50 55 60

Tyr Thr Asn Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Val
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile
85 90 95

Arg Gln Ala Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile
100 105 110

Thr Lys Val Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly
115 120 125

Thr Lys Ser Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr
130 135 140

Leu Gly Ala Met Phe Ser Leu Gln Glu Gly Asp Lys Leu Met Val Asn
145 150 155 160

Val Ser Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe
165 170 175

Phe Gly Ala Phe Leu Leu
180

<210> 260
<211> 178
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 260
Ala Ile Thr Glu Glu Arg Ser Glu Pro Ser Pro Gln Gln Val Tyr Ser
1 5 10 15

Pro Pro Arg Gly Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Ile Lys Lys Gln Thr
20 25 30

Pro Ala Pro His Leu Lys Asn Gln Leu Ser Ala Leu His Trp Glu His
35 40 45

Asp Leu Gly Met Ala Phe Thr Lys Asn Gly Met Lys Tyr Ile Asn Lys
50 55 60

Ser Leu Val Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser Gln Ile
65 70 75 80

Thr Phe Arg Gly Thr Thr Ser Val Cys Gly Asp Ile Ser Arg Gly Arg
85 90 95

Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile Thr Lys Val Ala

100

105

110

Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Ala Arg Leu Leu Thr Gly Ser Lys Ser Val
 115 120 125

Cys Glu Ile Ser Asn Asn Trp Phe Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Ala Met
 130 135 140

Phe Ser Leu Glu Glu Gly Asp Arg Leu Met Val Asn Val Ser Asp Ile
 145 150 155 160

Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly Ala Phe
 165 170 175

Leu Leu

<210> 261
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 261
 Thr Gly Val Thr Glu Glu Arg Ser Ala Pro Ser Ala Gln Pro Val Tyr
 1 5 10 15

Thr Pro Ser Arg Asp Lys Pro Lys Ala His Leu Thr Ile Met Arg Gln
 20 25 30

Thr Pro Val Pro His Leu Lys Asn Glu Leu Ala Ala Leu His Trp Glu
 35 40 45

Asn Asn Leu Gly Met Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn Tyr Thr Asn
 50 55 60

Lys Phe Leu Val Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser Gln
 65 70 75 80

Ile Thr Phe Arg Gly Thr Thr Ser Glu Cys Gly Asp Ile Ser Arg Val
 85 90 95

Arg Arg Pro Lys Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile Thr Lys Val
 100 105 110

Ala Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Ala His Leu Leu Thr Gly Thr Lys Ser
 115 120 125

Val Cys Glu Ile Ser Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr Leu Gly Ala
 130 135 140

Met Phe Ser Leu Glu Glu Gly Asp Arg Leu Met Val Asn Val Ser Asp
 145 150 155 160

Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly Ala
 165 170 175

Phe Leu Ile

<210> 262

<211> 181

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 262

Thr Gly Leu Lys Gly Arg Glu Phe Gly Pro Ser Gln Gln Arg Ala Tyr
 1 5 10 15

Met Pro Leu Arg Ala Asp Gly Asn Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Ala
 20 25 30

Val Lys Gln Thr Pro Thr Gln Pro Leu Arg Asn His Phe Pro Ala Leu
 35 40 45

His Trp Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn
 50 55 60

Tyr Thr Asn Lys Phe Leu Val Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Val
 65 70 75 80

Tyr Ser Gln Val Thr Phe Arg Gly Thr Thr Ser Glu Cys Gly Val Ile
 85 90 95

Asn Gln Arg Arg Arg Gln Thr Lys Pro Asp Ser Ile Val Val Val Ile
 100 105 110

Thr Lys Val Thr Asp Asn Tyr Pro Glu Pro Ala Gln Leu Leu Thr Gly
 115 120 125

Thr Lys Ser Val Cys Glu Met Gly Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr Leu
 130 135 140

Gly Ala Met Phe Ser Leu Glu Glu Gly Asp Lys Leu Met Val Asn Val
 145 150 155 160

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

Gly Ala Phe Leu Leu
 180

<210> 263
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 263
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 264
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 264
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 265
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 265
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Phe Arg Gly Gly Met Asp Gly
 1 5 10 15

<210> 266
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 266
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 267
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 267
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 268
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成"

肽"

<400> 268

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

<210> 269

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 269

Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 270

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 270

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

Gly

<210> 271

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 271

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

<210> 272

<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 272
Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 273
Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 274
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 274
Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 275

Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 276
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 276
Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Ala Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 277
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 277
Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 278
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 278
Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 279
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 279

Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met His Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 280

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

<210> 281

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 281

Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 282

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 282

Trp Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 283
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 283
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 284
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 284
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 285
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 285
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Lys His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 286
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 286

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

<210> 287

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 287

Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 288

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 288

Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 289

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

<210> 290
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 290
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 291
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 291
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 292
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 292
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 293
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 293
Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 294
Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 295
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 295
Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
1 5 10 15

<210> 296
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 296
Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 297

<211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 297
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Gln Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 298
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 298
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 299
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 299
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 300
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 300

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 301

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 301

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

<210> 302

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 302

Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 303

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 303

Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 304
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 304
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 305
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 305
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 306
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 306
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 307
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 307

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

<210> 308

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 308

Gly Tyr Asp Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 309

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 309

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

Gly

<210> 310

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 310

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

<210> 311

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 311

Gly Tyr Gln Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 312

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 312

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

Gly

<210> 313

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 313

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

<210> 314

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 314

Gly Tyr Ser Phe Thr His Tyr Gly Ile Ser

1 5 10

<210> 315
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 315
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 316
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 316
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 317
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 317
 Gly Tyr Asn Phe Arg Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 318
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 318
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 319
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 319
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 320
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 320
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 321
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 321
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 322
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 322
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 323
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 323
 Gly Tyr Ser Phe Arg Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 324
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 324
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 325
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 325

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

<210> 326

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 326

Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 327

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 327

Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 328

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 328

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

<210> 329
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 329
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 330
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 330
 Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 331
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 331
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 332
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成"

肽"

<400> 332

Gly Tyr Ser Phe Arg Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 333

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 333

Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 334

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 334

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

<210> 335

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 335

Gly Tyr Ser Phe Thr His Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 336

<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 336
Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 337
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 337
Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 338
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 338
Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 339
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 339

Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Gln Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 340
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 340
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
 1 5 10 15

<210> 341
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 341
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 342
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 342
 Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Gln Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 343

<211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 343
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
 1 5 10 15

<210> 344
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 344
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 345
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 345
 Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Ala Thr His Tyr Ala Gln Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 346
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 346

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

<210> 347

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 347

Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 348

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 348

Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asn Lys His Tyr Ala Gln Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 349

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 349

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

<210> 350

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 350
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 351
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 351
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 352
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 352
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
 1 5 10 15

<210> 353
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 353
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 354
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 354
 Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 355
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 355
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
 1 5 10 15

<210> 356
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 356
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 357
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 357

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

Gly

<210> 358

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 358

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

<210> 359

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 359

Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 360

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 360

Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Val Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 361
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 361
Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
1 5 10 15

<210> 362
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 362
Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 363
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 363
Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Ala Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 364
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 364
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
 1 5 10 15

<210> 365
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 365
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 366
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 366
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Lys His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 367
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<400> 367
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
 1 5 10 15

<210> 368
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 368
 Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 369
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 369
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Lys Thr His Tyr Ala Arg Met His Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 370
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 370
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
 1 5 10 15

<210> 371
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<400> 371
Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 372
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 372
Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 373
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 373
Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp Ala
1 5 10 15

<210> 374
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<220>
<221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> /取代="Tyr"

<220>
<221> VARIANT

<222> (3)..(3)
 <223> /取代="Pro" or "Ser" or "Asp" or "Gln" or "Asn"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> /取代="Thr" or "Arg"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> /取代="Ser" or "Thr" or "Tyr" or "His"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> /取代="Phe"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> /取代="Gly"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> /取代="Met" or "Ile"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (10)..(10)
 <223> /取代="Ser" or "Asn"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /note="序列中給出的變異殘基
 相對於註釋中的變異位置
 並無偏好"

<400> 374
 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Leu His
 1 5 10

<210> 375
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<220>
 <221> VARIANT

<222> (3)..(3)
 <223> /取代="Ser" or "Thr" or "Asp" or "Gln" or "Asn"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> /取代="Arg"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> /取代="Thr" or "Ser" or "Tyr" or "His"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> /取代="Gly"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> /取代="Met"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (10)..(10)
 <223> /取代="His" or "Asn"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /note="序列中給出的變異殘基
 相對於註釋中的變異位置
 並無偏好"

<400> 375
 Gly Tyr Pro Phe Thr Asn Tyr Ala Ile Ser
 1 5 10

<210> 376
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> /取代="Ser" or "Asp" or "Gln" or "Asn"

<220>
 <221> VARIANT

<222> (5)..(5)
<223> /取代="Arg"

<220>
<221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /取代="Thr" or "Tyr" or "His"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> /note="序列中給出的變異殘基
相對於註釋中的變異位置
並無偏好"

<400> 376
Gly Tyr Pro Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 377
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /取代="Trp"

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /取代="Pro" or "Asn"

<220>
<221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /取代="Phe" or "Ala" or "Thr" or "Pro" or "Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /取代="Gly" or "Tyr"

<220>
<221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /取代="Asn"

<220>
<221> VARIANT

<222> (7)..(7)
 <223> /取代="Gly"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> /取代="Ser" or "Asn" or "Gly" or "Val" or "Lys" or "Ala"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> /取代="Asn" or "Thr"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (10)..(10)
 <223> /取代="Lys" or "Asn" or "His"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (11)..(12)
 <223> /取代="Ser"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (13)..(13)
 <223> /取代="Ala" or "Gln" or "Arg"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (14)..(14)
 <223> /取代="Lys" or "Met"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (15)..(15)
 <223> /取代="Phe" or "Leu" or "His"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (16)..(16)
 <223> /取代="Gln"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(17)
 <223> /note="序列中給出的變異殘基
 相對於註釋中的變異位置
 並無偏好"

<400> 377
 Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 378
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /取代="Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /取代="Thr" or "Pro" or "Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /取代="Tyr"

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /取代="Gly" or "Val" or "Lys" or "Ala"

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /取代="Lys"

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /取代="Asn" or "His"

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /取代="Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /取代="Ala"

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /取代="Arg"

<220>

<221> VARIANT
 <222> (14)..(14)
 <223> /取代="Met"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (15)..(15)
 <223> /取代="Leu" or "His"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(17)
 <223> /note="序列中給出的變異殘基
 相對於註釋中的變異位置
 並無偏好"

<400> 378
 Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 379
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> /取代="Pro" or "Ser" or "Ala"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> /取代="Gly" or "Val" or "Lys" or "Ala"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> /取代="Lys"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (10)..(10)
 <223> /取代="Asn"

<220>
 <221> VARIANT

<222> (13)..(13)
<223> /取代="Arg"

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /取代="Met"

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /取代="His"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> /note="序列中給出的變異殘基
相對於註釋中的變異位置
並無偏好"

<400> 379
Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 380
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /取代="Glu" or " "

<220>
<221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> /取代="Asn" or " "

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /取代="Asn" or "Tyr" or " "

<220>
<221> VARIANT
<222> (4)..(4)

<223> /取代="Gly" or "Ala"
<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /取代="Tyr" or "Gly" or "His"
<220>
<221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /取代="Gly" or "Ser"
<220>
<221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /取代="Ser" or "Gly"
<220>
<221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /取代="Gly" or "Ala"
<220>
<221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /取代="Tyr" or "Trp" or "Phe"
<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /取代="Phe" or "Arg"
<220>
<221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /取代="Gly" or "Asp"
<220>
<221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /取代="Phe" or "Gly" or "Ala"
<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /取代="Met" or "Phe"
<220>
<221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /取代="Asp"
<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /取代="Val" or "Ile" or "Ala" or "Gly"
<220>

<221> VARIANT
 <222> (16)..(17)
 <223> /取代=" "

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(17)
 <223> /note="序列中給出的變異殘基
 相對於註釋中的變異位置
 並無偏好"

<400> 380
 Asp Arg Glu Tyr Cys Thr Tyr Ser Ser Cys Ser Tyr Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Ile

<210> 381
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)..(3)
 <223> /取代=" "

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> /取代="Gly" or "Ala"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> /取代="Tyr" or "His"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> /取代="Ser"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> /取代="Ala"

<220>
 <221> VARIANT

<222> (9)..(9)
 <223> /取代="Trp" or "Phe"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (10)..(10)
 <223> /取代="Phe"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (11)..(11)
 <223> /取代="Asp"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (12)..(12)
 <223> /取代="Ala"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (13)..(13)
 <223> /取代="Phe"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (15)..(15)
 <223> /取代="Ile" or "Ala" or "Gly"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(15)
 <223> /note="序列中給出的變異殘基
 相對於註釋中的變異位置
 並無偏好"

<400> 381
 Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 382
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> /取代="Ala"

<220>
 <221> VARIANT

<222> (9)..(9)
<223> /取代="Phe"

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /取代="Ala" or "Gly"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(15)
<223> /note="序列中給出的變異殘基
相對於註釋中的變異位置
並無偏好"

<400> 382
Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 383
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 383
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 384
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /取代="Asp" or "Gln" or "Asn" or "Pro"

<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /取代="Arg"

<220>
<221> VARIANT

<222> (6)..(6)
<223> /取代="His"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> /note="序列中給出的變異殘基
相對於註釋中的變異位置
並無偏好"

<400> 384
Gly Tyr Ser Phe Thr Tyr Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 385
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<220>
<221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /取代="Pro" or "Ser" or "Ala"

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /取代="Ala" or "Gly" or "Asn" or "Val"

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /取代="Lys"

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /取代="His"

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /取代="Gln"

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /取代="His"

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(17)

<223> /note="序列中給出的變異殘基
相對於註釋中的變異位置
並無偏好"

<400> 385

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

Gly

<210> 386

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /取代="Ala"

<220>

<221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /取代="Met"

<220>

<221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /取代="His"

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(10)

<223> /note="序列中給出的變異殘基
相對於註釋中的變異位置
並無偏好"

<400> 386

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Asn
1 5 10

<210> 387

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> /取代="Asn"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> /取代="Ala"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> /取代="Gly"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (10)..(10)
 <223> /取代="Lys"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (11)..(11)
 <223> /取代="Tyr"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (12)..(12)
 <223> /取代="Ser"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (15)..(15)
 <223> /取代="Phe"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(17)
 <223> /note="序列中給出的變異殘基相對於註釋中的變異位置並無偏好"

<400> 387
 Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Ser Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 388
 <211> 12

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> /取代="Gly"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> /取代="Tyr"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> /取代="Ala"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> /note="序列中給出的變異殘基相對於註釋中的變異位置並無偏好"

<400> 388
 Ala His Ser Ser Ser Trp Phe Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 389
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> /取代="Ser"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> /取代="Phe"

<220>

<221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> /取代="Met" or "Ile"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /note="序列中給出的變異殘基
 相對於註釋中的變異位置
 並無偏好"

<400> 389
 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Leu His
 1 5 10

<210> 390
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 肽"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> /取代="Pro"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> /取代="Phe"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> /取代="Ser" or "Asn"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> /取代="Asn"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(17)
 <223> /note="序列中給出的變異殘基
 相對於註釋中的變異位置
 並無偏好"

<400> 390
 Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 391
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成肽"

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /取代="Asn"

<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /取代="Tyr"

<220>
<221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /取代="Gly"

<220>
<221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /取代="Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /取代="Gly"

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /取代="Phe"

<220>
<221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /取代="Phe"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> /note="序列中給出的變異殘基相對於註釋中的變異位置並無偏好"

<400> 391
 Asp Arg Glu Tyr Cys Thr Tyr Ser Ser Cys Ser Tyr Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Ile

<210> 392
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 6xHis tag"

<400> 392
 His His His His His His
 1 5

<210> 393
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 引子"

<400> 393
 caacagctac aggcgcgcac tcccaggttc agctggtg 38

<210> 394
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /note="人工序列之描述：合成
 引子"

<400> 394
 gaccgatggg cccttggtcg acgctgagga gacggtgac 39

<210> 395
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /note="人工序列之描述：合成
肽"

<400> 395
Asp Glu Val Asp
1

申請專利範圍

1. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其專一性結合類腫瘤壞死因子之配體1A (TL1A)，其包含重鏈可變區(VH)，該重鏈可變區包含：
 - a. VH互補決定區一(CDR-H1)，其包含SEQ ID NO: 376的胺基酸序列；
 - b. VH互補決定區二(CDR-H2)，其包含SEQ ID NO: 379的胺基酸序列；及
 - c. VH互補決定區三(CDR-H3)，其包含SEQ ID NO: 382的胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，該輕鏈可變區包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:110之VL互補決定區1 (CDR-L1)、具有胺基酸序列SEQ ID NO:111之VL互補決定區2 (CDR-L2)及具有胺基酸序列SEQ ID NO:112之VL互補決定區3 (CDR-L3)。
2. 如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其進一步包含輕鏈可變區(VL)，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:102的胺基酸序列；及另一重鏈可變區(VH)，該重鏈可變區包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO:226、104、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、205、212、219、233、240及247。
3. 如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其包含具有以下處於指定位置之胺基酸的人類IgG1 CH2域：234A、235A及237A，其中該等位置經EU編號系統編號。

4. 如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其包含：
 - a. VH，其包含根據SEQ ID NO:226之編號處於位置77之T或R；及
 - b. VH，其包含根據SEQ ID NO:226之編號處於位置82之D或E。
5. 如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其包含：
 - a. VH，其包含：
 - i. CDR-H1，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:202；
 - ii. CDR-H2，其包含選自SEQ ID NO:203、210、217、224、231、238、245或252之胺基酸序列；及
 - iii. CDR-H3，其包含選自SEQ ID NO:232、204、211、218、225、239、246或253之胺基酸序列。
6. 如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：
 - a. VH，其包含該CDR-H1胺基酸序列SEQ ID NO:230、該CDR-H2胺基酸序列SEQ NO:231及該CDR-H3胺基酸序列SEQ ID NO:232；及VL，其包含該CDR-L1胺基酸序列SEQ ID NO:110、該CDR-L2胺基酸序列SEQ ID NO:111及該CDR-L3胺基酸序列SEQ ID NO:112；
 - b. VH，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:226；及VL，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:102；
 - c. 重鏈(HC)，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:228；及輕鏈(LC)，其包含該胺基酸序列SEQ ID NO:106；
 - d. 經該核酸序列SEQ ID NO:227編碼之VH及經該核酸序列SEQ ID NO:103編碼之VL；
 - e. 經核酸序列SEQ ID NO:229編碼之重鏈及經核酸序列SEQ ID

NO:107編碼之輕鏈；及

f.經編碼該胺基酸序列SEQ ID NO:226之核酸編碼之VH及經編碼該胺基酸序列SEQ ID NO:102之核酸編碼之VL。

7. 如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中：

a.該抗體或其抗原結合片段結合至TL1A由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積之非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由以下組成之群：R33、Q34、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、K41、N42、P45、E50、L53、G54、L55、F57、T58、R86、M88、T89、P101、N102、K103、P104、D105、S136、N137、D162、I163、S164、Y168、T169、K170、E171、N42、K103、P104、D105、K113、S117、Y118、T122、S149及Q151；或

b.該抗體或其抗原結合片段結合至TL1A之均多聚體，該均多聚體包含至少第一TL1A單體及第二TL1A單體，其中結合至該第一TL1A單體上之該第一抗原決定基之該抗體由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積之非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由N42、K103、P104、D105、K113、S117、Y118、T122、S149及Q151組成之群；且結合至該第二TL1A單體上之該第二抗原決定基之該抗體由於該抗體與TL1A胺基酸相互作用而引起內埋表面積之非零變化，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該TL1A胺基酸選自由R33、Q34、T35、P36、T37、Q38、H39、F40、K41、N42、P45、E50、L53、G54、L55、F57、T58、R86、M88、T89、P101、N102、K103、P104、D105、S136、N137、D162、I163、S164、

Y168、T169、K170及E171組成之群。

8. 如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之一或多個胺基酸殘基與TL1A中之一或多個胺基酸殘基參與氫鍵，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，TL1A中之該或該等胺基酸殘基選自由A56、D232、E171、E52、H109、K111、K173、N112、N172、N207、P106、P171、Q104、Q108、R156、R33、S149、T122、T169、Y118、Y168及Y238組成之群。
9. 如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之一或多個胺基酸殘基與TL1A中之一或多個胺基酸殘基參與氫鍵，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，TL1A中之該或該等胺基酸殘基選自由T122、S149、E52、A56、Y168、T169及E171組成之群。
10. 如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之一或多個胺基酸殘基與一或多個TL1A胺基酸殘基參與鹽橋，根據如SEQ ID NO:254中所闡述之TL1A之該胺基酸序列的該編號，該或該等TL1A胺基酸殘基選自由R33、K41、E50、E52及K113組成之群。
11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。
12. 如請求項11之醫藥組合物，其用於改善或治療由TL1A介導之疾病、病症或病狀。
13. 如請求項12之醫藥組合物，其中該疾病、病症或病狀為選自由以下組成之群的至少一者：發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、哮喘、過敏、糖尿病、關節炎、類風濕性關節炎、青少年類風濕性關節炎、骨關節炎、牛

皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化、移植排斥反應、移植物抗宿主病(GVHD)、脊椎關節病、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化、動脈粥樣硬化、膀胱症候群/間質性膀胱炎、尿腸機能失調、敗血症、葡萄膜炎、腦脊髓炎、重症肌無力、全身性紅斑性狼瘡症、皮膚紅斑性狼瘡症、自體免疫甲狀腺炎、異位性皮膚炎、濕疹性皮膚炎、牛皮癬、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、硬皮病及血管炎。

14. 一種如請求項11之醫藥組合物的用途，其用於製造用於改善或治療由TL1A介導之疾病、病症或病狀之藥物。
15. 如請求項14之用途，其中該疾病、病症或病狀為選自由以下組成之群的至少一者：發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、哮喘、過敏、糖尿病、關節炎、類風濕性關節炎、青少年類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化、移植排斥反應、移植物抗宿主病(GVHD)、脊椎關節病、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化、動脈粥樣硬化、膀胱症候群/間質性膀胱炎、尿腸機能失調、敗血症、葡萄膜炎、腦脊髓炎、重症肌無力、全身性紅斑性狼瘡症、皮膚紅斑性狼瘡症、自體免疫甲狀腺炎、異位性皮膚炎、濕疹性皮膚炎、牛皮癬、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、硬皮病及血管炎。
16. 一種偵測樣本、組織或細胞中之TL1A之方法，其包含使該樣本、組織或細胞與如請求項中1至10任一項之抗體或其抗原結合片段接觸，及偵測該抗體，由此偵測該樣本、組織或細胞中之TL1A。
17. 一種編碼如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段之經分離核酸。

18. 一種編碼專一性結合TL1A之抗體或其抗原結合片段之經分離核酸，其中該核酸係選自由以下組成之群：
- a.核酸序列SEQ ID NO:103及105；
 - b.核酸序列SEQ ID NO:107及109；
 - c.核酸序列SEQ ID NO:227及103；
 - d.核酸序列SEQ ID NO:229及107；
 - e.核酸序列SEQ ID NO:199及103；
 - f.核酸序列SEQ ID NO:201及107；
 - g.核酸序列SEQ ID NO:206及103；
 - h.核酸序列SEQ ID NO:208及107；
 - i.核酸序列SEQ ID NO:213及103；
 - j.核酸序列SEQ ID NO:215及107；
 - k.核酸序列SEQ ID NO:220及103；
 - l.核酸序列SEQ ID NO:222及107；
 - m.核酸序列SEQ ID NO:234及103；
 - n.核酸序列SEQ ID NO:236及107；
 - o.核酸序列SEQ ID NO:241及103；
 - p.核酸序列SEQ ID NO:243及107；
 - q.核酸序列SEQ ID NO:248及103；及
 - r.核酸序列SEQ ID NO:250及107。
19. 一種載體，其包含如請求項17或18之核酸。
20. 一種包含如請求項19之載體之宿主細胞，其中該細胞為細菌細胞、真菌細胞、昆蟲細胞或哺乳動物細胞。
21. 一種產生專一性結合TL1A之抗體或其抗原結合片段之方法，該方法包含在表現該抗體之條件下培養如請求項20之宿主細胞，及進一步包含分離該抗體。

圖式

9B3 VH1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLE
 WWALISYDGS DKYYADSVKGRFAISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
 YCARDREYCTYSSCSYDAFDI WGQGTMVTVSS

9B3 VH2 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSFAMHWVRQAPGKGLE
 WWALIPFDGSSNYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
 YCARDRNYYGSGSFSFDAFDI WGQGT LVTVSS

9B3 VL DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQGISSW LAWYQQKPEKAPKSLI
YAASSLQSGVPSRFSSGSGTDFTLTIS SLQPEDYATYYC QQYNSYPY
 IFGQGTKLEIK

15A9 VH QVQLVQSGAEVKKPGASLKV SCKASGYPFTNYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGNTHYAQKLQGRVTMTTDTSTTTAYMDLRSLRSDDTA
 VYYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGT TTVTVSS

15A9 VL EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI
YDASN RATGIPARFSSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYC QQRSNWP
WTFGQGTKVEIK

15C11 VH QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYSFTTYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGNTHYAQKLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTA
 VYYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGT TTVTVSS

15C11 VL EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI
YDASN RATGIPARFSSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYC QQRSNWP
WT

22F9 VH QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLE
 WMGWINAGNGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAV
 YYCARGYSSAWFDAFDI WGQGTMVTVSS

22F9 VL AIQLTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIY
DASSLESGVPSRFSSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC QQFNSYPLT
 FGGGTKVEIK

圖1A

26B11 VH1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEW
 VALISYDGSDKYYADSVKGRFAISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 ARDREYCTYSSCSYDAFDIWGQGTMTVSS

26B11 VH2 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSFAMHWVRQAPGKGLE
 WVALIPFDGSSNYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY
 CARDRNYYGSGSFSFDAFDIWGQGTMTVSS

26B11 VH MDX QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCEASGFTFSNYAIHWVRQAPGKGLEW
 VALIPYDGSNNYYAASVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
 ARDRNYYGSGSFSFDAFDIWGQGTMTVSS

26B11 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKPEKAPKSLIY
AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTF
 GGTKLEIK

7D4 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGINWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY
 CARAHSSSWFDAFDIWGQGTMTVSS

7D4 VL AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYD
ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFG
 GGTKVEIK

1D1 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVYY
 CARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTMTVSS

1D1 VL EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY
DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPWTF
 GGTKVEIK

圖1B

1D1 D5 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGAFRGGMDVWGQGT

1D1 D18 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT

1D1 D21 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT

1D1 D24 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGL
EWMGWISPYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT

1D1 D25 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGATHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT

1D1 D28 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGKTHYARMHQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT

1D1 D29 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGL
EWMGWISSYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT

1D1 D31 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGL
EWMGWISTYNGNKHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDD
TAVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT

1D1 D37 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLE
WMGWISTYNGGTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDT
AVYYCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGT

圖1C

1D1 D38 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGVTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS

1D1 D39 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 DH3 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNTHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS

1D1 DH8 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISAYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS

1D1 DH9 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS

1D1 DH10 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTTVTVSS

圖 1D

- 1D1 1.1 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.2 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.3 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYQFTYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.4 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTHYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.5 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFRYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.6 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFTHYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.7 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWWRQAPGQGLEW
MGWISTYNGKNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.8 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFRYYGISWWRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.9 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWWRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYGSGAYRGGMDVWGQGTTVTVSS

圖 1E

1D1 1.10 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTTVTVSS

1D1 1.11 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFRYYGISSWVRQAPGQGLE
WMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTTVTVSS

1D1 1.12 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFTYYGISSWVRQAPGQGLE
WMGWISPYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTTVTVSS

1D1 1.13 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTHYGISSWVRQAPGQGLE
WMGWISPYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTTVTVSS

1D1 1.14 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFTHYGISSWVRQAPGQGLE
WMGWISPYNGKTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
YYCARENYYGSGAYRGGMDVWGQGTTVTVSS

1D1 1.15 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGGTHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.16 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGVTHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.17 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGATHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.18 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISSWVRQAPGQGLEW
MGWISPYNGNKHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

圖 1F

1D1 1.19 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGGTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
 YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.20 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
 MGWISPYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
 YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.21 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGNTHYAQMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
 YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.22 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGVTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
 YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.23 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGATHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
 YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.24 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGNKHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
 YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.25 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGKTHYARMHQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
 YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

1D1 1.26 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGLEW
 MGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVY
 YCARENYYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

圖1G

- 1D1 1.27 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
 YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.28 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGNKHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
 YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.29 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGGTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
 YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.30 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGVTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
 YYCARENYGSGSYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.31 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
 YYCARENYGSGAYRGGMDVWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.32 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGGTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
 YYCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.33 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGVTHYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
 YYCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS
- 1D1 1.34 VH QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLE
 WMGWISTYNGKTHYARMHQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAV
 YYCARENYGSGAYRGGMDAWGQGTTVTVSS

圖 1H

輕鏈可變域之比對：

26B11 1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKPEKAP 44
 7D4 1 AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAP 44
 1D1 1 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP 44

26B11 45 KSLIYAAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE 81
 7D4 45 KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE 81
 1D1 45 RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPE 81

26B11 82 DFATYYCQOYNSYPYTFGQGTKLEIK 107
 7D4 82 DFATYYCQOFNSYPLTFGGGTKVEIK 107
 1D1 82 DFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK 107

重鏈可變域之比對：

1D1 1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYYGISWVRQAPGQGL 45
 7D4 1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGINWVRQAPGQGL 45
 26B11 1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGL 45

1D1 46 EWMGWISTYNGNTNYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYM 80
 7D4 46 EWMGWISTYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM 80
 26B11 46 EWVALLIPFDGSSNYADSVKGRFTISRDNKNTLYL 80

1D1 81 ELRSLRSDDTAVYYCAREENYYGSG..SYRGGMDVWGQGTTVTVSS 113
 7D4 81 ELRSLRSDDTAVYYCARAHSS.....SWFDAFDIWGQGTMTVTVSS 113
 26B11 81 QMNSLRAEDTAVYYCARDRNYGSGSFSFDAFDIWGQGTTLTVTVSS 113

圖11

輕鏈可變域之比對：

22F9 VL 1 AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCCRASQGISSALA 34
 7D4 VL 1 AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCCRASQGISSALA 34

22F9 VL 35 WYQOKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPE 81
 7D4 VL 35 WYQOKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPE 81

22F9 VL 82 DFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK 107
 7D4 VL 82 DFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK 107

重鏈可變域之比對：

7D4 VH 1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGINWVR 38
 22F9 VH 1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYAMHWVR 38

*** *** *

7D4 VH 39 QAPGQGLEWMGWISTYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM 80
 22F9 VH 39 QAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYSQKFOGRVTITRDTTSASTAYM 80

* ** *

7D4 VH 81 ELRSLRSDDTAVYYCARAHSSWFDAFDIWGQGMVTVSS 113
 22F9 VH 81 ELSSLRSEDVAVYYCARGYSSAWFDAFDIWGQGMVTVSS 113

|
85

圖1J

輕鏈可變域之比對：

```

*
26B11 VL 1 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLA 34
9B3 VL 1 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLA 34

26B11 VL 35 WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPE 81
9B3 VL 35 WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPE 81

*
26B11 VL 82 DFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK 107
9B3 VL 82 DYATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK 107
|
83
    
```

抗體9B3及26B11之VH1及VH2及26B11之MDX-VH之重鏈可變域之比對(9B3及26B11產生具有相同序列之多功能重鏈)

```

** *
9B3/26B11 VH1 1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVR 38
9B3/26B11 VH2 1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFAMHWVR 38
26B11 MDX 1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCEASGFTFSNYAIHWVR 38

** ** *
9B3/26B11 VH1 39 QAPGKGLEWVALISYDGS DKYYADSVKGRFAISRDN SKNTLYL 80
9B3/26B11 VH2 39 QAPGKGLEWVALIPFDGSSNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL 80
26B11 MDX 39 QAPGKGLEWVALIPYDGSNNYYAASVKGRFTISRDN SKNTLYL 80
|
68

* * * * * * *
9B3/26B11 VH1 81 QMNSLRAEDTAVYYCARDREYCTYSSCSYDAFDI WGQGTMTVTVSS 113
9B3/26B11 VH2 81 QMNSLRAEDTAVYYCARDRNYYGSGSFSFDAFDI WGQGTMTVTVSS 113
26B11 MDX 81 QMNSLRAEDTAVYYCARDRNYYGSGSFSFDAFDI WGQGTMTVTVSS 113
|
108
    
```

圖1K

輕鏈可變域之比對：

15C11 1 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA 34
 1D1 1 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA 34
 15A9 1 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA 34

15C11 35 WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISL 78
 1D1 35 WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISL 78
 15A9 35 WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISL 78

15C11 79 EPEDFAVYYCQQRSNWPWTFGQGTKVEIK 107
 1D1 79 EPEDFAVYYCQQRSNWPWTFGQGTKVEIK 107
 15A9 79 EPEDFAVYYCQQRSNWPWTFGQGTKVEIK 107

重鏈可變域之比對：

* *

15A9 1 QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYPFTNYGIS 35
 15C11 1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTTYGIS 35
 1D1 1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTTYGIS 35

** *

15A9 36 WVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTHYAQKLOGRVTMTTDTSTTTAYM 80
 15C11 36 WVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTHYAQKLOGRVTMTTDTSTRTAYM 80
 1D1 36 WVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNYARMLQRVTMTTDTSTRTAYM 80
 |
 76

*

15A9 81 DLRLRSDDTAVYYCAREENYYGSGSYRGGMDVWGQTTVTVSS 113
 15C11 81 ELRLRSDDTAVYYCAREENYYGSGSYRGGMDVWGQTTVTVSS 113
 1D1 81 ELRLRSDDTAVYYCAREENYYGSGSYRGGMDVWGQTTVTVSS 113
 |
 81

圖1L

1D1及變異體之可變重鏈域之一致性百分比(1D1變異體共用與親本抗體1D1相同之輕鏈)

	1D1	1.27	1.28	1.29	1.30	1.31	1.32	1.33	1.34
1D1	100	98.4	97.6	97.6	97.6	97.6	96.0	96.0	95.2
1.27	98.4	100	99.2	99.2	99.2	99.2	97.6	97.6	96.8
1.28	97.6	99.2	100	98.4	98.4	98.4	96.8	96.8	96.0
1.29	97.6	99.2	98.4	100	99.2	98.4	98.4	97.6	96.8
1.30	97.6	99.2	98.4	99.2	100	98.4	97.6	98.4	96.8
1.31	97.6	99.2	98.4	98.4	98.4	100	98.4	98.4	97.6
1.32	96.0	97.6	96.8	98.4	97.6	98.4	100	99.2	98.4
1.33	96.0	97.6	96.8	97.6	98.4	98.4	99.2	100	98.4
1.34	95.2	96.8	96.0	96.8	96.8	97.6	98.4	98.4	100

TL1A抗體之可變輕鏈一致性%

	1D1	15A9	15C11	9B3	26B11	7D4	22F9
1D1	100	100	100	68.2	68.2	72.9	72.9
15A9	100	100	100	68.2	68.2	72.9	72.9
15C11	100	100	100	68.2	68.2	72.9	72.9
9B3	68.2	68.2	68.2	100	98.1	88.8	88.8
26B11	68.2	68.2	68.2	98.1	100	88.8	88.8
7D4	72.9	72.9	72.9	88.8	88.8	100	100
22F9	72.9	72.9	72.9	88.8	88.8	100	100

TL1A抗體之可變重鏈一致性%

	1D1	15A9	15C11	9B3/ 26B11 VH1	9B3/ 26B11 VH2	26B11 MDX	7D4	22F9
1D1	100	93.5	96.8	56.6	57.0	59.4	86.0	75.2
15A9	93.5	100	96.0	56.1	55.6	58.9	85.1	75.2
15C11	96.8	96.0	100	54.5	54.8	57.3	86.8	76.9
9B3/26B11 VH1	56.6	56.1	54.5	100	87.3	88.9	59.2	60.3
9B3/26B11 VH2	57.0	55.6	54.8	87.3	100	93.7	59.2	61.2
26B11 MDX	59.4	58.9	57.3	88.9	93.7	100	61.7	62.0
7D4	86.0	85.1	86.8	59.2	59.2	61.7	100	84.3
22F9	75.2	75.2	76.9	60.3	61.2	62.0	84.3	100

圖1M

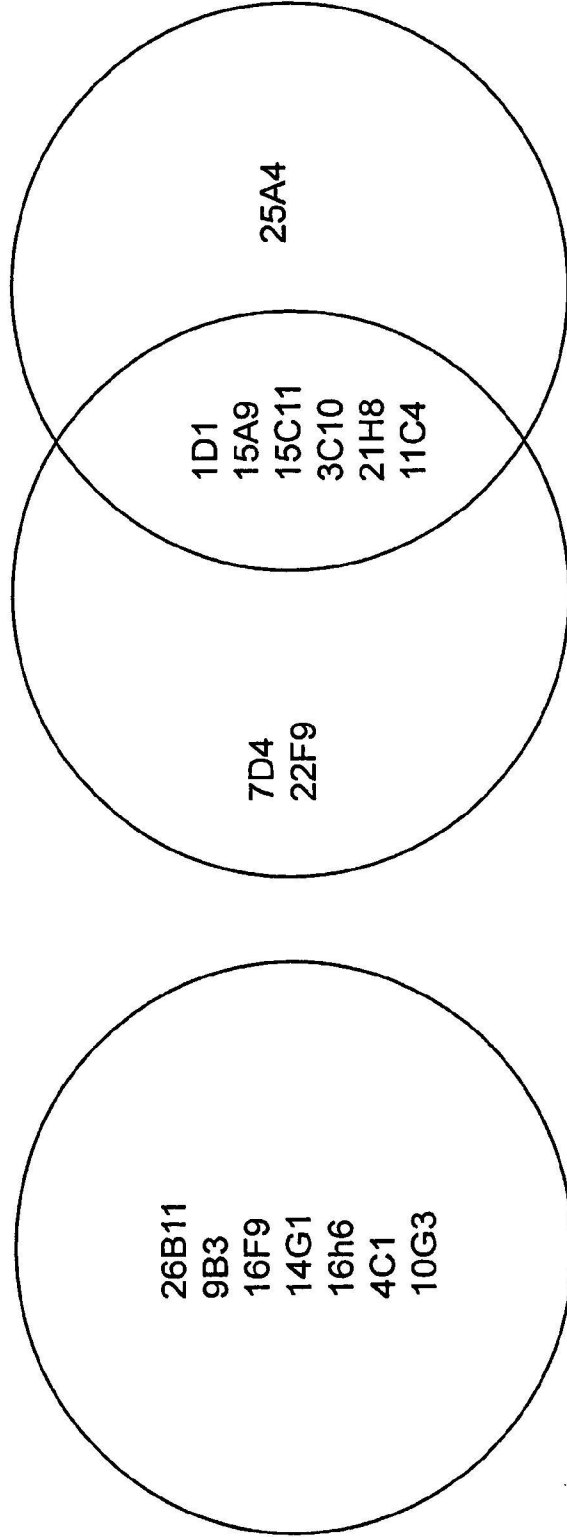


圖2

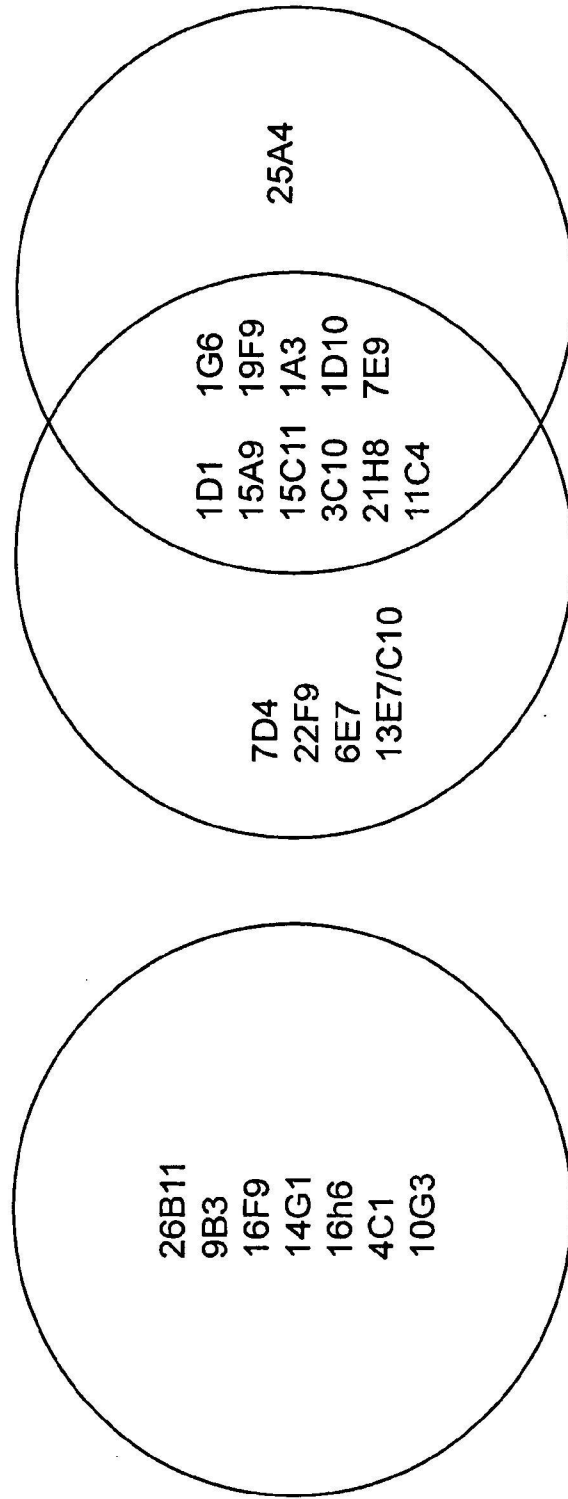


圖3

鼠類TL1A之抗原決定基分級

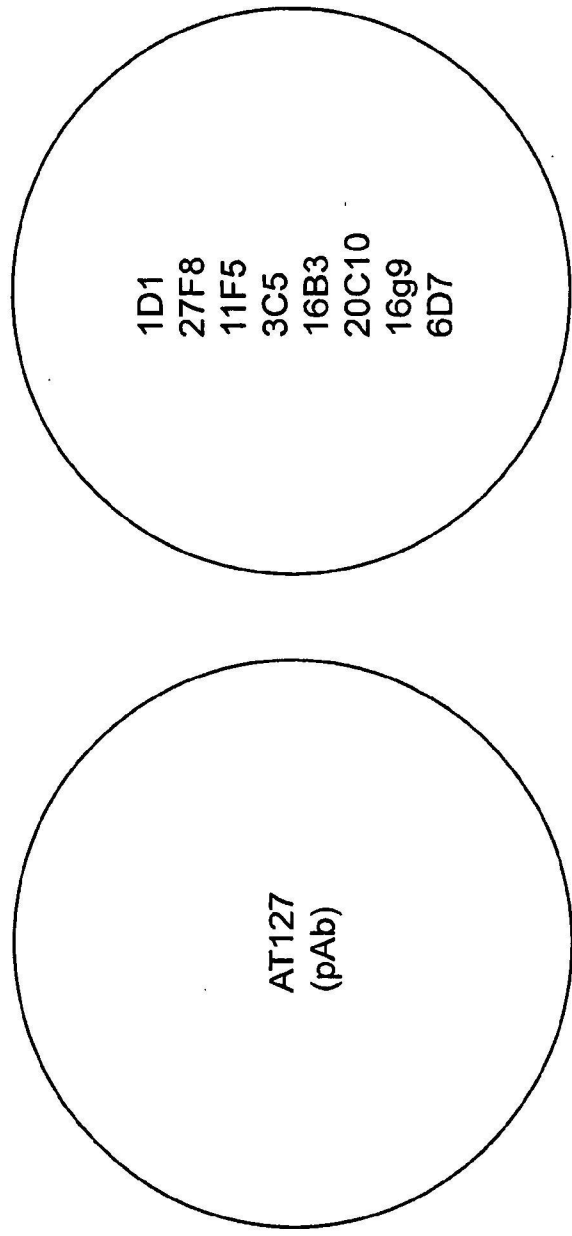


圖4

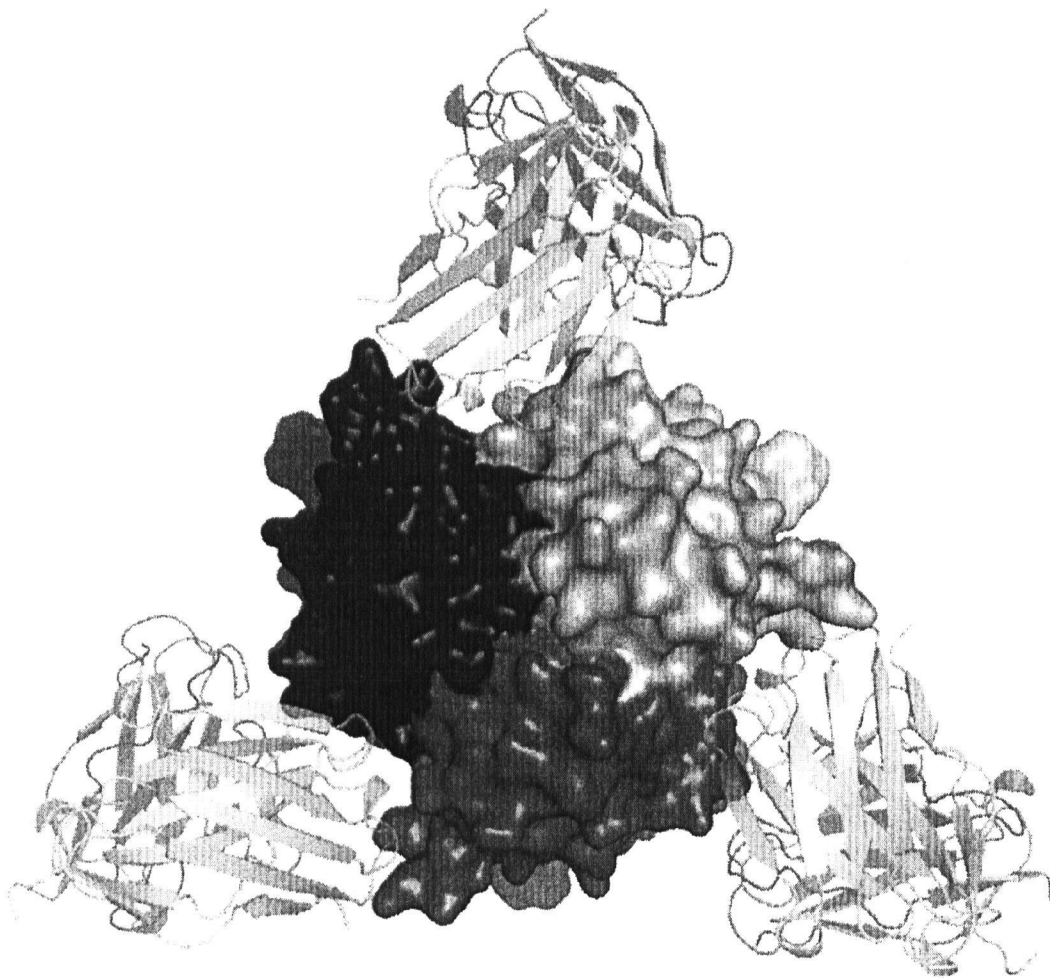


圖5

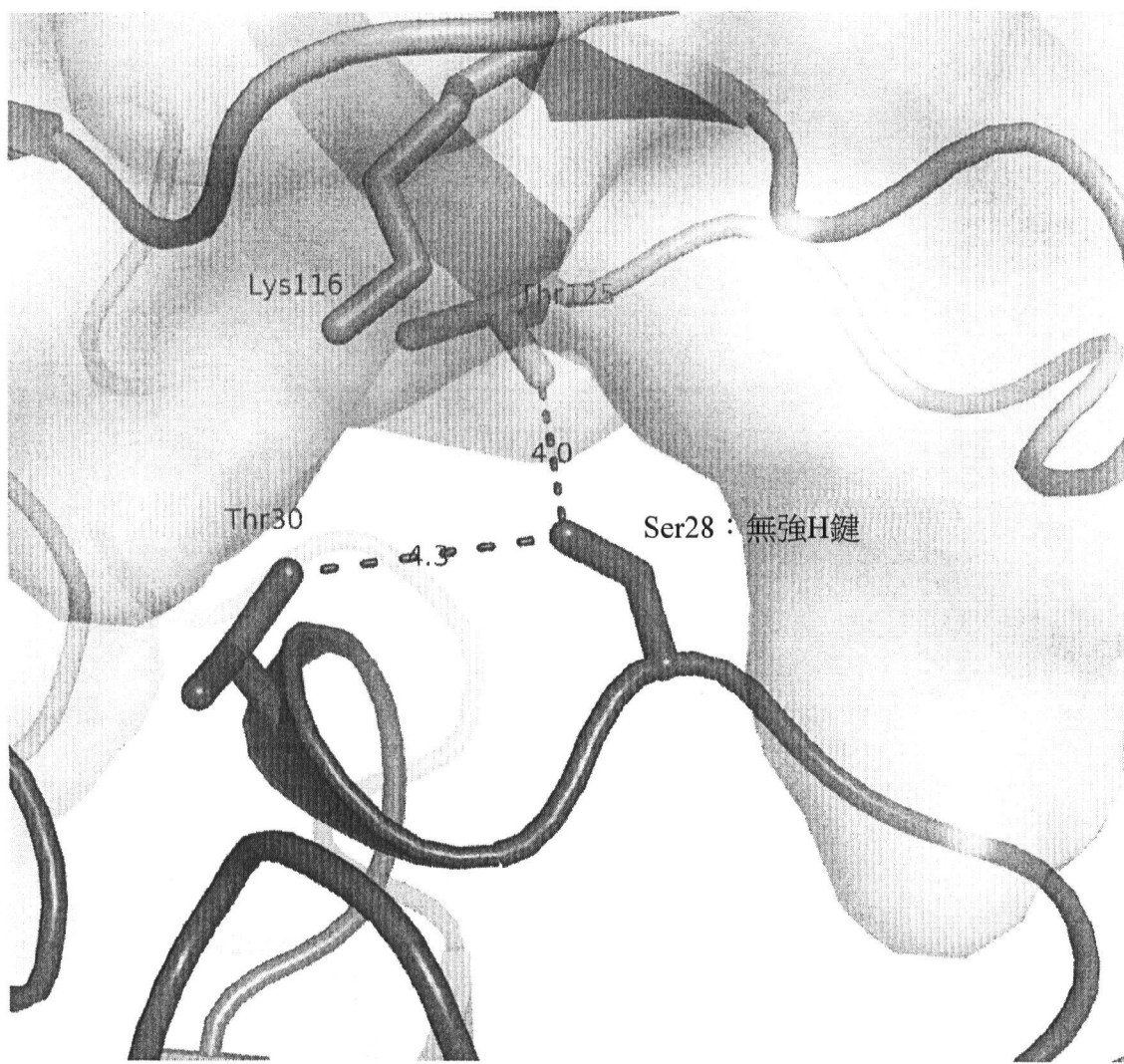


圖6

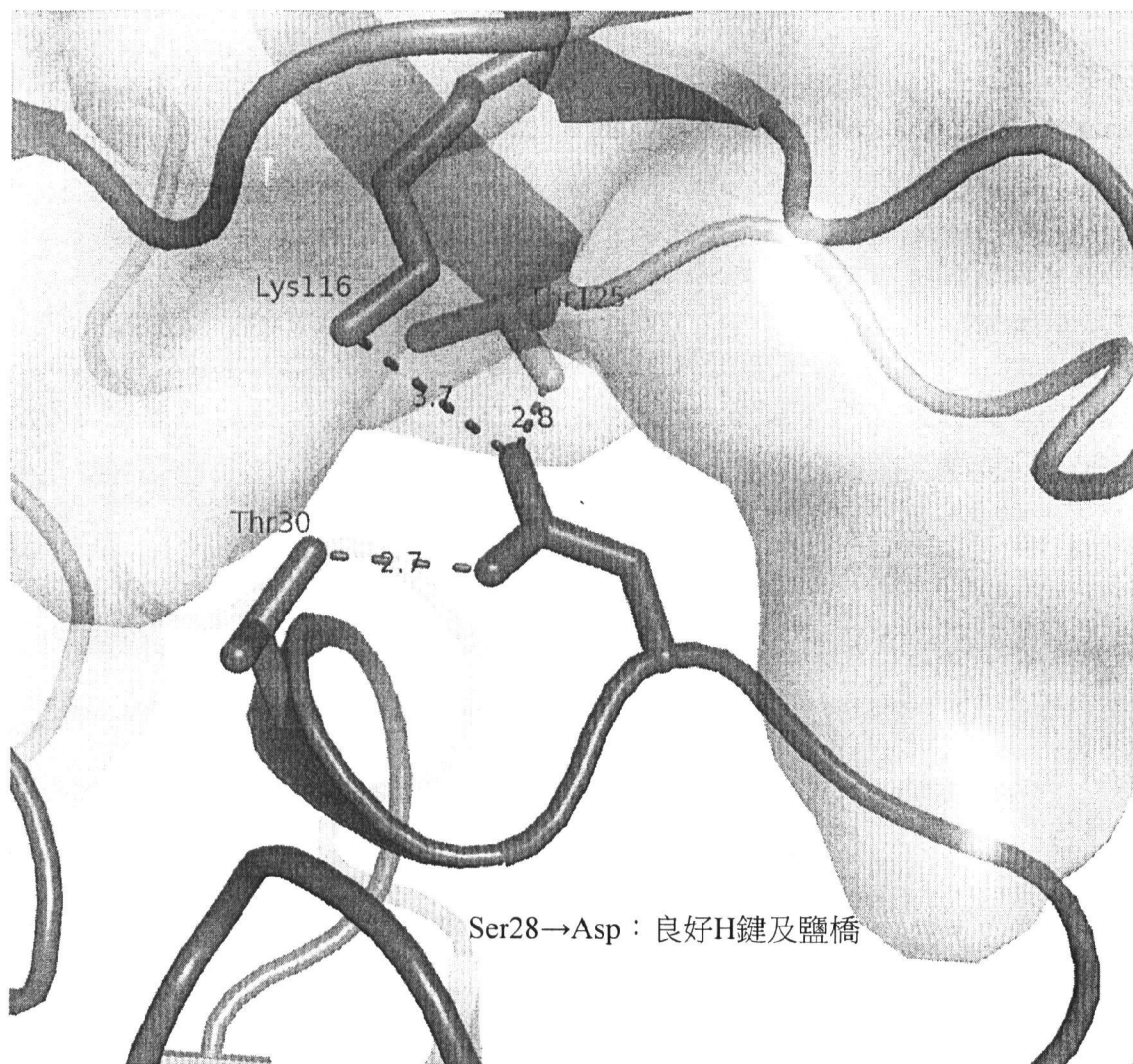


圖7

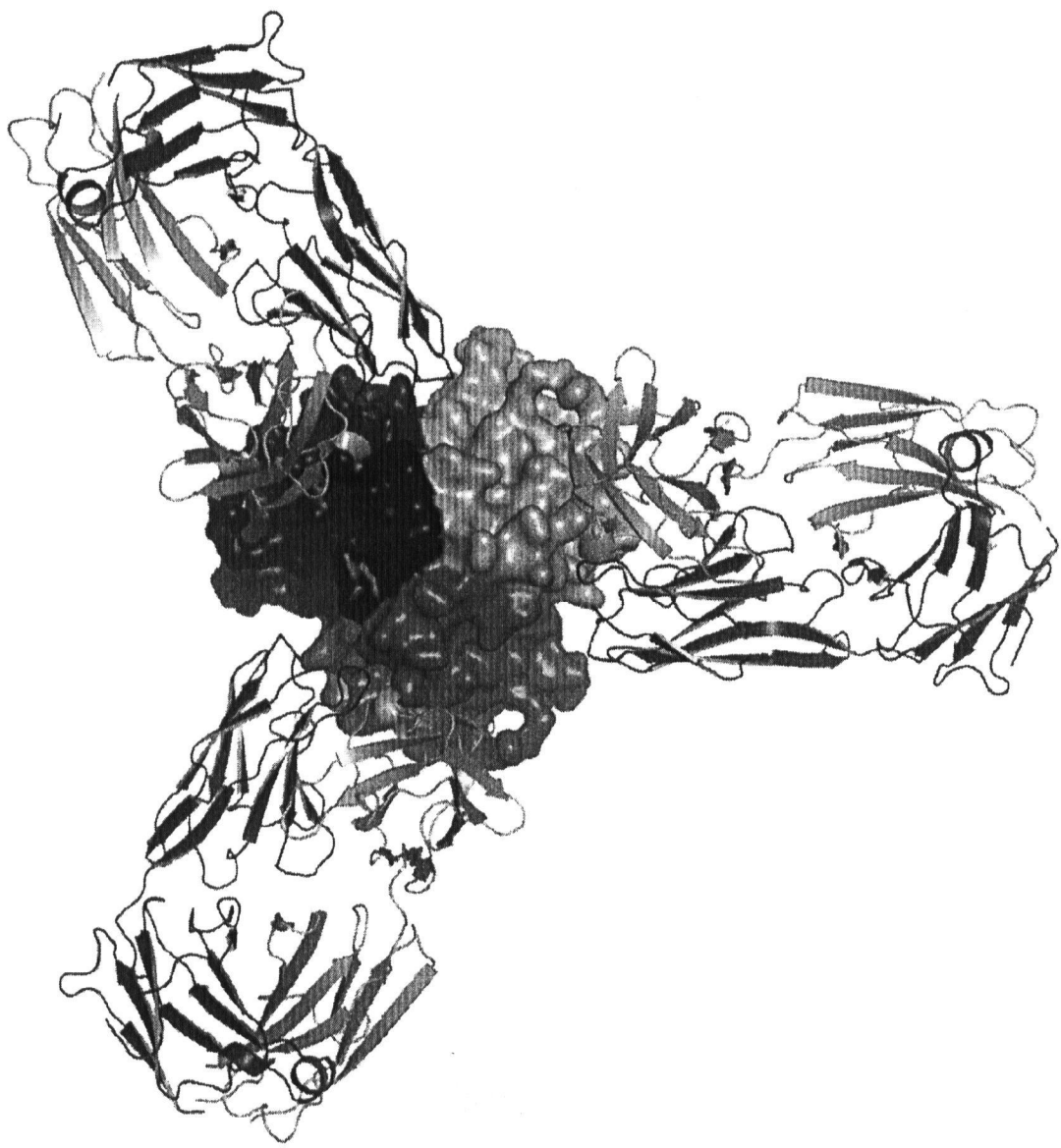


圖8

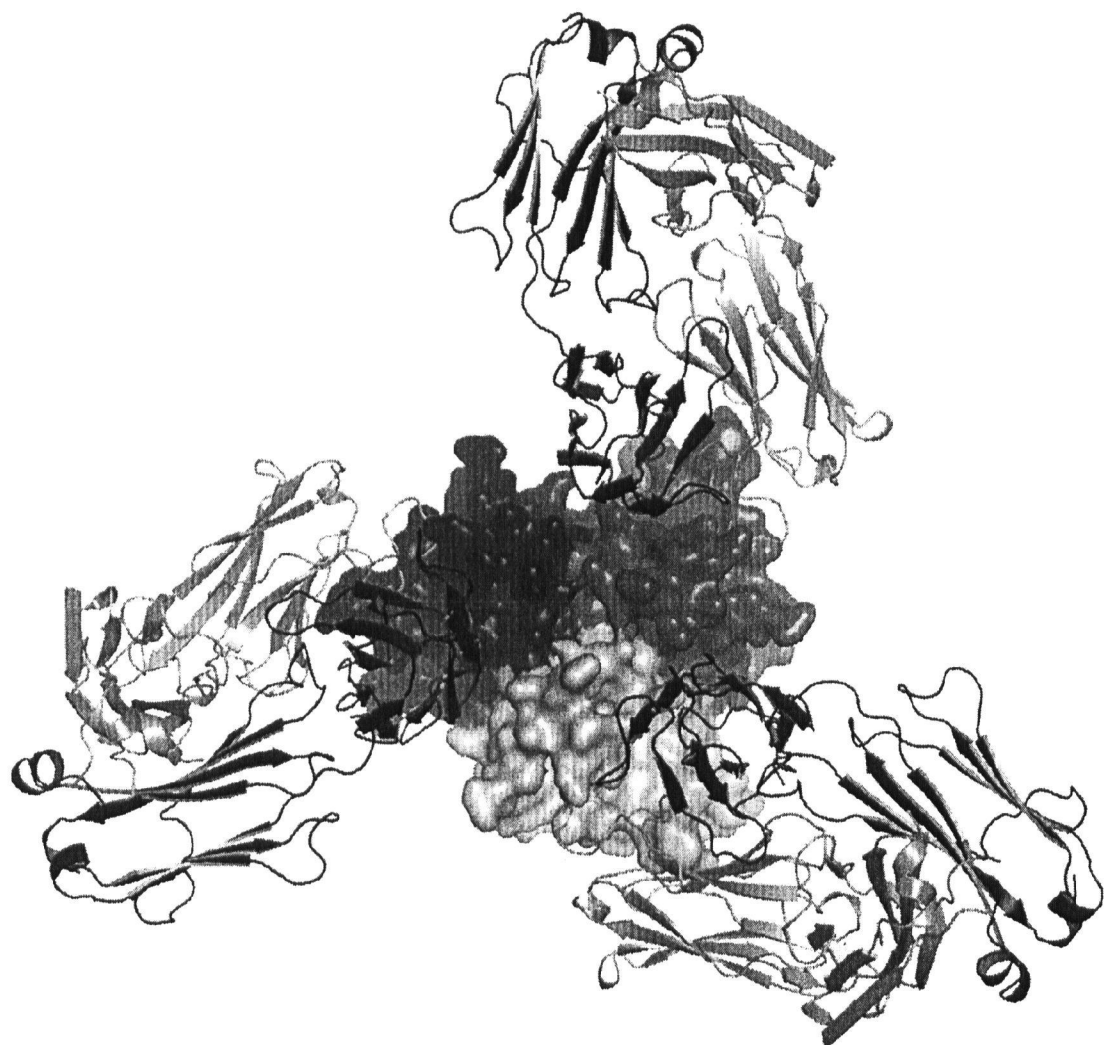


圖9

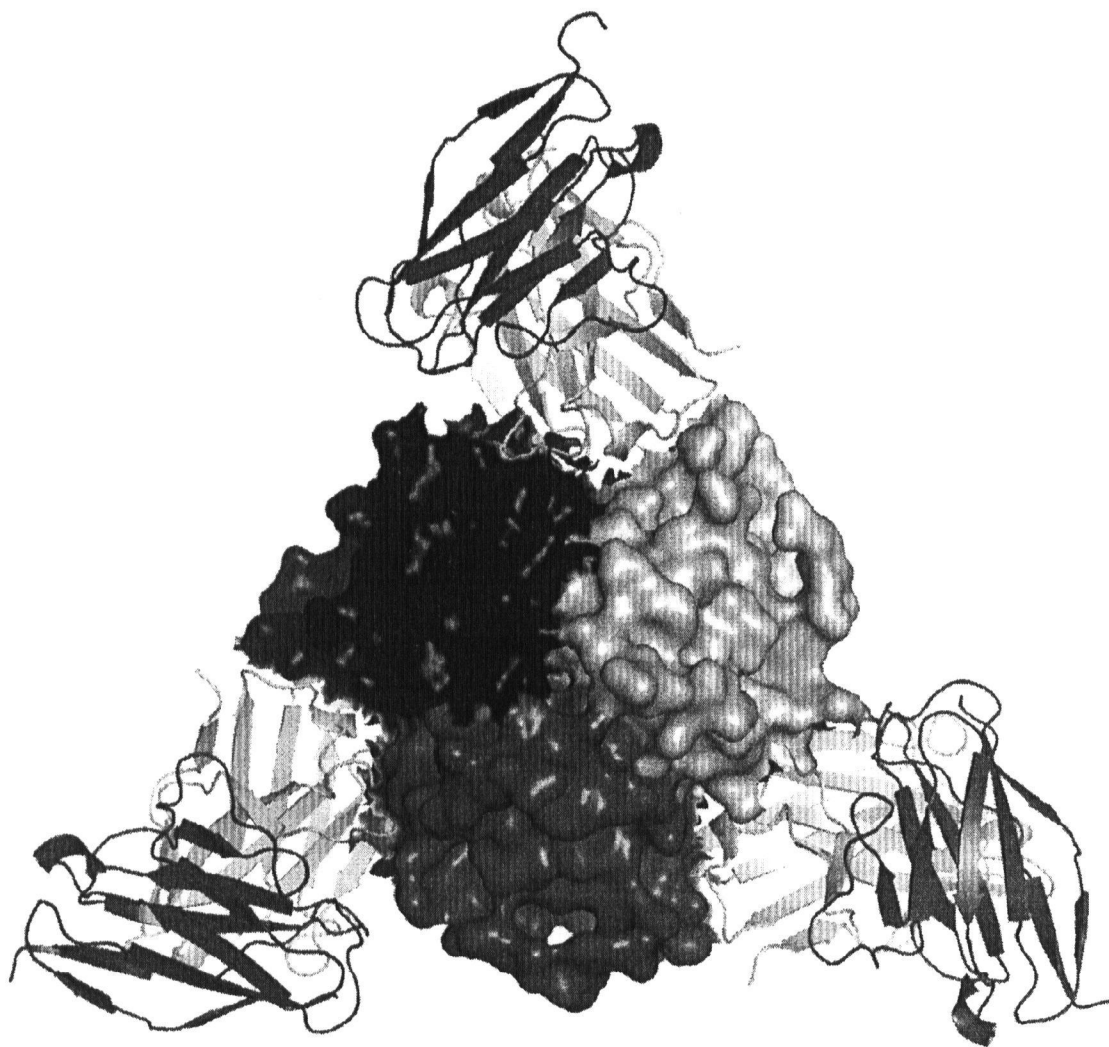


圖10

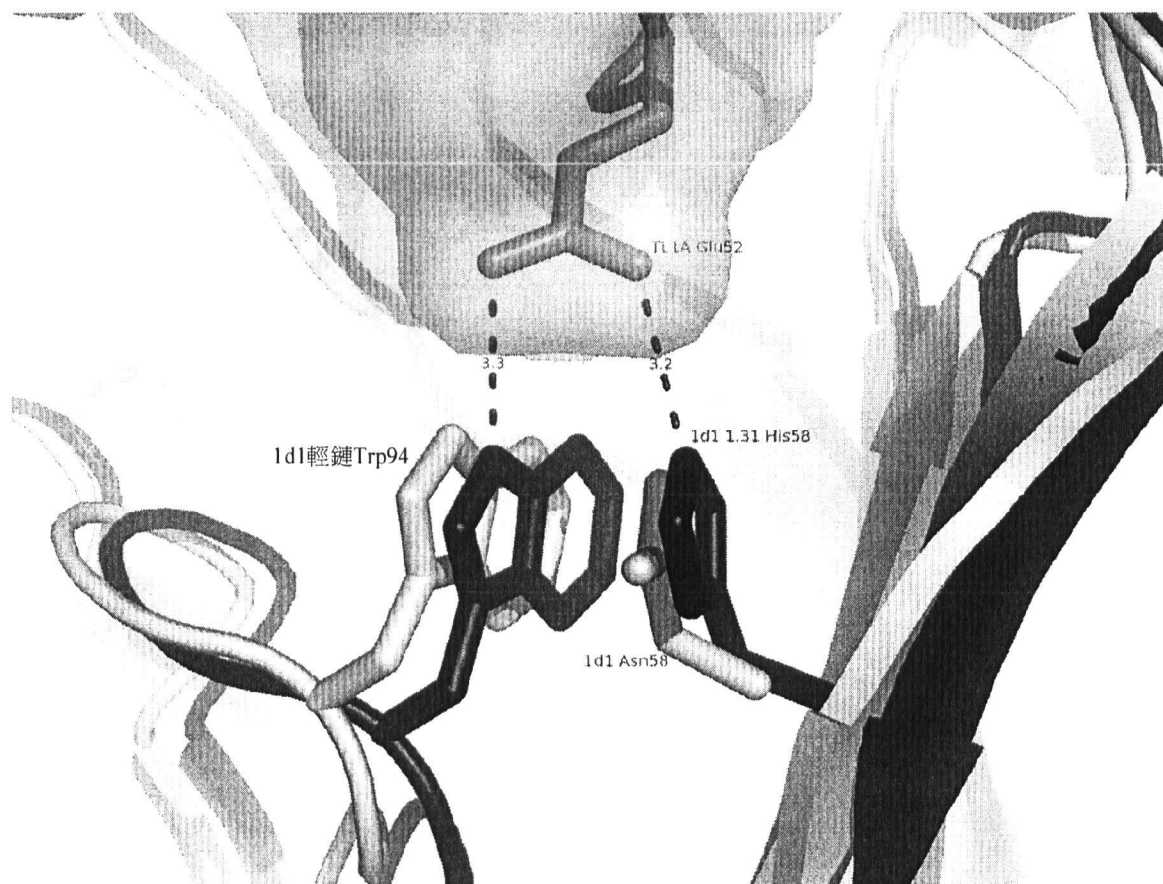


圖11

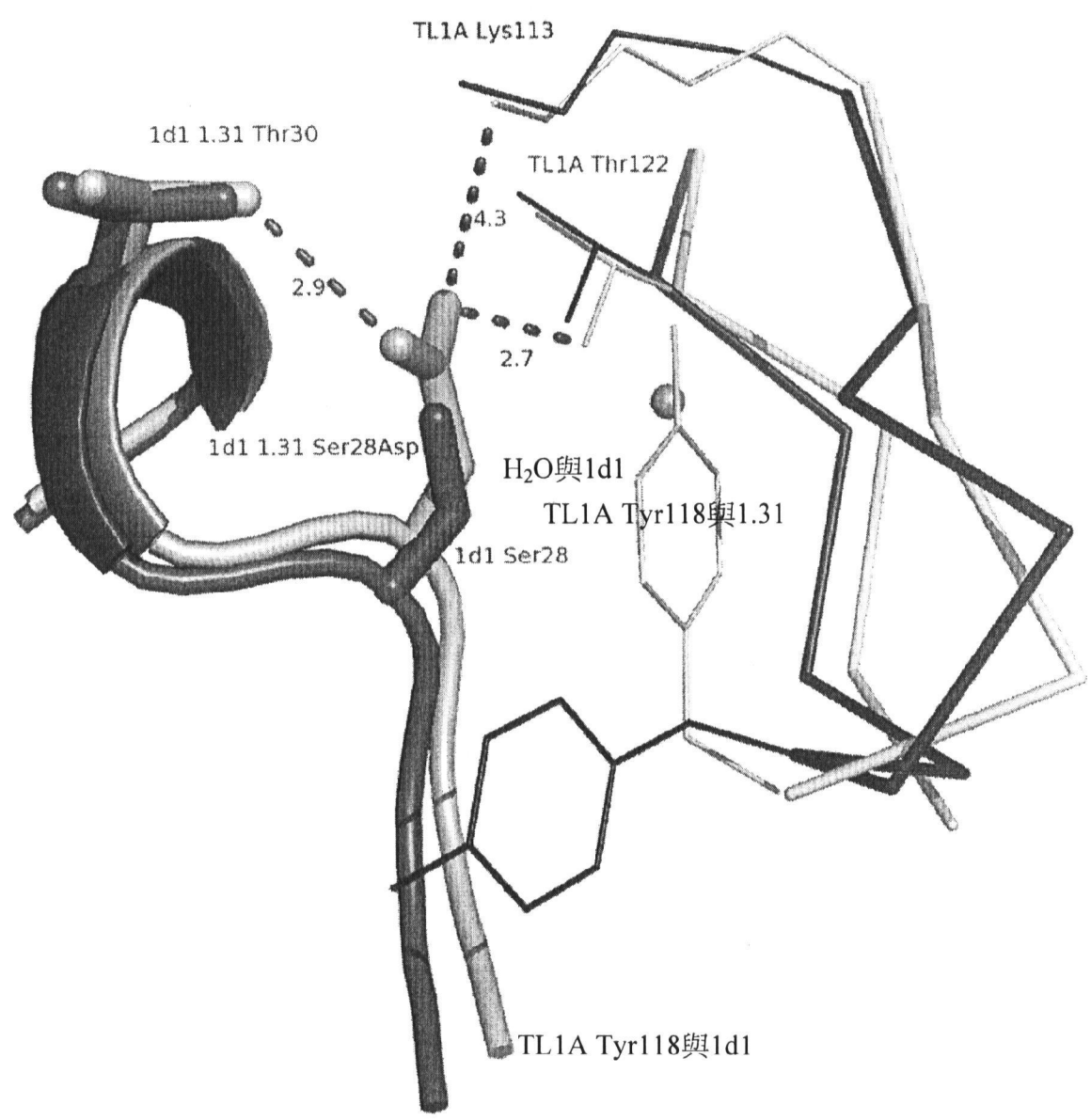


圖12

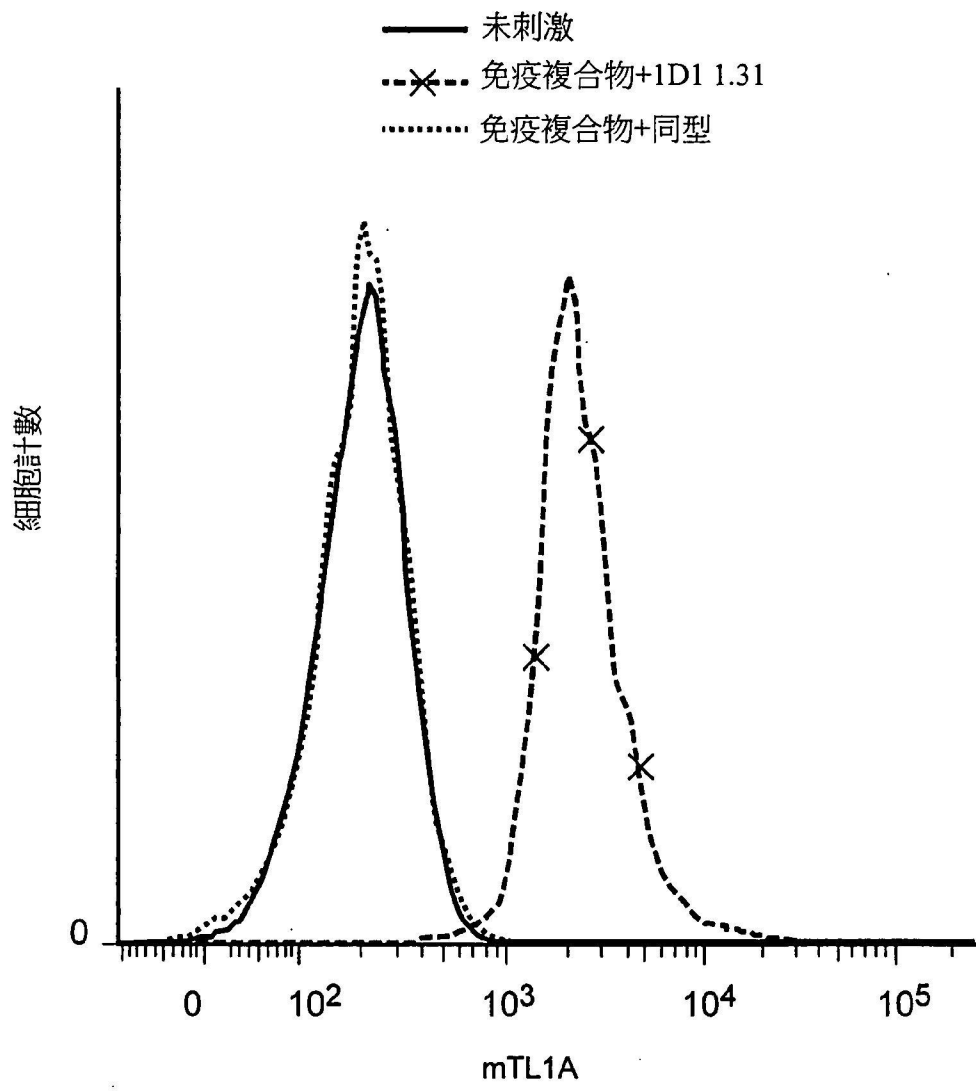
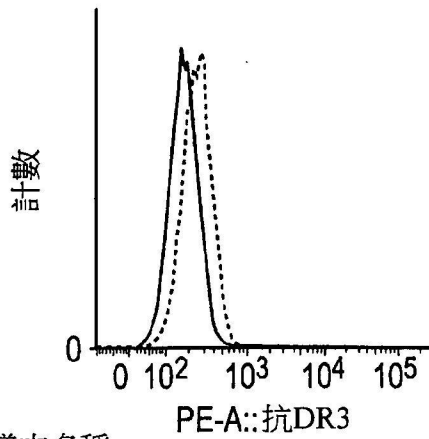


圖13



樣本名稱
 — TF1 GMCSF 飢餓_抗DR3 Bio.fcs
 TF1 GMCSF 飢餓_僅抗生蛋白鏈菌素.fcs

圖14A

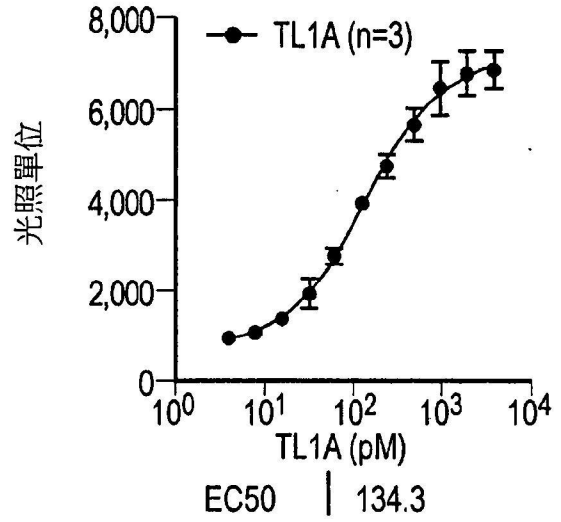


圖14B

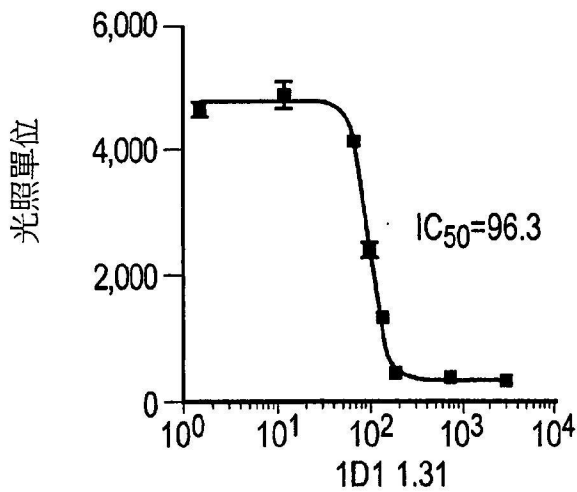
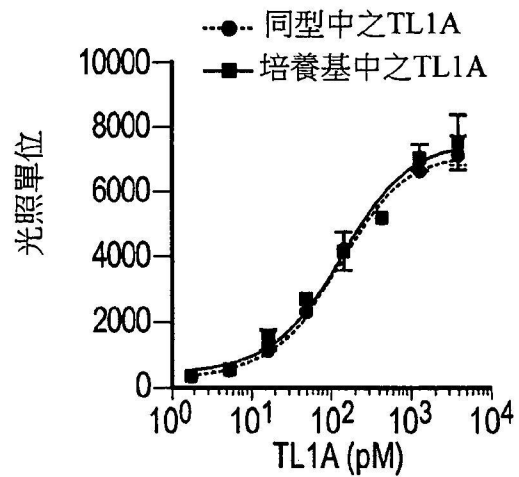


圖14C



	同型中之TL1A	培養基中之TL1A
EC50	124.2	137.1

圖14D

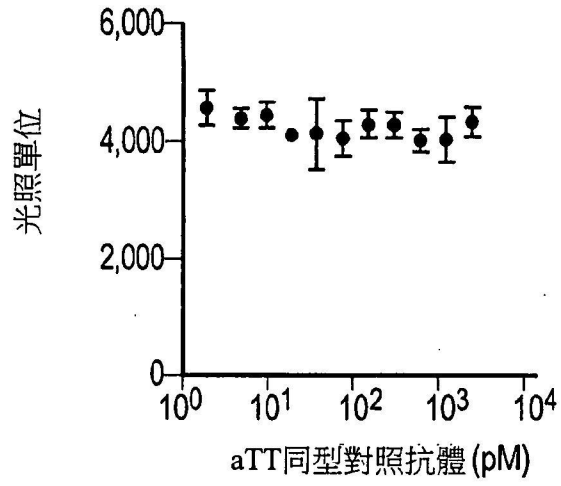


圖 14E

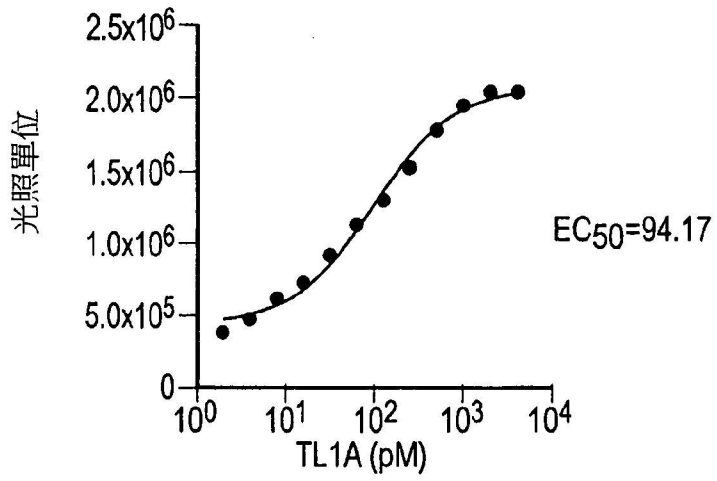


圖 15A

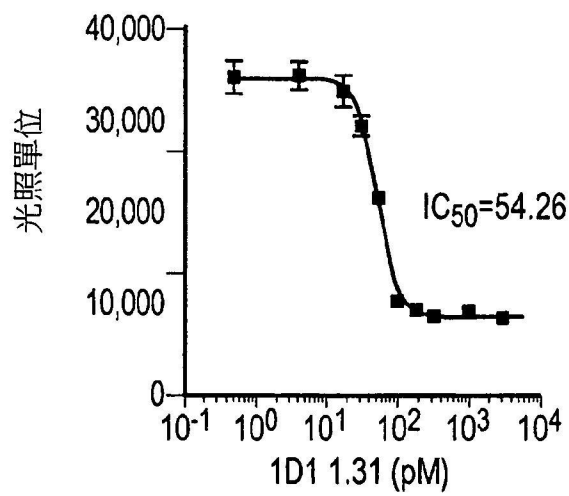


圖 15B

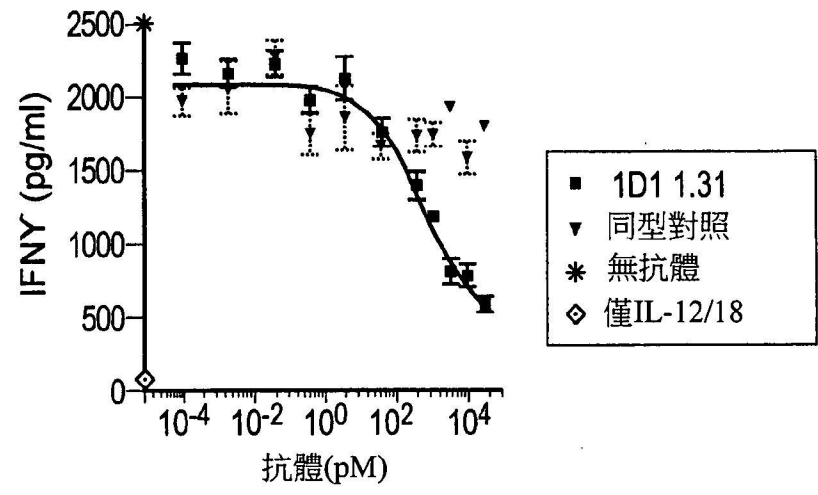


圖16A

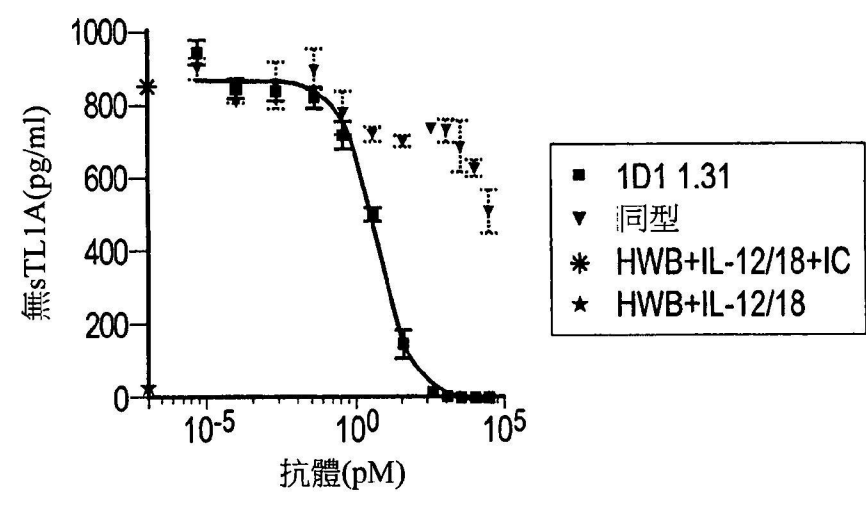


圖16B

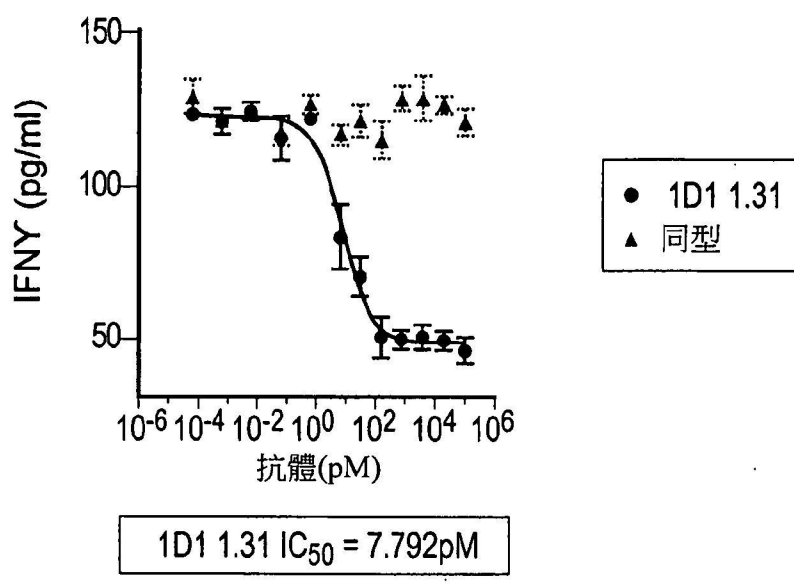


圖17A

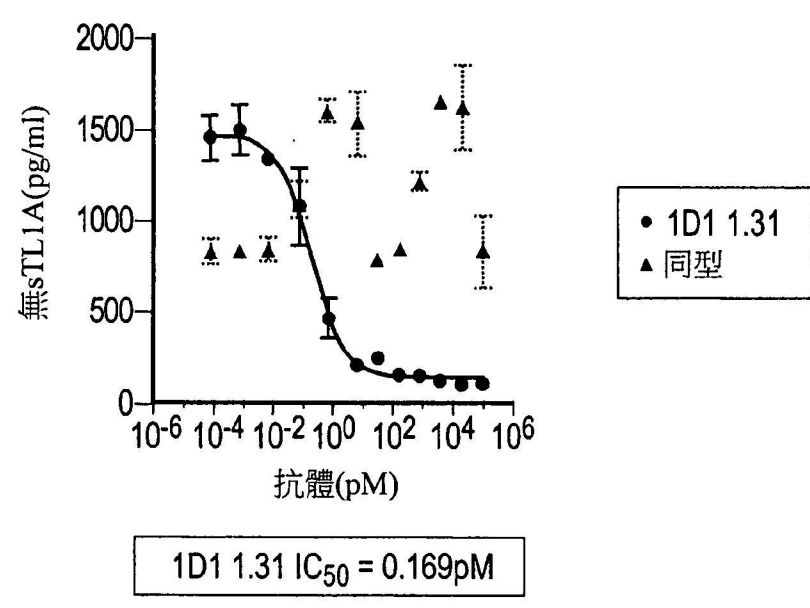


圖17B

	1D1	CDHR H1						CDR H2						
		H S25	H G26	H Y27	H S28	HT30	HY31	HW50	HS52	HY53	HN54	HN56	HT57	HN58
TL1A	總計	0	23.5	20.2	57.7	33.2	99	28.4	5.5	152.7	58.1	48.2	0.7	13.1
A K113	25				18.8	42.1								
A T115	12.7				28.6									
A Y118	118	15.5	48.8	50.4	36.8									
A P121	7						14.6							
A T122	43.7				28		59.2							
A Q123	16.9						43.5							
A M147	0.2									17.6w				
A F148	5.5									28.3				
A S149	39.1									71.6h				
A Q151	38.8													
B V31	11.8													
B V32	16.3													
B R33	93.4													
B E50	20.4													
B H51	12.2										12.7	26.6		
B E52	111							36.2	15.8		22.4h	33.1	6.4	34.8h
B L53	118							33.4			5.9			
B G54	51.3								9.5	21.9	4.5			
B L55	53.4					21.4	35.6			62.7w				
B A56	11.9									18.7	18.8h			
B F57	26.3									30.7	30.2			
B T58	20.1											33.2		
B E91	6													
B Y168	15.6													
B T169	33													
B K170	46													
B E171	49						22.4							

圖18A

續

續

	FW3		CDR H3							
	H T73	H R76	H Y97	H Y98	H G99	H S100	H G100A	H S100B	H Y100C	H R100D
TL1A	33	22.6	39.2	12.6	45.1	50.1	72.2	79.4	14.4	54
AK113										
AT115		50.5 h								
AY118										
AP121										
AT122										
AQ123										
AM147										
AF148										
AS149										
AQ151	71.9									
BV31							28.8			
BV32							24.9			
BR33							22.5 w	43.2		
BE50										50.5 S
BH51										
BE52										
BL53			44.7			16.4				55.8
BG54			42.6			19.6				
BL55										
BA56										
BF57										
BT58										
BE91								20.5		
BY168							14.7	33.6 h		
BT169					3.1	12.1	10.3	27.7	15	
BK170				25.9	40.2	11.8	10	2.1	15.8	
BE171					34.3	36.5	13.8			

續

圖18B

續

	L1			CDR L3	
	L S30	L S31	L Y32	L W94	L W96
TL1A	9.6	15.5	29.7	26.1	6.4
AK113					
AT115					
AY118					
AP121					
AT122					
AQ123					
AM147					
AF148					
AS149					
AQ151					
BV31					
BV32			7.4		
BR33	23.2	34.7 h	56.8 w		
BE50					
BH51					
BE52				42.7 h	
BL53				21.2	27
BG54					
BL55					
BA56					
BF57					
BT58					
BE91					
BY168					
BT169					
BK170					
BE171					

圖18C

TL1A	1.31	CDHR H1					CDR H2					
		H G26	HY27	H D28	HT30	HY31	HW50	HS52	HY53	HN54	HN56	HH58
	總計	32.8	18	76.3	34.1	88.1	25.2	9.6	151.1	50.5	35.1	11.1
AK113	17.7			29.3 S	18							
AS117	41.9	24.5	7.7									
AY118	48.9	15.2	37.3	54.2								
AP119	14.2	28.8										
AT122	43.9			37.4 h		50.2						
AQ123	16.5					42.2			7.8			
AM147	0								32.7			
AF148	6.1								71.8 h			
AS149	35.4											
AQ151	49.3			6.6	41.6							
BV31	13.1											
BV32	11.7											
BR33	31.6											
BE50	19.6											
BH51	6.4									14.1		
BE52	110.9						33.3	16.2		25.8 h	56.3	33.3 S
BL53	113.8						33.1					
BG54	51.3							12	23.2	4.1		
BL55	56.3				21.8	38.9			57.8			
BA56	10.7								20.2	17.3 h		
BF57	26.4								30.2	31		
BY168	25.6											
BT169	43.6											
BK170	15.2											
BE171	51.2					26.4						
BD172	0											

續

圖19A

續

TL1A	FW3		CDR H3						
	H T73	H R76	H Y97	H G99	H S100	H G100A	H S100B	H Y100C	H R100D
	24.7	24	36	38.5	48.2	68	46.9	8.4	41.7
AK113									
AS117		44.5							
AY118									
AP119									
AT122									
AQ123									
AM147									
AF148									
AS149									
AQ151	47.2								
BV31						32			
BV32						27.6			
BR33						13.2			
BE50									42.0 S
BH51									
BE52									
BL53			43		16				46.3
BG54			40.9		19.8				
BL55									
BA56									
BF57									
BY168					1.7	15.9	43.2 h		
BT169				5	14.5 h	10.6	28.8 h	21.7	
BK170				25.6	7.1	8.2	2.8		
BE171				30.9 h	36.9	14.3			
BD172				5.9					

續

圖19B

續

	L1	CDR L3	
	L Y32	L W94	L W96
TL1A	20.9	26.3	8.1
AK113			
AS117			
AY118			
AP119			
AT122			
AQ123			
AM147			
AF148			
AS149			
AQ151			
BV31			
BV32			
BR33	45.5		
BE50			
BH51			
BE52		40.2 h	
BL53		22.5	30.2
BG54			
BL55			
BA56			
BF57			
BY168			
BT169			
BK170			
BE171			
BD172			

圖19C

與TNFS6之反應性

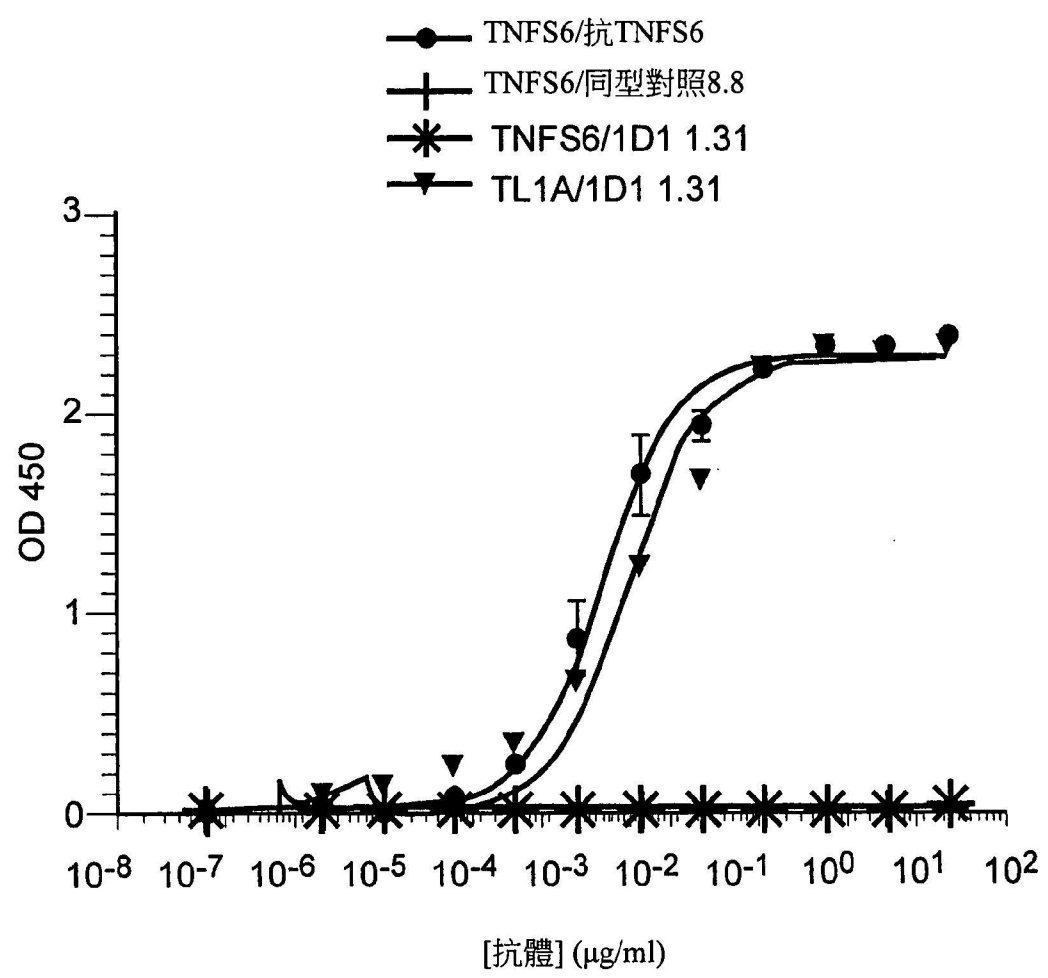


圖20

TL1A生物素與a-TL1A結合之抑制

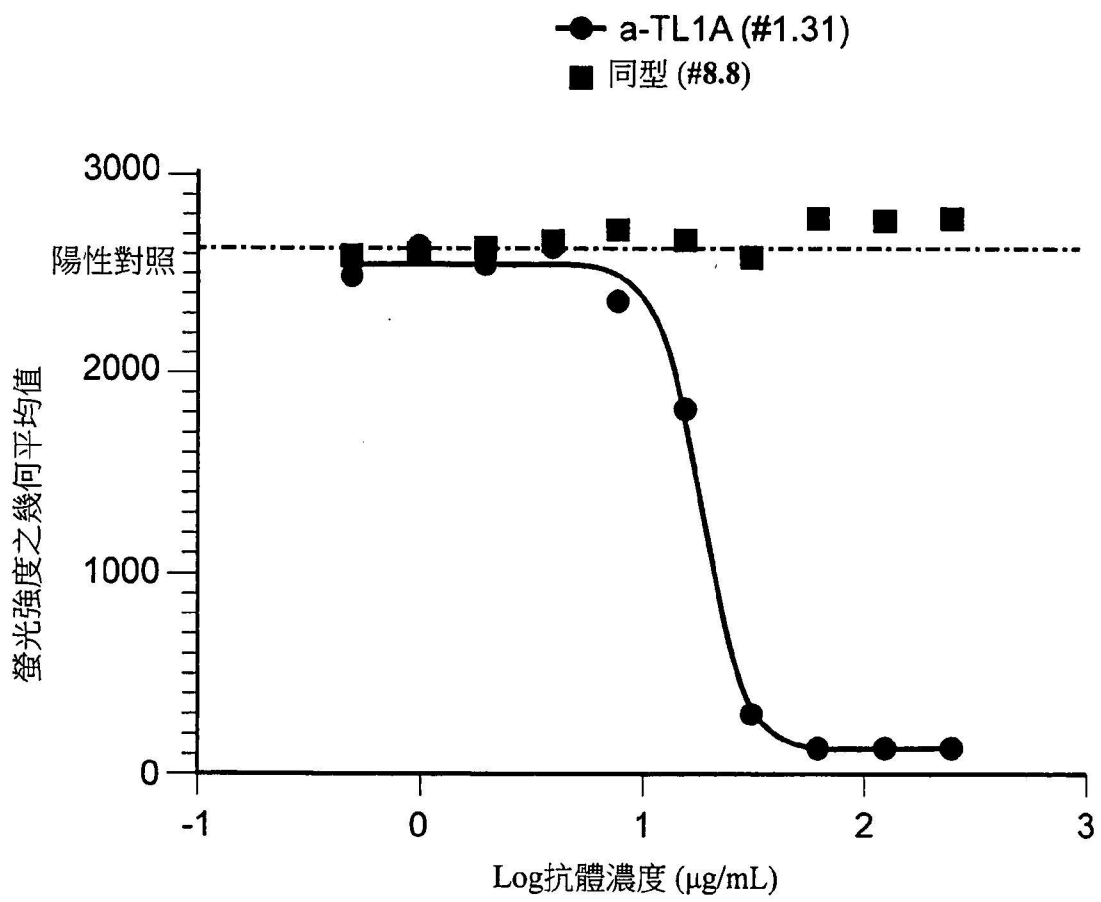


圖21

圖22A

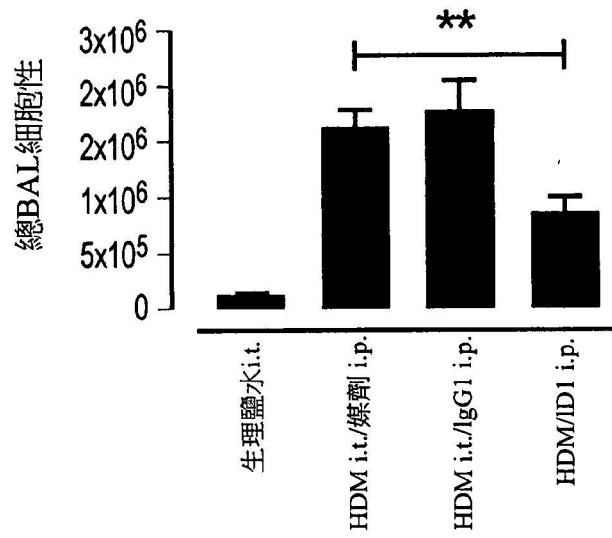


圖22B

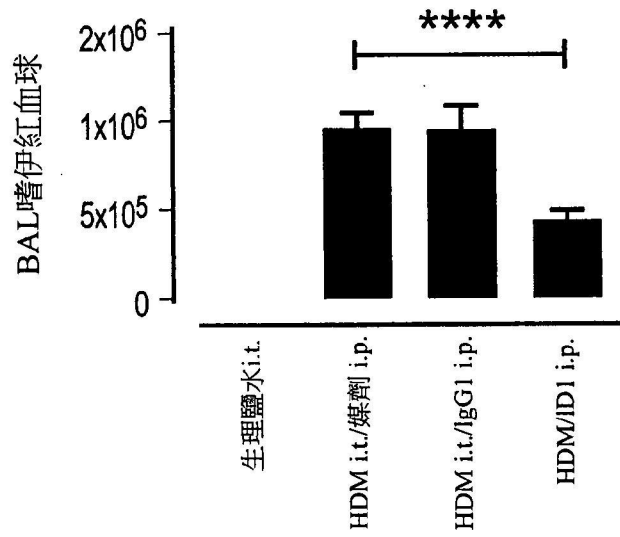


圖22C

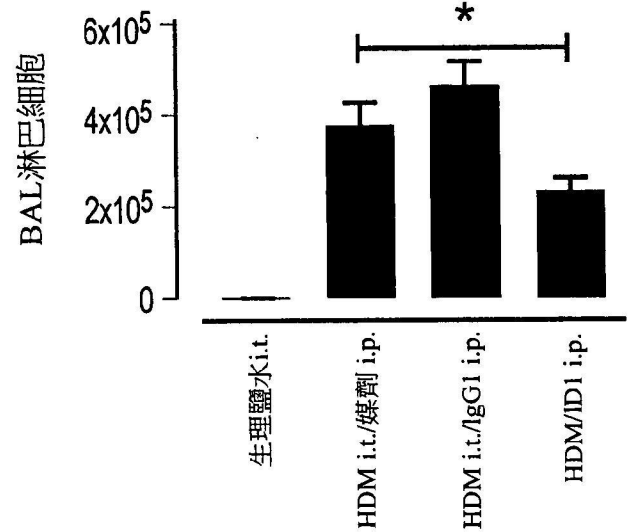


圖22D

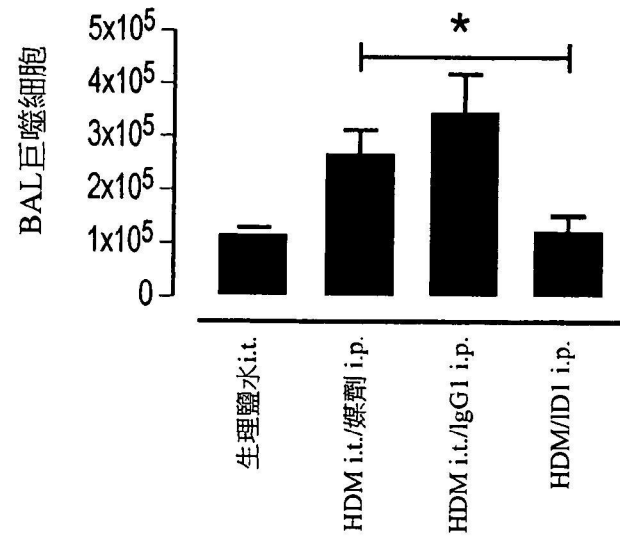
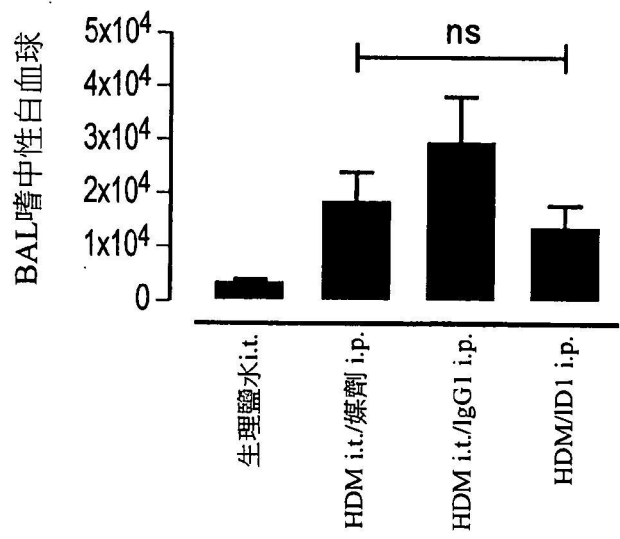


圖22E



7D4		H T28	H T30	H S31	H Y32	H W47	H W50	H S52	H T52A	H Y53	H N54	H N56
	總計	19.4	25.3	55.6	21.1	6.7	22.1	3	0.9	143	46.8	12.5
AR103	108.4											
AQ104	35.6			8.2								
AT105	51.3			38.2	50							
AP106	63.5	8	21.7	42.0 h						34.3		
AT107	18.7	24.4		13.4						7.1		
AQ108	25	11.7								38.5		
AH109	93		43.1						12.9	79.6		
AF110	6.5									16.3		
Q113	13.1									28.5		
AF114	0.2									8		
AP115	24.2									52.7		
AR156	100.9											
AG157	6.3											
AM158	144.5					25	39.5					
AT159	47.6											
AS206	26.6											
AN207	58.9											
AS231	10.5										22.6	
AD232	42.5							5			47.2 h	28.6
AI233	22.9											
AS234	91.2						27.6	13.9			13.3	
AL235	8.6											
AV236	8.7											
AD237	3.9											
AY238	71											
AT239	4.4											

圖23A

續

續

7D4	H N58	H Q61	H Q64	H T73	H H96	H S97	H S98	H S99	H W100	H F100A	H D100B
	53.8	16.8	5.1	13.3	15.2	38.7	67.4	28.5	90.7	106.9	18.1
AR103						41.9	30				28.2 S
AQ104							28.8	31.8 h			
AT105							11.4	4.4			
AP106								17.3			
AT107											
AQ108											
AH109				27.6							
AF110											
Q113											
AF114											
AP115											
AR156									35.0 h	52	
AG157									29.1		
AM158	52.6								66.2		
AT159	51.7	14	10								
AS206		22.2									
AN207									13.6		
AS231											
AD232											
AI233							39.4	13.1			
AS234							27	26.3	23.5	10.8	
AL235								3.7	21	15.3	
AV236								11		19.4	
AD237										27.1	
AY238						9.5		19.3		37.1 h	23.6
AT239										15.9	

圖23B

續

續

7D4	LY49	LD50	LF91	LN92	LS93	LY94
	3.8	24.7	6.4	28.5	13	71.9
AR103	22.1 S	40.2 S	9.7			
AQ104						
AT105						
AP106						
AT107						
AQ108						
AH109						
AF110						
Q113						
AF114						
AP115						
AR156			13.3	64.8 h	7.6	
AG157						
AM158						51.3
AT159						21.5
AS206						33.5
AN207					37.4	46.7 h
AS231						
AD232						
AI233						
AS234						
AL235						
AV236						
AD237						
AY238			10.7	16		
AT239						

圖23C

26B11		H A33	H L50	H P52	H F52A	H D53	H S55	H Y58	H R96	H N97	H Y99	H S100A
	總計	2.4	6.7	4.3	9.6	30.4	26.6	29.4	25.6	14.2	6	32.9
D T105	23.2										16.2	
D P106	40.9					10.9						
D T107	31.6					22.9	35.1					
D Q108	172.9	13.9		26.3	45.2 h	29.1 h	18.6			16.5 w		
D H109	61.3											
D F110	150.9		18.1					47				
D K111	126.4									5.4		
D N112	54											
D Q113	15.8							24.7				
D G169	6.7											17.7
D R170	0											
D P171	77.3								30.7 h	17.8		41.4
D N172	66.5								12.7	13.9 h		
D K173	68.8								7.2			
D P174	20.8											
D D175	80											
D S176	13.3											
D S234	29.4											

圖24A

續

續

26B11	H G100B	H S100C	H F100D	H S100E	H F100F	H D100G	L S30	L N31	L W32	L Y49	L A50	L S53
	29	32.2	102.9	56.5	66	9	15.9	45	73.6	31.4	17.6	15.8
D T105			30.3									
D P106			68.6									
D T107			19.3									
D Q108			34.1 h	11.1	37.2							
D H109			33	46.6	38.0 h							
D F110				8.8	47.2							
D K111		0.5		33.1 h	29.0 w	20.3 S			50			
D N112												
D Q113												
D G169												
D R170		6.5										
D P171	11.6	16.6				4.7				9		
D N172		24.6 h		12.5 h		16.4 w			26.9	6.2	12	
D K173								16.7 h	14.1	46.5 h	24.1	33
D P174								17.9	35.2			
D D175								48.4			1.3	
D S176							29	4.2				
D S234	44.5	16.7										

圖24B

續

續

26B11	L G66	L S67	L Y91	L N92	L S93	L Y94	L Y96	H D95
	13.4	16.3	11.2	43	28.3	35.6	11.4	0
DT105								
DP106								
DT107								
DQ108								13.3 w
DH109				1.4				
DF110				8.7	10.3	20.7	51.8	29.5
DK111				40.1 w	28.3			2.3
DN112					41.6 h		41	27.1 w
DQ113								5.6
DG169								
DR170								
DP171				2.3				
DN172				9.8 w				
DK173								
DP174								
DD175	41.0 w	41.2						
DS176								
DS234								

圖24C