202413437

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202413437 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112129428 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/46 (2006.01)* *C07K16/40 (2006.01)*
C07K16/28 (2006.01) *C07K16/30 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *C12N15/13 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01) *C12N15/64 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/08/05 中國大陸 2022109373401
2023/05/16 中國大陸 2023105496816

(71)申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
中國大陸
大陸商上海恆瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：葉鑫 YE, XIN (CN) ；陳雨瀟 CHEN, YUXIAO (CN) ；阿不拉　阿米娜 ABULA, AMINA (CN) ；應華 YING, HUA (CN) ；陶維康 TAO, WEIKANG (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：28 項　圖式數：6　　共 579 頁

(54)名稱

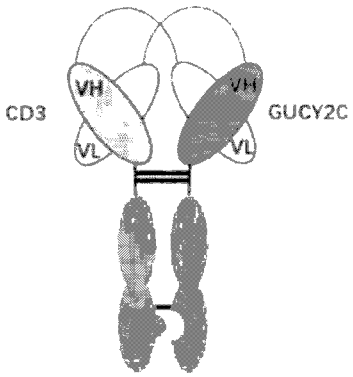
特異性結合ＧＵＣＹ２Ｃ和ＣＤ３的抗原結合分子及其醫藥用途

(57)摘要

本揭露關於特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合分子及其醫藥用途。該抗原結合分子可用於治療腫瘤。

The present disclosure relates to antigen binding molecules specifically binding to GUCY2C and CD3 and their medical uses. The antigen binding molecules are useful in the treatment of tumors.

指定代表圖：



【圖1A】

202413437

【發明摘要】

【中文發明名稱】 特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合分子及其醫藥用途

【英文發明名稱】 ANTIGEN BINDING MOLECULES SPECIFICALLY BINDING TO GUCY2C AND CD3 AND THEIR MEDICAL USES

【中文】

本揭露關於特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合分子及其醫藥用途。該抗原結合分子可用於治療腫瘤。

【英文】

The present disclosure relates to antigen binding molecules specifically binding to GUCY2C and CD3 and their medical uses. The antigen binding molecules are useful in the treatment of tumors.

【指定代表圖】 圖 1A

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】 無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合分子及其醫藥用途

【英文發明名稱】 ANTIGEN BINDING MOLECULES SPECIFICALLY BINDING TO GUCY2C AND CD3 AND THEIR MEDICAL USES

【技術領域】

【0001】 本揭露屬於生物技術領域，更具體地，本揭露關於特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合分子及其醫藥用途。

【先前技術】

【0002】 這裡的陳述僅提供與本揭露有關的背景信息，而不必然地構成現有技術。

【0003】 GUCY2C(Guanylyl Cyclase C)屬跨膜的鳥苷酸環化酶家族，由胞外域、單次跨膜域和胞內催化域組成，以同源二聚體或者三聚體的方式錨定在細胞膜上。其主要功能是催化 GTP 形成 cGMP，以保持腸穩態等正常生理功能(Michaela Kuhn, Physiological Reviews: (2016), 96(2):751-804)。正常組織中，GUCY2C 只在腸上皮細胞中表達，在其他組織中不表達或極低表達。同時，GUCY2C 在胃腸道惡性腫瘤中表達，包括 90%以上的各期結直腸癌和 50%以上的胃或胃食管交界癌(Ruth Birbe MD., Human Pathology, (2005), 36(2):170-179; Hadi Danaee, PLoS One, (2017), 12(12): e0189953)。此外，由於細胞水平的表達極

性和血管的富集程度在正常的腸組織與腸癌中有明顯差異性，腸癌中的GUCY2C 與血管接觸的概率高於正常組織(Divya Mathur, Clinical Cancer Research, (2020),26(9):2188-2202)，因此，GUCY2C是胃腸癌尤其是腸癌較為特異且極具潛力的靶點。

【0004】 靶向CD3和TAA的雙特異性抗體是一種新型的免疫療法，可以同時結合T細胞和腫瘤細胞，模擬MHC和TCR的相互作用，使T細胞形成裂解性synapse後，釋放穿孔素和顆粒酶特異性殺傷腫瘤細胞。活化後的T細胞可以釋放細胞因子，啟動其他免疫細胞並擴大針對腫瘤的免疫反應，最終導致T細胞的增殖和殺傷腫瘤細胞的級聯反應。

【發明內容】

【0005】 本揭露提供了一種特異性結合GUCY2C和CD3的抗原結合分子和特異性結合GUCY2C的抗體。

【0006】 在一個方面，本揭露提供了一種特異性結合GUCY2C和CD3的抗原結合分子，其包含至少一個特異性結合GUCY2C的抗原結合模塊和至少一個特異性結合CD3的抗原結合模塊，該特異性結合GUCY2C的抗原結合模塊包含重鏈可變區GUCY2C-VH和輕鏈可變區GUCY2C-VL，該特異性結合CD3的抗原結合模塊包含重鏈可變區CD3-VH和輕鏈可變區CD3-VL。

【0007】 在一些實施方式中，如前所述的抗原結合分子，其中

(i)該GUCY2C-VH中的GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2和GUCY2C-HCDR3分別包含SEQ ID NO：25中的GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2和GUCY2C-HCDR3的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、

GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：54、26、50、51、52 或 53 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

(ii) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：37 或 15 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16、34、35 或 36 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

(iii) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：42 或 17 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：41 或 18 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-1) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：273 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：274 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-2) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：275 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-

LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3分別包含SEQ ID NO：276中的GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3的胺基酸序列；或

iv-3) 該GUCY2C-VH中的GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2和GUCY2C-HCDR3分別包含SEQ ID NO：277中的GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2和GUCY2C-HCDR3的胺基酸序列，和該GUCY2C-VL中的GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3分別包含SEQ ID NO：278中的GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3的胺基酸序列；或

iv-4) 該GUCY2C-VH中的GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2和GUCY2C-HCDR3分別包含SEQ ID NO：279中的GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2和GUCY2C-HCDR3的胺基酸序列，和該GUCY2C-VL中的GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3分別包含SEQ ID NO：280中的GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3的胺基酸序列；或

iv-5) 該GUCY2C-VH中的GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2和GUCY2C-HCDR3分別包含SEQ ID NO：330中的GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2和GUCY2C-HCDR3的胺基酸序列，和該GUCY2C-VL中的GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3分別包含SEQ ID NO：331中的GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3的胺基酸序列；或

iv-6) 該GUCY2C-VH中的GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2和GUCY2C-HCDR3分別包含SEQ ID NO：332中的GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2和GUCY2C-HCDR3的胺基酸序列，和該GUCY2C-VL中的GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3分別包含SEQ ID NO：333中的GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3的胺基酸序列；或

iv-7) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：334 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：335 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-8) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：336 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：337 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-9) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：338 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：339 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-10) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：340 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：341 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-11) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：342 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-

HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：343 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-12) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：344 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：345 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-13) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：346 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：347 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-14) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：348 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：349 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-15) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：350 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-

LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：351 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-16) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：352 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：353 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列。

【0008】 在一些實施方式中，如前所述的抗原結合分子，其中

(i) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：25 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：54 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列，或

(ii) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：37 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iii) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：42 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、

GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3分別包含SEQ ID NO：41中的GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3的胺基酸序列。

【0009】 在一些實施方案中，該GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2、GUCY2C-HCDR3、GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2和GUCY2C-LCDR3根據Kabat、IMGT、Chothia、AbM或Contact編號規則定義。

【0010】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該GUCY2C-VH具有：包含SEQ ID NO：19的胺基酸序列的GUCY2C-HCDR1，包含SEQ ID NO：20的胺基酸序列的GUCY2C-HCDR2和包含SEQ ID NO：21的胺基酸序列的GUCY2C-HCDR3；和該GUCY2C-VL具有：包含SEQ ID NO：47、22、43、44、45或46的胺基酸序列的GUCY2C-LCDR1，包含SEQ ID NO：23的胺基酸序列的GUCY2C-LCDR2，和包含SEQ ID NO：24的胺基酸序列的GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該GUCY2C-VH具有：包含SEQ ID NO：4的胺基酸序列的GUCY2C-HCDR1，包含SEQ ID NO：5的胺基酸序列的GUCY2C-HCDR2，和包含SEQ ID NO：27或6的胺基酸序列的GUCY2C-HCDR3；和該GUCY2C-VL具有：包含SEQ ID NO：7的胺基酸序列的GUCY2C-LCDR1，包含SEQ ID NO：8、28、29或30的胺基酸序列的GUCY2C-LCDR2，和包含SEQ ID NO：9的胺基酸序列的GUCY2C-LCDR3；或

iii) 該GUCY2C-VH具有：包含SEQ ID NO：10的胺基酸序列的GUCY2C-HCDR1，包含SEQ ID NO：11的胺基酸序列的GUCY2C-HCDR2，和包含SEQ ID NO：40或12的胺基酸序列的GUCY2C-HCDR3；和該GUCY2C-VL具有：包含SEQ ID NO：13的胺基酸序列的GUCY2C-LCDR1，包含SEQ ID NO：39

或 8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-1) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：250 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：251 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：252 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：253 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：254 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：255 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-2) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：256 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：257 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：258 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：259 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：260 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-3) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：262 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：263 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：266 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-4) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：267 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：268 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ

ID NO：269 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：270 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：271 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：272 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-5) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：281 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：282 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：283 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：284 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：285 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-6) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：286 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：287 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：288 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：289 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：290 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-7) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：291 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：292 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：293 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：294 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：295 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：296 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-8) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：297 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：298 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：299 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-9) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：301 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：302 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：303 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：299 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：304 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-10) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：305 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：306 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-11) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：128 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：307 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：308 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：309 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID

NO：310 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：311 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-12) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：312 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：313 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：314 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：315 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-13) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：286 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：287 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：316 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：317 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-14) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：318 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：319 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：320 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：321 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：322 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：323 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-15) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：324 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：325 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，

和包含 SEQ ID NO：326 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：327 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-16) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：328 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：302 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：329 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【0011】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基

酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【0012】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：12 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【0013】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：43 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：44 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含

SEQ ID NO：45 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【0014】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2、GUCY2C-HCDR3、GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0015】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 GUCY2C-VH 和 GUCY2C-VL 是人源化的，均包含人抗體的 FR 區。

【0016】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

(i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ

ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、39L、43K、69L、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47、22、43、44、45 或 46 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 2V、3V、68R 和 74K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：27 或 6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、38K、66K 和 67A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：8、28、29 或 30 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 15P、16G、42S、43S、45K、46S、47W、49Y、58V、71Y 和 76S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：40 或 12 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、2F、28S、69L、71V、73Q 和 75S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：39 或 8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2

和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 42S、43S、46P、47W、58V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0017】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

(i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、39L、43K、69L、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 2V、3V、68R 和 74K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、38K、66K 和 67A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 15P、16G、42S、43S、45K、46S、47W、49Y、58V、71Y 和 76S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、2F、28S、69L、71V、73Q 和 75S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 42S、43S、46P、47W、58V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0018】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：73 或 88 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；並且該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：76 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0019】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：76 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0020】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：88 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：76 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0021】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56、25 或 57 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54、55、26、48、49、50、51、52 或 53 的胺基酸序列；或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37、15 或 38 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33、16、31、32、34、35 或 36 的胺基酸序列；或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 或 17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 或 18 的胺基酸序列；或

iv-1) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：273 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：274 的胺基酸序列；或

iv-2) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：275 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：276 的胺基酸序列；或

iv-3) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：277 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：278 的胺基酸序列；或

iv-4) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：279 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：280 的胺基酸序列；或

iv-5) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：330 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：331 的胺基酸序列；或

iv-6) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：332 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：的胺基酸序列；333 或

iv-7) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：334 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：335 的胺基酸序列；或

iv-8) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：336 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：337 的胺基酸序列；或

iv-9) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：338 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：339 的胺基酸序列；或

iv-10) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：340 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：341 的胺基酸序列；或

iv-11) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：342 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：343 的胺基酸序列；或

iv-12) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：344 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：345 的胺基酸序列；或

iv-13) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：346 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：347 的胺基酸序列；或

iv-14) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：348 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：349 的胺基酸序列；或

iv-15) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：350 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：351 的胺基酸序列；或

iv-16) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：352 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：353 的胺基酸序列。

【0022】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54、55、48、49、50、51 或 52 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列，或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33、32、34 或 36 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列，或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列。

【0023】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列；或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列；或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列。

【0024】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：54 所示。

【0025】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：55 所示。

【0026】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：37 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：33 所示。

【0027】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：42 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：41 所示。

【0028】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 或 89 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列。

【0029】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：77 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示。

【0030】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：89 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示。

【0031】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊或該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0032】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0033】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0034】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈包含選自由 SEQ ID NO：182 至 SEQ ID NO：200 組成的組的胺基酸序列，該 Obscurin 鏈包含選自由 SEQ ID NO：201 至 SEQ ID NO：241 組成的組的胺基酸序列。

【0035】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈包含 SEQ ID NO：198 的胺基酸序列。

【0036】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Obscurin 鏈包含 SEQ ID NO：236 的胺基酸序列。

【0037】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區。

【0038】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 IgG Fc 區。

【0039】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 IgG1 Fc 區。

【0040】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含一個或多個能夠減少 Fc 區與 Fcγ 受體結合的胺基酸取代。

【0041】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區是人 IgG1 Fc 區，並且在 234 和 235 位置的胺基酸為 A，編號依據為 EU 索引。

【0042】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 和 Fc2 各自獨立地具有一個或多個減少 Fc 區同源二聚化的胺基酸取代。

【0043】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結構。

【0044】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結

構，該 Fc1 在 366 位置的胺基酸為 W；並且該 Fc2 在 366 位置的胺基酸為 S、在 368 位置的胺基酸為 A、和在 407 位置的胺基酸為 V，編號依據為 EU 索引。

【0045】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，其中，該 Fc1 包含 SEQ ID NO：79 或 85 的胺基酸序列；和該 Fc2 包含 SEQ ID NO：80 或 86 的胺基酸序列。

【0046】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結構，其中，該 Fc1 在 354 位置的胺基酸為 C 和在 366 位置的胺基酸為 W；並且該 Fc2 在 349 位置的胺基酸為 C、在 366 位置的胺基酸為 S、在 368 位置的胺基酸為 A、和在 407 位置的胺基酸為 V，編號依據為 EU 索引。

【0047】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，其中，該 Fc1 包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列；和該 Fc2 包含 SEQ ID NO：86 的胺基酸序列。

【0048】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互 締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結構，其中，該 Fc1 在 237 位置的胺基酸為 A、349 位置的胺基酸為 C 和在 366 位置的胺基酸為 W；並且該 Fc2 在 237 位置的胺基酸為 A、354 位置的胺基酸為

C、在 366 位置的胺基酸為 S、在 368 位置的胺基酸為 A、和在 407 位置的胺基酸為 V，編號依據為 EU 索引。

【0049】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，其中，該 Fc1 包含 SEQ ID NO：79 的胺基酸序列；和該 Fc2 包含 SEQ ID NO：80 的胺基酸序列。

【0050】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊。

【0051】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合模塊均是 scFv。

【0052】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含

一條具有式(a)所示結構的第一鏈和一條具有式(b)所示結構的第二鏈，

(a) [GUCY2C-VL]-[連接子 1]-[CD3-VH]-[連接子 2]- [Fc1]，

(b) [CD3-VL]-[連接子 3]-[GUCY2C-VH]-[連接子 2]-[Fc2]，

其中該連接子 1、連接子 2 和連接子 3 是相同或不同的肽連接子；或連接子 1、連接子 2 和連接子 3 不存在；

式(a)和(b)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0053】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列。

【0054】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：54 所示；並且該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：77 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示。

【0055】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：55 所示；並且該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：77 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示。

【0056】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：15 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：16 所示；並且該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：77 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示。

【0057】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該連接子 1 和連接子 2 均為本領域已知的肽連接子，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。例如，肽連接子可以是具有 1-50 或 3-20 個胺基酸殘基的柔性肽。在一些實施方式中，該肽連接子各自獨立地具有 L_1-(GGGGS)n-L_2 的結構，其中，L_1 是鍵、A、G(SEQ ID NO：82)、GS、GGG(SEQ ID NO：96)、GGS(SEQ ID NO：245)、GGGS(SEQ ID NO：246)或 GGGG(SEQ ID NO：247)，n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，L2 是鍵、G(SEQ ID NO：82)、GG、GGG(SEQ ID NO：96)或 GGGG(SEQ ID NO：247)，並且該肽連接子不是鍵。在一些實施方案中，該連接子 1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：81 所示，連接子 2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：82 所示，連接子 3 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：83 所示。

【0058】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Fc1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：79 所示，Fc2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：80 所示。

【0059】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

i) 一條包含 SEQ ID NO：99 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：101 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列的第二鏈；或

ii) 一條包含 SEQ ID NO：102 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：103 的胺基酸序列的第二鏈；或

iii) 一條包含 SEQ ID NO：104 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：105 的胺基酸序列的第二鏈。

【0060】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：99 所示的第一鏈和一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：100 所示的第二鏈。

【0061】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：101 所示的第一鏈和一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：100 所示的第二鏈。

【0062】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：102 所示的第一鏈和一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：103 所示的第二鏈。

【0063】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊，該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是 Fab；該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0064】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一條具有式(c)所示結構的第一鏈、一條具有式(d)所示結構的第二鏈、一條具有式(e)所示結構的第三鏈和一條具有式(f)所示結構的第四鏈，

(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

(e) [GUCY2C-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[Fc2]，

(f) [GUCY2C-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]，

其中該連接子 4 是肽連接子；或連接子 4 不存在；

式(c)、(d)、(e)和(f)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0065】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：89 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列；或

ii) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

iii) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列。

【0066】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：77 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示；並且該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：37 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：33 所示。

【0067】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：89 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示；並且該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：37 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：33 所示。

【0068】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：77 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示；並且該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：42 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：41 所示。

【0069】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈和 Obscurin 鏈為本揭露中表 3-1 和表 3-2 中任意可以形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈包含如 SEQ ID NO：198 的胺基酸序列。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Obscurin 鏈包含如 SEQ ID NO：236 的胺基酸序列。

【0070】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該連接子 4 均為本領域已知的肽連接子，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。例如，肽連接子可以是包含 1-50 或 3-20 個胺基酸殘基的柔性肽。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 3-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該肽連接子各自獨立地具有(GGGGS)n 的結構，其中 n 是 1、2 或 3。在一些實施方案中，該連接子 4 的序列為 GGGGS(SEQ ID NO：90。

【0071】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CH1 為 IgG 的 CH1 序列。在一些實施方案中，該 CH1 為 IgG1 的 CH1。在一些實施方案中，該 CH1 包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列。

【0072】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為抗體的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為 kappa 或 lamada 的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，其中該 CL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列。

【0073】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Fc1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：85 所示，Fc2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：86 所示。

【0074】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

i) 一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：113 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：242 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：113 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：108 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：111 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：112 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：114 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：115 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：116 的胺基酸序列的第四鏈；或

ii) 一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：106 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：107 的胺基酸序列的第四鏈；或

iii) 一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：120 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：117 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：118 的胺基酸序列的第四鏈。

【0075】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：91 所示的第一鏈、一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：92 所示的第二鏈、一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：110 所示的第三鏈和一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：113 所示的第四鏈。

【0076】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：242 所示的第一鏈、一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：92 所示的第二鏈、一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：110 所示的第三鏈和一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：113 所示的第四鏈。

【0077】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：91 所示的第一鏈、一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：92 所示的第二鏈、一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：119 所示的第三鏈和一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：120 所示的第四鏈。

【0078】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是 Fab。

【0079】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一條具有式(g)所示結構的第一鏈、一條具有式(f)所示結構的第二鏈、一條具有式(h)所示結構的第三鏈和一條具有式(d)所示結構的第四鏈，

(g) [GUCY2C-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[Fc1]，

(f) [GUCY2C-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]，

(h) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc2]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

其中該連接子 4 是肽連接子；或連接子 4 不存在；

式(g)、(f)、(h)和(d)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0080】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

ii) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列；或

iii) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列。

【0081】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：77 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示；並且該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：54 所示。

【0082】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈和 Obscurin 鏈為本揭露中表 3-1 和表 3-2 中任意可以形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈包含如 SEQ ID NO：198 的胺基酸序列。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Obscurin 鏈包含如 SEQ ID NO：236 的胺基酸序列。

【0083】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該連接子 4 均為本領域已知的肽連接子，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。例如，肽連接子可以是包含 1-50 或 3-20 個胺基酸殘基的柔性肽。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 3-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該肽連接子各自獨立地具有(GGGGS)n 的結構，其中 n 是 1、2 或 3。在一些實施方案中，該連接子 4 的序列為 GGGGS(SEQ ID NO：90。

【0084】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CH1 為 IgG 的 CH1 序列。在一些實施方案中，該 CH1 為 IgG1 的 CH1。在一些實施方案中，該 CH1 包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列。

【0085】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為抗體的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為 kappa 或 lamada 的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，其中該 CL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列。

【0086】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Fc1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：85 所示，Fc2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：86 所示。

【0087】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

i) 一條包含 SEQ ID NO：121 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：107 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

ii) 一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：111 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：112 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：113 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：114 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：115 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：116 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

iii) 一條包含 SEQ ID NO：123 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：120 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈。

【0088】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：121 所示的第一鏈、一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：107 所示的第二鏈、一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：93 所示的第三鏈和一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：92 所示的第四鏈。

【0089】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含兩個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和兩個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合模塊均是 scFv。

【0090】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含兩條具有式(i)所示結構的第一鏈和兩條具有式(j)所示結構的第二鏈，

(i) [GUCY2C-VH]-[CH1]-[CD3-VH]-[連接子 5]-[CD3-VL]-[連接子 6]-[Fc 區的一個亞基]，

(j) [GUCY2C-VL]-[CL]，

其中該連接子 5 和連接子 6 是肽連接子；或連接子 5 和連接子 6 不存在；

式(i)和(j)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0091】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列。

【0092】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：77 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示；並且該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：54 所示。

【0093】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該連接子 5 和連接子 6 均為本領域已知的肽連接子，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。例如，肽連接子可以是包含 1-50 或 3-20 個胺基酸殘基的柔性肽。在一些實施方式中，該肽連接子各自獨立地具有 L_1-(GGGGS)n-L_2 的結構，其中，L_1 是鍵、A、G、GS、GGG(SEQ ID NO：96)、GGS(SEQ ID NO：245)、GGGS(SEQ ID NO：246)或 GGGG(SEQ ID NO：247)，n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，L2 是鍵、G、GG、GGG(SEQ ID NO：96)或 GGGG(SEQ ID NO：247)，並且該肽連接子不是鍵。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 3-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該肽連接子各自獨立地具有(GGGGS)n 的結構，其中 n 是 1、2 或 3。在一些實施方案中，連接子 5 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：95 所示，連接子 6 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：96 所示。

【0094】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CH1 為 IgG 的 CH1 序列。在一些實施方案中，該 CH1 為 IgG1 的 CH1。在一些實施方案中，該 CH1 包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列。

【0095】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為抗體的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為 kappa 或 lamada 的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，其中該 CL 包含 SEQ ID NO：59 的胺基酸序列。

【0096】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Fc 區的一個亞基的胺基酸序列如 SEQ ID NO：94 所示。

【0097】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

兩條包含 SEQ ID NO：124 的胺基酸序列的第一鏈和兩條包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列的第二鏈；或

兩條包含 SEQ ID NO：124 的胺基酸序列的第一鏈和兩條包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列的第二鏈。

【0098】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：兩條胺基酸序列如 SEQ ID NO：124 所示的第一鏈和兩條胺基酸序列如 SEQ ID NO：65 所示的第二鏈。

【0099】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含兩個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和兩個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊是 Fab；該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0100】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含兩條具有式(k)所示結構的第一鏈、兩條具有式(j)所示結構的第二鏈和兩條具有式(l)所示結構的第三鏈，

(k) [GUCY2C-VH]-[CH1]-[連接子 7]-[CD3-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[Fc 區的一個亞基]，

(j) [GUCY2C-VL]-[CL]，

(l) [CD3-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]，

其中該連接子 4 和連接子 7 是肽連接子；或連接子 4 和連接子 7 不存在；

式(k)、(j)和(l)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0101】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列。

【0102】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：77 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示；並且該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：54 所示。

【0103】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該連接子 4 和連接子 7 均為本領域已知的肽連接子，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 3-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該肽連接子各自獨立地具有(GGGGS)n 的結構，其中 n 是 1、2 或 3。在一些實施方案中，連接子 4 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：90 所示，連接子 7 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：97 所示。

【0104】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈和 Obscurin 鏈為本揭露中表 3-1 和表 3-2 中任意可以形成二聚體的 Titin

鏈和 Obscurin 鏈。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈包含如 SEQ ID NO：198 的胺基酸序列。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Obscurin 鏈包含如 SEQ ID NO：236 的胺基酸序列。

【0105】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CH1 為 IgG 的 CH1 序列。在一些實施方案中，該 CH1 為 IgG1 的 CH1。在一些實施方案中，該 CH1 包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列。

【0106】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為抗體的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，如前任一項該抗原結合分子，其中該 CL 為 kappa 或 lamada 的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，其中該 CL 包含 SEQ ID NO：59 的胺基酸序列。

【0107】 在一些實施方案中，該 Fc 區的一個亞基的胺基酸序列如 SEQ ID NO：86 所示。

【0108】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

兩條包含 SEQ ID NO：125 的胺基酸序列的第一鏈，兩條包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列的第二鏈和兩條包含 SEQ ID NO：98 的胺基酸序列的第三鏈；或

兩條包含 SEQ ID NO：125 的胺基酸序列的第一鏈，兩條包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列的第二鏈和兩條包含 SEQ ID NO：98 的胺基酸序列的第三鏈。

【0109】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：兩條胺基酸序列如 SEQ ID NO：125 所示的第一鏈，兩條胺基

酸序列如 SEQ ID NO：65 所示的第二鏈和兩條胺基酸序列如 SEQ ID NO：98 所示的第三鏈。

【0110】 在另一方面，本揭露還提供一種抗 GUCY2C 抗體，其能夠特異性結合 GUCY2C，該抗體包含重鏈可變區 GUCY2C-VH 和輕鏈可變區 GUCY2C-VL，其中

(i) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：25 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：54、26、50、51、52 或 53 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

(ii) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：37 或 15 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16、34、35 或 36 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

(iii) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：42 或 17 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：41 或 18 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-1) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：273 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：274 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-2) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：275 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：276 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-3) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：277 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：278 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-4) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：279 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：280 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-5) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：330 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-

HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：331 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-6) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：332 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：333 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-7) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：334 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：335 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-8) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：336 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：337 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-9) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：338 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-

LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：339 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-10) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：340 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：341 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-11) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：342 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：343 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-12) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：344 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：345 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-13) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：346 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：347 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-14) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：348 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：349 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-15) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：350 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：351 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列；或

iv-16) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：352 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：353 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列。

【0111】 在一些實施方式中，如前所述的抗 GUCY2C 抗體，其中

(i) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：25 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：54 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列，或

(ii) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：37 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iii) 該 GUCY2C-VH 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：42 中的 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：41 中的 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 的胺基酸序列。

【0112】 在一些實施方案中，該 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2、GUCY2C-HCDR3、GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 根據 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 編號規則定義。

【0113】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中

i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47、22、43、44、45 或 46 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ

ID NO：27 或 6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8、28、29 或 30 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 或 12 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：39 或 8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-1) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：250 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：251 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：252 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：253 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：254 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：255 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-2) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：256 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：257 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：258 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：259 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：260 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-3) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：262 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：263 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：266 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-4) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：267 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：268 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：269 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：270 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：271 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：272 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-5) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：281 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：282 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：283 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：284 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：285 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-6) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：286 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：287 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：288 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：289 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的

胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：290 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-7) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：291 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：292 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：293 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：294 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：295 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：296 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-8) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：297 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：298 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：299 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-9) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：301 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：302 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：303 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：299 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：304 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-10) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：305 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：306 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，

和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-11) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：128 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：307 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：308 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：309 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：310 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：311 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-12) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：312 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：313 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：314 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：315 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-13) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：286 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：287 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：316 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：317 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-14) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：318 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：319 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：320 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：321 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：322 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：323 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-15) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：324 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：325 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：326 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：327 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-16) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：328 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：302 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：329 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【0114】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中

i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含

SEQ ID NO：47 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【0115】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中

i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：12 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【0116】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中

i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：43 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含

SEQ ID NO：44 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：45 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【0117】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，該 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2、GUCY2C-HCDR3、GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0118】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體是鼠源抗體、嵌合抗體或人源化抗體；較佳人源化抗體。

【0119】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體包含重鏈恆定區和輕鏈恆定區；較佳地，該重鏈恆定區為人 IgG1 恆定區，輕鏈恆定區選自人抗體 κ 和 λ 鏈恆定區；更佳地，該重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：58 的胺基酸序列，該輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO：59 的胺基酸序列。

【0120】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該 GUCY2C-VH 和 GUCY2C-VL 是人源化的，均包含人抗體的 FR 區。

【0121】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中

(i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、39L、43K、69L、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47、22、43、44、45 或 46 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 2V、3V、68R 和 74K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：27 或 6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、38K、66K 和 67A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：8、28、29 或 30 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 15P、16G、42S、43S、45K、46S、47W、49Y、58V、71Y 和 76S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：40 或 12 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、2F、28S、69L、71V、73Q 和 75S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：39 或 8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 42S、43S、46P、47W、58V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0122】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中

(i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含

選自 1E、39L、43K、69L、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 2V、3V、68R 和 74K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、38K、66K 和 67A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 15P、16G、42S、43S、45K、46S、47W、49Y、58V、71Y 和 76S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1、包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3，且該 GUCY2C-VH 的 FR 區包含選自 1E、2F、28S、69L、71V、73Q 和 75S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1、包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2 和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3，且該 GUCY2C-VL 的 FR 區包含選自 42S、43S、46P、47W、58V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0123】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56、25 或 57 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54、55、26、48、49、50、51、52 或 53 的胺基酸序列；或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37、15 或 38 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33、16、31、32、34、35 或 36 的胺基酸序列；或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 或 17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 或 18 的胺基酸序列；或

iv-1) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：273 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：274 的胺基酸序列；或

iv-2) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：275 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：276 的胺基酸序列；或

iv-3) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：277 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：278 的胺基酸序列；或

iv-4) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：279 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：280 的胺基酸序列；或

iv-5) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：330 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：331 的胺基酸序列；或

iv-6) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：332 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：的胺基酸序列；333 或

iv-7) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：334 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：335 的胺基酸序列；或

iv-8) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：336 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：337 的胺基酸序列；或

iv-9) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：338 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：339 的胺基酸序列；或

iv-10) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：340 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：341 的胺基酸序列；或

iv-11) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：342 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：343 的胺基酸序列；或

iv-12) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：344 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：345 的胺基酸序列；或

iv-13) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：346 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：347 的胺基酸序列；或

iv-14) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：348 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：349 的胺基酸序列；或

iv-15) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：350 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：351 的胺基酸序列；或

iv-16) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：352 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：353 的胺基酸序列。

【0124】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54、55、48、49、50、51 或 52 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列，或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33、32、34 或 36 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列，或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列。

【0125】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列；或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列；或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列。

【0126】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：54 所示。

【0127】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：55 所示。

【0128】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：37 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：33 所示。

【0129】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：42 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：41 所示。

【0130】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體包含重鏈和輕鏈，其中

該重鏈包含與 SEQ ID NO：64 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：65 或 66 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：60 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：61 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：62 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：63 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列。

【0131】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體包含重鏈和輕鏈，其中

該重鏈包含與 SEQ ID NO：64 的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：65 或 66 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：60 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：62 的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列。

【0132】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：64 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：65 所示。

【0133】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：64 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：66 所示。

【0134】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：60 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：61 所示。

【0135】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：62 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：63 所示。

【0136】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體是抗體片段，其中該抗體片段為 Fab、Fab'、F(ab')2、Fd、Fv、scFv、dsFv 或 dAb。

【0137】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體是雙特異性抗體。

【0138】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體是雙特異性抗體，該雙特異性抗體特異性結合 GUCY2C 和 CD3。

【0139】 在另一個方面，本揭露提供了一種醫藥組成物，其含有：治療有效量的前述任一項所述的抗原結合分子或前述任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，以及一種或更多種藥學上可接受的載體、稀釋劑、緩衝劑或賦形劑。

【0140】 在另一個方面，本揭露還提供分離的核酸，其編碼前述任一項所述的抗原結合分子或前述任一項所述的抗 GUCY2C 抗體。

【0141】 在另一個方面，本揭露還提供載體，其包含前述分離的核酸。

【0142】 在另一個方面，本揭露還提供一種宿主細胞，其包含前述分離的核酸。

【0143】 在另一個方面，本揭露還提供一種治療疾病的方法，該方法包括向受試者施用治療有效量的前述任一項所述的抗原結合分子或前述任一項所述的抗 GUCY2C 抗體或如前任一項所述的組成物。

【0144】 在另一個方面，本揭露還提供前述任一項所述的抗原結合分子或前述任一項所述的抗體或其組成物在製備治療疾病的藥物中的用途。

【0145】 在另一個方面，本揭露還提供用作藥物的前述任一項所述的抗原結合分子或前述任一項所述的抗 GUCY2C 抗體或如前任一項所述的組成物。在一些實施方式中，該藥物用於治療疾病。

【0146】 在一些實施方式中，如前任一項所述的疾病是增殖性疾病或腫瘤。在一些實施方式中，如前任一項所述的疾病是腫瘤，該腫瘤為胃腸癌(胃癌(胃腺癌)和腸癌(小腸癌、結直腸癌(結腸癌和直腸癌))、食道癌(即食管癌)、肛門癌、肝癌(肝細胞癌)、膽囊癌、膽管癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌(腎細胞癌)、尿道上皮癌、乳腺癌、膀胱癌、胸腺癌、黑色素瘤、膠質瘤(膠質母細胞瘤)、肉瘤(骨肉瘤)、卵巢癌、甲狀腺癌、宮頸鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、肺癌(非小細胞肺癌(肺鱗狀細胞癌、肺腺癌)和小細胞肺癌)、皮膚癌、頭頸癌(頭頸部鱗狀細胞癌)、腦癌、多形性膠質母細胞瘤、胃食管癌(胃食管腺癌)、肝臟轉移性腺癌、多發性骨髓瘤、淋巴瘤(霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或 B 細胞淋巴瘤)或白血病(如急性髓樣白血病(AML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL))。

【0147】 在一些實施方式中，如前所述的腫瘤的細胞或靠近該腫瘤的血管內皮細胞表達 GUCY2C。

【0148】 在一些實施方式中，如前所述的腫瘤是實體瘤。

【0149】 在一些實施方式中，如前所述的腫瘤是實體瘤，該實體瘤為胃腸癌(胃癌(胃腺癌)和腸癌(小腸癌和結直腸癌(結腸癌和直腸癌)))、食道癌(即食管癌)、肛門癌、肝癌(肝細胞癌)、膽囊癌、膽管癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌(腎細胞癌)、尿道上皮癌、乳腺癌、膀胱癌、胸腺癌、黑色素瘤、膠質瘤(膠質母細胞瘤)、肉瘤(骨肉瘤)、卵巢癌、甲狀腺癌、宮頸鱗狀細胞癌、子宮內膜腺癌、肺

癌(非小細胞肺癌(肺鱗狀細胞癌、肺腺癌)和小細胞肺癌)、皮膚癌、頭頸癌(頭頸部鱗狀細胞癌)、腦癌、多形性膠質母細胞瘤、胃食管癌(胃食管腺癌)或肝臟轉移性腺癌。

【0150】 在一些實施方式中，如前所述的腫瘤是胃腸癌；較佳為胃癌或腸癌；更佳為胃腺癌、小腸癌或結直腸癌。

【0151】 在一些實施方式中，如前所述的腫瘤是非實體瘤。

【0152】 在一些實施方式中，如前所述的腫瘤是非實體瘤，該非實體瘤為多發性骨髓瘤、淋巴瘤(霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤)或白血病(急性髓樣白血病(AML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL))。

【0153】 在一些實施方案中，前述的疾病為與 GUCY2C 相關的疾病；在一些實施方案中，前述的疾病為表達 GUCY2C 的疾病。

【0154】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其進一步包括使用第二治療劑。在一些實施方案中，該第二治療劑包括抗腫瘤藥劑、放射療法、抗體藥物綴合物、雙特異性抗體、與抗腫瘤藥劑綴合的雙特異性抗體、免疫檢查點抑制劑或其組合。

【0155】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，該第二治療劑與本揭露所任一項所述的抗原結合分子同時施用、序貫施用或分開施用。

【0156】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，該第二治療劑是特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體。

【0157】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，該第二治療劑是特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體，其包含至少一個特異性結合 CD28 的抗原結合模塊和至少一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊。

【0158】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，該第二治療劑是特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體，其包含至少一個特異性結合 CD28 的抗原結合模塊和至少一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊，該特異性結合 CD28 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 CD28-VH 和輕鏈可變區 CD28-VL，該特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 EGFR-VH 和輕鏈可變區 EGFR-VL。

【0159】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中

i) 該 CD28-VH 具有：包含 SEQ ID NO：146 的胺基酸序列的 CD28-HCDR1，包含 SEQ ID NO：147 的胺基酸序列的 CD28-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：148 的胺基酸序列的 CD28-HCDR3；並且該 CD28-VL 具有：包含 SEQ ID NO：149 的胺基酸序列的 CD28-LCDR1，包含 SEQ ID NO：150 的胺基酸序列的 CD28-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：151 的胺基酸序列的 CD28-LCDR3；或

ii) 該 CD28-VH 具有：包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的 CD28-HCDR1，包含 SEQ ID NO：161 的胺基酸序列的 CD28-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的 CD28-HCDR3；並且該 CD28-VL 具有：包含 SEQ ID NO：149 的胺基酸序列的 CD28-LCDR1，包含 SEQ ID NO：150 的胺基酸序列的 CD28-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：163 的胺基酸序列的 CD28-LCDR3；或

iii) 該 CD28-VH 具有：包含 SEQ ID NO：168 的胺基酸序列的 CD28-HCDR1，包含 SEQ ID NO：169 的胺基酸序列的 CD28-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：170

的胺基酸序列的 CD28-HCDR3；並且該 CD28-VL 具有：包含 SEQ ID NO：171 的胺基酸序列的 CD28-LCDR1，包含 SEQ ID NO：172 的胺基酸序列的 CD28-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：173 的胺基酸序列的 CD28-LCDR3。

【0160】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中

i) 該 CD28-VH 包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列，和該 CD28-VL 包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列；或

ii) 該 CD28-VH 包含 SEQ ID NO：164 的胺基酸序列，和該 CD28-VL 包含 SEQ ID NO：165 的胺基酸序列；或

iii) 該 CD28-VH 包含 SEQ ID NO：174 的胺基酸序列，和該 CD28-VL 包含 SEQ ID NO：175 的胺基酸序列。

【0161】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中該特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 EGFR-VH 和輕鏈可變區 EGFR-VL，其中

該 EGFR-VH 具有：包含 SEQ ID NO：140 的胺基酸序列的 EGFR-HCDR1，包含 SEQ ID NO：141 的胺基酸序列的 EGFR-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：142 的胺基酸序列的 EGFR-HCDR3；並且該 EGFR-VL 具有：包含 SEQ ID NO：143 的胺基酸序列的 EGFR-LCDR1，包含 SEQ ID NO：144 的胺基酸序列的 EGFR-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：145 的胺基酸序列的 EGFR-LCDR3。

【0162】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，該 EGFR-VH 包含 SEQ ID NO：152 的胺基酸序列，和該 EGFR-VL 包含 SEQ ID NO：153 的胺基酸序列。

【0163】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含 Fc 區。在一些實施方案中，該 Fc 區為 IgG Fc 區。在一些實施方案中，該 Fc 區為 IgG1 Fc 區。在一些實施方案中，該 Fc 區該 Fc 區包含一個或多個能夠減少 Fc 區與 Fcγ 受體結合的胺基酸取代。在一些實施方案中，該 Fc 區是人 IgG1 Fc 區，並且在 234 和 235 位置的胺基酸為 A，編號依據為 EU 索引。

【0164】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 和 Fc2 各自獨立地具有一個或多個減少 Fc 區同源二聚化的胺基酸取代。在一些實施方案中，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結構。在一些實施方案中，該 Fc1 在 366 位置的胺基酸為 W；並且該 Fc2 在 366 位置的胺基酸為 S、在 368 位置的胺基酸為 A、和在 407 位置的胺基酸為 V，編號依據為 EU 索引。在一些實施方案中，該 Fc1 在 354 位置的胺基酸為 C 和在 366 位置的胺基酸為 W；並且該 Fc2 在 349 位置的胺基酸為 C、在 366 位置的胺基酸為 S、在 368 位置的胺基酸為 A、和在 407 位置的胺基酸為 V，編號依據為 EU 索引。在一些實施方案中，該 Fc1 包含 SEQ ID NO：248 的胺基酸序列；該 Fc2 包含 SEQ ID NO：249 的胺基酸序列。

【0165】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈和 Obscurin 鏈為本揭露中表 3-1 和表 3-2 中任意可以形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈包含如 SEQ ID NO：198 的胺基酸序列。在一些實施方式中，如前任

一項所述的抗原結合分子，其中該 Obscurin 鏈包含如 SEQ ID NO：236 的胺基酸序列。

【0166】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該連接子 8 均為本領域已知的肽連接子，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。例如，肽連接子可以是包含 1-50 或 3-20 個胺基酸殘基的柔性肽。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 3-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該肽連接子各自獨立地具有(GGGGS)n 的結構，其中 n 是 1、2 或 3。在一些實施方案中，該連接子 8 的序列為 GGGGS(SEQ ID NO：90。

【0167】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CH1 為 IgG 的 CH1 序列。在一些實施方案中，該 CH1 為 IgG1 的 CH1。在一些實施方案中，該 CH1 包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列。

【0168】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為抗體的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為 kappa 或 lamada 的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，其中該 CL 包含 SEQ ID NO：59 的胺基酸序列。

【0169】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一個特異性結合 CD28 的抗原結合模塊和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊，該特異性結合 CD28 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；該特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊是 Fab。

【0170】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中

該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一條具有式(m)所示結構的第一鏈、一條具有式(n)所示結構的第二鏈、一條具有式(o)所示結構的第三鏈和一條具有式(p)所示結構的第四鏈，

(m) [CD28-VH]-[連接子 8]-[Titin 鏈]-[Fc1]，

(n) [CD28-VL]-[連接子 8]-[Obscurin 鏈]，

(o) [EGFR-VH]-[CH1]-[Fc2]，

(p) [EGFR-VL]-[CL]，

其中該連接子 8 是肽連接子；或該連接子 8 不存在；

式(m)、(n)、(o)和(p)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0171】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體具有：一條包含 SEQ ID NO：156 的胺基酸序列的第一鏈，一條包含 SEQ ID NO：157 的胺基酸序列的第二鏈，一條包含 SEQ ID NO：158 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第四鏈；或

該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體具有：一條包含 SEQ ID NO：166 的胺基酸序列的第一鏈，一條包含 SEQ ID NO：167 的胺基酸序列的第二鏈，一條包含 SEQ ID NO：158 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第四鏈。

【0172】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體具有：一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：156 所示的第一鏈，一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：157 所示的第二鏈，一條胺基酸序

列如 SEQ ID NO：158 所示的第三鏈和一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：159 所示的第四鏈。

【0173】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體具有：一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：166 所示的第一鏈，一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：167 所示的第二鏈，一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：158 所示的第三鏈和一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：159 所示的第四鏈。

【0174】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一個特異性結合 CD28 的抗原結合模塊和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊，該特異性結合 CD28 的抗原結合模塊是 Fab；該特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0175】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中

該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一條具有式(q)所示結構的第一鏈、一條具有式(r)所示結構的第二鏈、一條具有式(s)所示結構的第三鏈和一條具有式(t)所示結構的第四鏈，

(q) [CD28-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(r) [CD28-VL]-[CL]，

(s) [EGFR-VH]-[連接子 8]-[Obscurin 鏈]-[Fc2]，

(t) [EGFR-VL]-[連接子 8]-[Titin 鏈]，

其中該連接子 8 是肽連接子；或該連接子 8 不存在；

式(q)、(r)、(s)和(t)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0176】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體具有：一條包含 SEQ ID NO：176 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：177 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：178 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：179 的胺基酸序列的第四鏈。

【0177】 在一些實施方案中，如前所述治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體具有：一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：176 所示的第一鏈、一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：177 所示的第二鏈、一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：178 所示的第三鏈和一條胺基酸序列如 SEQ ID NO：179 所示的第四鏈。

【0178】 本揭露提供的抗原結合分子，具有治療活性、安全性、藥物代謝動力學特性和成藥性(如穩定性)好的特點。

【圖式簡單說明】

【0179】

圖 1A 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的 Format 1 的結構示意圖；圖 1B 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的 Format 2 的結構示意圖，其中 Ob 代表 Obscurin；圖 1C 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的 Format 3 的結構示意圖，其中 Ob 代表 Obscurin；圖 1D 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的 Format 4 的結構示意圖；圖 1E 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的 Format 5 的結構示意圖，其中 Ob 代表 Obscurin。

圖 2A 至圖 2C 為 GUCY2C 單抗對 HCT116/hGUCY2C 細胞的結合能力；圖 2D 為 GUCY2C 單抗對 HT-55 細胞的結合能力；圖 2E 為 GUCY2C 單抗對 T84 細胞的結合能力。

圖 3A 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對 HCT116/hGUCY2C 細胞的結合能力；圖 3B 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對 HT55 細胞的結合能力；圖 3C 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對 Jurkat 細胞的結合能力。

圖 4A 為 HCT116/hGUCY2C 作為靶細胞測試抗體對 Jurkat/NFAT 細胞的激活能力；圖 4B 為 LS1034 作為靶細胞測試抗體對 Jurkat/NFAT 細胞的激活能力。

圖 5A 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體與 LS1034 細胞共同作用的 IFN-γ 釋放結果；圖 5B 和圖 5C 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體與 LS174T 細胞共同作用的 IFN-γ 釋放結果。

圖 6A 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體與 LS1034 細胞共同作用的 IL-6 釋放結果；圖 6B 和圖 6C 為 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體與 LS174T 細胞共同作用的 IL-6 釋放結果。

【實施方式】

術語

【0180】 本文所用的術語只是為了描述實施方案的目的，並非旨在進行限制。除非另外定義，本文所用的全部技術術語和科學術語具有與本揭露所屬技術領域具有通常知識者通常所理解的相同意義。

【0181】 除非上下文另外清楚要求，否則在整個說明書和申請專利範圍中，應將詞語“包含”、“具有”、“包括”等理解為具有包含意義，而不是排

他性或窮舉性意義；也即，“包括但不僅限於”的意義。除非另有說明，“包含”包括了“由……組成”。例如，對於包含 SEQ ID NO：1 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，其明確的涵蓋胺基酸序列如 SEQ ID NO：1 所示的 GUCY2C-HCDR1。

【0182】 本揭露所用胺基酸三字母代碼和單字母代碼如 *J.biol.chem*，243，p3558(1968)中所述。

【0183】 術語“和/或”，例如“X 和/或 Y”應當理解為意指“X 和 Y”或“X 或 Y”並且應當被用來提供對兩種含義或任一含義的明確支持。

【0184】 術語“CD28”(分化簇 28，Tp44)是指來自任何脊椎動物來源的任何 CD28 蛋白，該脊椎動物來源包括哺乳動物諸如靈長類動物(例如，人)、非人靈長類動物(例如，食蟹獼猴)和齧齒動物(例如，小鼠和大鼠)。CD28 在 T 細胞上表達，並提供 T 細胞活化和存活所需的共刺激信號。除 T 細胞受體(TCR)外，藉由 CD28 刺激 T 細胞也可以為產生各種白介素提供有效的信號。CD28 是 CD80(B7.1)蛋白和 CD86(B7.2)蛋白的受體，並且是在幼稚 T 細胞上組成性表達的唯一 B7 受體。人 CD28 的胺基酸序列顯示在 UniProt(www.uniprot.org)登錄號 P10747 中。

【0185】 術語“胺基酸”是指天然存在的和合成的胺基酸，以及以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用的胺基酸類似物和胺基酸模擬物。天然存在的胺基酸是由遺傳密碼編碼的那些胺基酸，以及後來修飾的那些胺基酸，例如羥脯胺酸、γ-羧基谷胺酸和 O-磷酸絲胺酸。胺基酸類似物是指與天然存在的胺基酸具有相同基本化學結構(即與氫、羧基、胺基和 R 基團結合的 α 碳)的化合物，例如高絲胺酸、正亮胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。此類類似物具有修飾

的 R 基團(例如，正亮胺酸)或修飾的肽骨架，但保留與天然存在的胺基酸相同的基本化學結構。胺基酸模擬物是指具有與胺基酸的一般化學結構不同的結構，但是以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用的化學化合物。

【0186】 術語“胺基酸突變”包括胺基酸取代、缺失、插入和修飾。可以進行取代、缺失、插入和修飾的任意組合來實現最終構建體，只要最終構建體擁有期望的特性，例如降低或對 Fc 受體的結合。胺基酸序列缺失和插入包括在多肽鏈的胺基端和/或羧基端的缺失和插入。具體的胺基酸突變可以是胺基酸取代。在一個實施方式中，胺基酸突變是非保守性的胺基酸取代，即將一個胺基酸用具有不同結構和/或化學特性的另一種胺基酸替換。胺基酸取代包括由非天然存在的胺基酸或由 20 種天然胺基酸的衍生物(例如 4-羥脯胺酸、3-甲基組胺酸、鳥胺酸、高絲胺酸、5-羥賴胺酸替換。可以使用本領域中公知的遺傳或化學方法生成胺基酸突變。遺傳方法可以包括定點誘變、PCR、基因合成等。預計基因工程以外的改變胺基酸側鏈基團的方法，如化學修飾也是可用的。本文中可使用各種名稱來指示同一胺基酸突變。本文中，可採用位置+胺基酸殘基的方式表示特定位點的胺基酸殘基，例如 366W，則表示在 366 位點上的胺基酸殘基為 W。T366W 則表示第 366 位點上的胺基酸殘基由原來的 T 突變為了 W。

【0187】 術語“抗原結合分子”以最廣義使用，涵蓋各種特異性結合抗原的分子，包括但不限於抗體、其他具有抗原結合活性的多肽以及兩者融合而成的抗體融合蛋白，只要它們展現出期望的抗原結合活性。本文的抗原結合分子包含可變區(VH)和可變區(VL)，其共同構成抗原結合域。示例性的，本文中的抗原結合分子是雙特異性抗原結合分子(例如：雙特異性抗體)。

【0188】 術語“抗體”以最廣義使用，並且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體，多株抗體；單特異性抗體，多特異性抗體(例如雙特異性抗體)，全長抗體和抗體片段(或抗原結合片段，或抗原結合部分)，只要它們展現出期望的抗原結合活性。例如，天然 IgG 抗體是約 150,000 道爾頓的異四聚糖蛋白，由二硫鍵結合的兩條相同輕鏈和兩條相同重鏈構成。從 N 至 C 端，每條重鏈具有一個可變區(VH)，又稱作可變重域、重鏈可變區，接著是三個恆定域(CH1、CH2 和 CH3)。類似地，從 N 至 C 端，每條輕鏈具有一個可變區(VL)，又稱作可變輕域，或輕鏈可變域，接著是一個恆定輕域(輕鏈恆定區，CL)。

【0189】 術語“雙特異性抗體”指能夠與兩個不同抗原或同一抗原的至少兩個不同抗原表位特異性結合的抗體(包括抗體或其抗原結合片段，如單鏈抗體)。現有技術已揭露了各種結構的雙特異性抗體，根據 IgG 分子的完整性可分為 IgG 樣雙特異性抗體和抗體片段型雙特異性抗體，根據抗原結合區域的數量可分為二價、三價、四價或更多價的雙特異性抗體，根據結構是否對稱可分為對稱結構雙特異性抗體和不對稱結構雙特異性抗體。其中，基於抗體片段的雙特異性抗體，例如缺乏 Fc 片段的 Fab 片段，其藉由將 2 個或多個 Fab 片段結合在一個分子中形成雙特異性抗體，其具有較低的免疫原性，且分子量小，具有較高的腫瘤組織滲透性，該類型的典型的抗體結構如 $F(ab)_2$、scFv-Fab、$(scFv)_2$-Fab；IgG 樣雙特異性抗體(例如具有 Fc 片段)，這類抗體相對分子量較大，Fc 片段有助於抗體的純化，並提高其溶解性、穩定性，Fc 部分還可能會與受體 FcRn 結合，增加抗體血清半衰期，典型的雙特異性抗體結構模型如 KiH、CrossMAb、Triomab quadroma、FcΔAdp、ART-Ig、BiMAb、Biclonics、BEAT、DuoBody、Azymetric、XmAb、2 : 1 TCBs、1Fab-IgG TDB、FynomAb、two-in-one/DAF、scFv-

Fab-IgG、DART-Fc、LP-DART、CODV-Fab-TL、HLE-BiTE、F(ab)2-CrossMAb、IgG-(scFv)2、Bs4Ab、DVD-Ig、Tetravalent-DART-Fc、(scFv)4-Fc、CODV-Ig、mAb2、F(ab)4-CrossMAb 等(參見 Aran F. Labrijn 等，Nature Reviews Drug Discovery volume 18，pages585–608(2019)；Chen S1 等，J Immunol Res. 2019 Feb 11；2019:4516041)。

【0190】 術語“可變區”或“可變域”指抗原結合分子中結合抗原的域。本文中，特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊中的重鏈可變區標示為 GUCY2C-VH，輕鏈可變區標示為 GUCY2C-VL；特異性結合 CD3 的抗原結合模塊中的重鏈可變區標示為 CD3-VH，輕鏈可變區標示為 CD3-VL。VH 和 VL 各包含四個保守的框架區(FR)和三個互補決定區(CDR)。其中，術語“互補決定區”或“CDR”指可變結構域內主要促成與抗原結合的區域；“框架”或“FR”是指除 CDR 殘基之外的可變結構域殘基。VH 包含 3 個 CDR 區：HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；VL 包含 3 個 CDR 區：LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。本文中，GUCY2C-VH 中的 3 個 CDR 區分別標示為 GUCY2C-HCDR1、GUCY2C-HCDR2 和 GUCY2C-HCDR3；GUCY2C-VL 中的 3 個 CDR 區分別標示為 GUCY2C-LCDR1、GUCY2C-LCDR2 和 GUCY2C-LCDR3；CD3-VH 中的 3 個 CDR 區分別標示為 CD3-HCDR1、CD3-HCDR2 和 CD3-HCDR3；CD3-VL 中的 3 個 CDR 區分別標示為 CD3-LCDR1、CD3-LCDR2 和 CD3-LCDR3。每個 VH 和 VL 從 N 端到 C 端依次為：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。單個 VH 或 VL 可能足以賦予抗原結合特異性。

【0191】 可以藉由各種公知方案來確定 CDR 的胺基酸序列邊界，例如：“Kabat”編號規則(參見 Kabat 等(1991)，“Sequences of Proteins of

Immunological Interest”，第 5 版，Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，MD)、“Chothia”編號規則、“ABM”編號規則、“contact”編號規則(參見 Martin, ACR. Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains[J]. 2001)和 ImMunoGenTics(IMGT 編號規則(Lefranc， M.P.等，Dev. Comp. Immunol.， 27，55-77(2003；Front Immunol. 2018 Oct 16; 9:2278)等；各種編號系統之間的對應關係是所屬技術領域中具有通常知識者熟知的。本揭露的編號規則如下表 1 中所示。

【0192】 表 1. CDR 編號系統之間的關係

CDR	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
HCDR1	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
HCDR2	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
HCDR3	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
LCDR1	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
LCDR2	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
LCDR3	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

【0193】 除非另有說明，本揭露實施例中的可變區和 CDR 序列均適用“Kabat”編號規則。

【0194】 術語“抗體片段”指不同於完整抗體的分子，其包含完整抗體的部分，該部分保留了完整抗體的抗原結合能力。抗體片段的實例包括但不限於 Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、$F(ab')_2$、單域抗體、單鏈 Fab(scFab)、雙抗體、線性抗體、單鏈抗體分子(例如 scFv)；以及由抗體片段形成的多特異性抗體(例如雙特異性抗體)。

【0195】 術語“Fc 區”或“片段可結晶區”用於定義抗體重鏈的 C 末端區域，包括天然 Fc 區和改造的 Fc 區。在一些實施方式中，Fc 區包含了相同或

不同的兩個亞基。在一些實施方式中，人 IgG 重鏈的 Fc 區定義為從 Cys226 位置處的胺基酸殘基或從 Pro230 延伸至其羧基末端。用於本文所述抗體的合適天然序列 Fc 區包括人 IgG1、IgG2(IgG2A、IgG2B)、IgG3 和 IgG4。除非另有說明，Fc 區的編號規則為 EU 索引。

【0196】 術語“Titin 鏈”是指 Titin 蛋白中一段長度為 78-118 個胺基酸的包含 Titin Ig-樣 152 結構域的肽段或其功能變體，該 Titin 鏈能夠與 Obscurin Ig-樣 1 或 Obscurin-樣 Ig-樣 1 結構域結合形成二聚化複合物。術語“Obscurin 鏈”是指 Obscurin 蛋白上一段長度為 87-117 個胺基酸的包含 Obscurin Ig-樣 1 結構域的肽段或其功能變體，或 Obscurin-樣 1 蛋白上一段長度為 78-118 個胺基酸的包含 Obscurin-樣 Ig-樣 1 結構域的肽段或其功能變體，該 Obscurin 鏈能夠與 Titin Ig-樣 152 結構域結合形成二聚化複合物。本揭露的 Titin 鏈與 Obscurin 鏈可用於替換 Fab 中的 CH1 和 CL，形成經替換的 Fab(Fab-S)，該替換不影響抗原結合分子與抗原的結合。

【0197】 術語“嵌合”抗體指抗體中的重和/或輕鏈的一部分自特定的來源或物種衍生，而重和/或輕鏈的剩餘部分自不同來源或物種衍生的抗體。

【0198】 術語“人源化”抗體是保留非人抗體的反應性同時在人中具有較低免疫原性的抗體。例如，可以藉由保留非人 CDR 區並用其人對應物(即，恆定區以及可變區的框架區部分)替換抗體的其餘部分來實現。

【0199】 術語“親和力”是指分子(例如，抗體)的單個結合部位與其結合配體(例如，抗原)之間非共價相互作用的總體的強度。除非另外指明，如本文所用，“結合親和力”是指內部結合親和力，其反映出結合對(例如，抗體與抗原)的成員之間 1:1 相互作用。分子 X 對其配體 Y 的親和力通常可以由平衡解離常

數(KD)表示。親和力可以藉由本領域已知的常規方法(包括本文所述的那些)測量。術語“kassoc”或“ka”指特定抗體-抗原相互作用的締合速率，而如本文所使用的術語“kdis”或“kd”意在是指特定抗體-抗原相互作用的解離速率。如本文所使用的，術語“KD”指平衡解離常數，其獲得自 kd 與 ka 的比率(即 kd/ka)並且表示為莫耳濃度(M)。可以使用本領域已知的方法測定抗體的 KD 值，例如表面電漿共振法、ELISA 或溶液平衡滴定法(SET)。

【0200】 術語“單株抗體”指基本上均質的抗體的群，即在該群中包含的抗體分子的胺基酸序列是相同的，除了可能少量存在的天然突變以外。相比之下，多株抗體製劑通常包含在其可變結構域具有不同胺基酸序列的多種不同抗體，其通常特異性針對不同表位。“單株”表示從基本上均質的抗體群體獲得的抗體的特徵，並且不應解釋為要求藉由任何特定方法來生產抗體。在一些實施方式中，本揭露提供的抗體是單株抗體。

【0201】 術語“抗原”是指能夠由抗原結合蛋白(例如抗體)的選擇性結合劑所結合的分子或分子部分。抗原可具有一個或多個能夠與不同的抗原結合蛋白(例如抗體)相互作用的表位。

【0202】 術語“表位”指能夠與抗體或其抗原結合片段特異性結合的抗原上的區域(area 或 region)。表位可以由連續胺基酸(線性表位形成或包含非連續胺基酸(構象表位)，例如因抗原的折疊(即藉由蛋白質性質的抗原的三級折疊)而使得非連續的胺基酸在空間上得以接近。構象表位和線性表位的差別在於：在變性溶劑的存在下，抗體對構象表位的結合喪失。表位包含處於獨特空間構象的至少 3，至少 4，至少 5，至少 6，至少 7，或 8-10 個胺基酸。篩選結合特定表位的抗體(即那些結合相同表位的)可以使用本領域例行方法來進行，例如但不限於丙

胺酸掃描、肽印跡(見 Meth. Mol. Biol. 248(2004) 443-463)、肽切割分析、表位切除、表位提取、抗原的化學修飾(見 *Prot. Sci.* 9(2000) 487-496)和交叉阻斷(見“Antibodies”，Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY))。

【0203】 術語“能夠特異性結合”、“特異性結合”或“結合”是指相比其他抗原或表位，抗體能夠以更高的親和力結合至某個抗原或表位。通常，抗體以約 1×10^{-7}M 或更小(例如約 1×10^{-8}M 或更小)的平衡解離常數(KD)結合抗原或表位。在一些實施方式中，抗體與抗原結合的 KD 為該抗體結合至非特異性抗原(例如 BSA、酪蛋白)的 KD 的 10%或更低(例如 1%)。可使用已知的方法來測量 KD，例如藉由 FACS 或表面電漿共振測定法所測量的。然而，特異性結合至抗原或抗原內的表位的抗體可能對其它相關的抗原具有交叉反應性，例如，對來自其它物種(同源)(諸如人或猴，例如食蟹獼猴(Macaca fascicularis)(cynomolgus，cyno)、黑猩猩(Pan troglodytes)(chimpanzee，chimp))或狨猴(Callithrix jacchus)(commonmarmoset，marmoset)的相應抗原具有交叉反應性。

【0204】 術語“不結合”是指抗體不能夠以上述特異性結合的方式結合至某個抗原或該抗原內的表位。例如，當抗體以約 1×10^{-6}M 或更大的平衡解離常數(KD)結合抗原或抗原內的表位。

【0205】 術語“抗原結合模塊”指特異性結合目標抗原的多肽分子。具體的抗原結合模塊包括抗體的抗原結合域，例如包含重鏈可變區和輕鏈可變區。術語“特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊”是指能夠以足夠的親和力結合 GUCY2C 的模塊，使得含有該模塊的分子可用作靶向 GUCY2C 的診斷劑和/或治療劑。例如，特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊具有以下的平衡解離常數

(KD)：<約 10nM，其是藉由表面電漿共振測定法測量的。抗原結合模塊包括如本文定義的抗體片段，例如 Fab，經替換的 Fab 或 scFv。

【0206】 術語“連接子”指連接兩個多肽片段的連接單元。在本文中，同一結構式中出現的連接子可以是相同或不同的。連接子可以是肽連接子，其包含一個或多個胺基酸，典型的約 1-30 個、2-24 個或 3-15 個胺基酸。應用於本文的連接子可以是相同或不同的。當“-”出現在結構式中，其表示兩側的單元直接藉由共價鍵連接。

【0207】 “Tm”是溶解變性溫度(內源螢光)。當蛋白質變性(加熱或變性劑作用)時，三級結構打開，芳香族胺基酸微環境發生變化，導致發射螢光光譜改變。本揭露中，Tm1 是指螢光變化到最大值的一半時的溫度。

【0208】 “Tonset”是變性起始溫度。意指蛋白質開始變性時的溫度，即螢光值開始變化時的溫度。

【0209】 “Tagg”是聚集起始溫度。藉由靜態光散射，在 266nm 和 473nm 兩個波長下檢測聚集體，監測到樣品開始聚集時的溫度。Tagg 266 指的是 266nm 下監測到聚集起始溫度。

【0210】 術語“核酸”在本文中可與術語“多核苷酸”互換使用，並且是指呈單鏈或雙鏈形式的脫氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。該術語涵蓋含有已知核苷酸類似物或修飾的骨架殘基或連接的核酸，該核酸是合成的、天然存在的和非天然存在的，具有與參考核酸相似的結合特性，並且以類似於參考核苷酸的方式代謝。此類類似物的實例包括但不限於硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、甲基膦酸酯、手性-甲基膦酸酯、2-O-甲基核糖核苷酸、肽-核酸(PNA)。

【0211】 “分離的核酸”指已經與其天然環境的組分分開的核酸分子。分離的核酸包括在下述細胞中含有的核酸分子，該細胞通常含有該核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置的染色體位置處。編碼該抗原結合分子的分離的核酸指編碼抗體重鏈和輕鏈(或其片段)的一個或更多個核酸分子，包括在單一載體或分開的載體中的這樣的一個或更多個核酸分子，和存在於宿主細胞中一個或更多個位置的這樣的一個或更多個核酸分子。除非另有說明，否則特定的核酸序列還隱含地涵蓋其保守修飾的變體(例如，簡併密碼子取代)和互補序列以及明確指明的序列。具體地，如下詳述，簡併密碼子取代可以藉由產生如下序列而獲得，在這些序列中，一個或多個所選的(或全部)密碼子的第三位被簡併鹼基和/或脫氧肌苷殘基取代。

【0212】 術語“多肽”和“蛋白質”在本文中可互換使用，指胺基酸殘基的聚合物。該術語適用於胺基酸聚合物，其中一個或多個胺基酸殘基是天然存在的胺基酸相應的人工化學模擬物，以及適用於天然存在的胺基酸聚合物和非天然存在的胺基酸聚合物。除非另外說明，否則特定的多肽序列還隱含地涵蓋其保守修飾的變體。

【0213】 術語序列“同一性”指，當對兩條序列進行最佳比對時，兩條序列的胺基酸/核酸在等價位置相同的程度(百分比)。在比對過程中，必要時可允許引入間隙以獲取最大序列同一性百分比，但任何保守性取代不視為構成序列同一性的一部分。為測定序列同一性百分比，比對可以藉由本領域技術已知的技術來實現，例如使用公開可得到的計算機軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2 或 Megalign(DNASTAR)軟體。所屬技術領域中具有通常知識者可確定

適用於測量比對的參數，包括在所比較的序列全長上達成最大比對所需的任何算法。

【0214】 術語“融合”或“連接”是指部件(例如抗原結合模塊和 Fc 結構域直接地或經由連接子共價連接。

【0215】 術語“載體”意指能夠轉運與其連接的另一多核苷酸的多核苷酸分子。一種類型的載體是“質粒”，其是指環狀雙鏈 DNA 環，其中可以連接附加的 DNA 區段。另一種類型的載體是病毒載體，例如腺相關病毒載體(AAV 或 AAV2)，其中另外的 DNA 區段可以連接到病毒基因組中。某些載體能夠在引入它們的宿主細胞中自主複製(例如，具有細菌複製起點的細菌載體和附加型哺乳動物載體)。其他載體(例如，非附加型哺乳動物載體)可以在引入宿主細胞中後整合到宿主細胞的基因組中，從而與宿主基因組一起複製。術語“表達載體”或“表達構建體”是指適用於對宿主細胞進行轉化且含有指導及/或控制(連同宿主細胞一起)與其可操作地連接的一個或多個異源編碼區的表達的核酸序列的載體。表達構建體可以包括但不限於影響或控制轉錄、轉譯且在存在內含子時影響與其可操作地連接的編碼區的 RNA 剪接的序列。

【0216】 術語“宿主細胞”、宿主細胞系”和“宿主細胞培養物”可互換使用，並且指已經導入外源核酸的細胞，包括此類細胞的後代。宿主細胞包括“轉化體”和“經轉化的細胞”，其包括原代的經轉化的細胞及自其衍生的後代，而不考慮傳代的次數。後代在核酸內容物上可以與親本細胞不完全相同，而是可以含有突變。本文中，該術語包括突變體後代，其與在原代轉化細胞中篩選或選擇的細胞具有相同的功能或生物學活性。宿主細胞包括原核和真核宿主細胞，其中真核宿主細胞包括但不限於哺乳動物細胞、昆蟲細胞系植物細胞和真菌

細胞。哺乳動物宿主細胞包括人、小鼠、大鼠、犬、猴、豬、山羊、牛、馬和倉鼠細胞，包括但不限於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NSO、SP2 細胞、HeLa 細胞、幼倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人肝細胞癌細胞(例如，Hep G2)、A549 細胞、3T3 細胞和 HEK-293 細胞。真菌細胞包括酵母和絲狀真菌細胞，包括例如巴氏畢赤酵母(*Pichia pastoris)*、芬蘭畢赤酵母(*Pichia finlandica)*、海藻畢赤酵母(*Pichia trehalophila)*、科克拉馬畢赤酵母(*Pichia koclamae)*、膜狀畢赤酵母(*Pichia membranaefaciens)*、小畢赤酵母(*Pichia minuta)*(*Ogataea minuta*、*Pichia lindneri)*、仙人掌畢赤酵母(*Pichia opuntiae)*、耐熱畢赤酵母(*Pichia thermotolerans)*、柳畢赤酵母(*Pichia salictaria)*、格克姆畢赤酵母(*Pichia guercuum)*、皮傑普畢赤酵母(*Pichia pijperi)*、具柄畢赤酵母(*Pichia stiptis)*、甲醇畢赤酵母(*Pichia methanolica)*、畢赤酵母屬、釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae)*、釀酒酵母屬、多形漢遜酵母(*Hansenula polymorpha)*、克魯維酵母屬、乳酸克魯維酵母(*Kluyveromyces lactis)*、白色念珠菌(*Candida albicans)*、構巢麴黴(*Aspergillus nidulans)*、黑麴黴(*Aspergillus niger)*、米麴黴(*Aspergillus oryzae)*、裡氏木黴(*Trichoderma reesei)*、勒克氏菌(*Chrysosporium lucknowense)*、鐮刀菌屬(*Fusarium* sp.)、禾穀鐮刀菌(*Fusarium gramineum)*、菜鐮刀菌(*Fusarium venenatum)*、小立碗蘚(*Physcomitrella patens)*和粗糙脈孢菌(*Neurospora crassa)*。畢赤酵母屬、任何釀酒酵母屬、多形漢遜酵母(*Hansenula polymorpha)*、任何克魯維酵母屬、白色念珠菌(*Candida albicans)*、任何麴黴屬、裡氏木黴(*Trichoderma reesei)*、勒克黴菌(*Chrysosporium lucknowense)*、任何鐮刀菌屬、解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica)*和粗糙脈孢菌(*Neurospora crassa)*。本專利的宿主細胞不包括在專利法中不授權的客體。

【0217】 如在本申請中所使用的，表述“細胞”、“細胞系”和“細胞培養物”可以互換使用，並且所有這樣的名稱均包括子代。因而，詞語“轉化體”和“轉化的細胞”包括原代受試者細胞和來源於其的培養物，而與傳代的次數無關。還應理解的是，由於有意或無意的突變，使得並非所有子代均具有完全相同的DNA內容物。包括與篩選出其的原始轉化細胞具有相同功能或生物活性的突變子代。

【0218】 “視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述地事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。

【0219】 術語“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述的抗原結合分子或抗體與其他化學組分的混合物，該其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。

【0220】 術語“藥學上可接受的載體” 指藥物製劑中與活性成分不同的，且對受試者無毒的成分。藥學上可接受載劑包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0221】 術語“受試者”或“個體”包括人類和非人類動物。非人動物包括所有脊椎動物(例如哺乳動物和非哺乳動物例如非人靈長類(例如，食蟹猴)、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物和爬行動物。除非明確指出，否則該術語“患者”或“受試者”在本文中可互換地使用。如本文所使用的，術語“食蟹猴(cyno)”或“食蟹猴(cynomolgus)”是指食蟹猴(Macaca fascicularis)。在某些實施方案中，個體或受試者是人。

【0222】 “施用”或“給予”，當其應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，是指外源性藥物、治療劑、診斷劑或組成物與動物、人、受試者、細胞、組織、器官或生物流體的接觸。

【0223】 術語“樣本”是指從受試者分離的類似流體、細胞、或組織的採集物，以及存在於受試者體內的流體、細胞或組織。示例性樣本為生物流體，諸如血液、血清和漿膜液、血漿、淋巴液、尿液、唾液、囊液、淚液、排泄物、痰、分泌組織和器官的黏膜分泌物、陰道分泌物、腹水、胸膜、心包、腹膜、腹腔和其它體腔的流體、由支氣管灌洗液收集的流體、滑液、與受試者或生物來源接觸的液體溶液，例如細胞和器官培養基(包括細胞或器官條件培養基)、灌洗液等，組織活檢樣本、細針穿刺、手術切除的組織、器官培養物或細胞培養物。

【0224】 “治療(treatment 或 treat)”和“處理”(及其語法變型)指試圖施加至所治療個體的臨床干預，並且可以為了預防目的、或者在臨床病理學的過程期間進行實施。治療的期望效果包括但不限於預防疾病的發生或復發，減輕症狀，減輕/減少疾病的任何直接或間接病理後果，預防轉移，降低疾病進展速率，改善或減輕疾病狀態，和消退或改善的預後。在一些實施方案中，使用本揭露的分子來延遲疾病的形成或減緩疾病的進展。

【0225】 術語“復發(recurrence)”、“復發(relapse)”“復發(relapsed)”是指癌症或疾病在疾病消失的臨床評估之後的恢復。遠處癌轉移或局部復發的診斷可視為復發。

【0226】 術語“難治性”或“抵抗性”是指對治療無反應的癌症或疾病。

【0227】 “有效量”一般是足以降低症狀的嚴重程度及/或頻率、消除這些症狀及/或潛在病因、預防症狀及/或其潛在病因出現及/或改良或改善由疾病狀

態引起或與其相關的損傷(例如肺病)的量。在一些實施例中，有效量是治療有效量或預防有效量。“治療有效量”是足以治療疾病狀態或症狀、尤其與該疾病狀態相關的狀態或症狀，或者以其他方式預防、阻礙、延遲或逆轉該疾病狀態或以任何方式與該疾病相關的任何其他不理想症狀的進展的量。“預防有效量”是當給予受試者時將具有預定預防效應，例如預防或延遲該疾病狀態的發作(或復發)，或者降低該疾病狀態或相關症狀的發作(或復發)可能性的量。完全治療或預防效未必在給予一個劑量之後便發生，可能在給予一系列劑量之後發生。因而，治療或預防有效量可以一次或多次給予的方式給予。“治療有效量”和“預防有效量”可取決於多種因素變化：諸如個體的疾病狀態、年齡、性別和體重，以及治療劑或治療劑組合在個體中引發期望的應答的能力。有效治療劑或治療劑組合的示例性指標包括例如患者改善的健康狀況。

【0228】 術語“免疫檢查點”意指在 CD4 T 細胞和 CD8 T 細胞的細胞表面上的一組分子。這些分子可以有效地充當下調或抑制抗腫瘤免疫應答的“剎車”。免疫檢查點分子包括但不限於程序性死亡 1(PD-1)、細胞毒 T 淋巴細胞抗原 4(CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40 和 LAG-3，它們直接抑制免疫細胞。

【0229】 用於本揭露的免疫檢查點抑制劑為抑制免疫檢查點分子的功能的物質。對免疫檢查點抑制劑沒有特別限制，只要抑制劑為可抑制免疫檢查點分子的功能(信號)的物質即可。可以作為可用於本揭露方法中的免疫檢查點抑制劑包括但不限於 PD-1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3 和/或 CEACAM-5)和/或 TGFRβ 的抑制劑。對抑制性分子的抑制可以藉由在 DNA、RNA 或蛋白

質水平抑制而實施。在實施方案中，抑制性核酸(例如，dsRNA、siRNA 或 shRNA)可以用來抑制抑制性分子的表達。在其他實施方案中，抑制性信號的抑制劑是與抑制性分子結合的多肽，例如，可溶性配體或抗體。本揭露中使用的免疫檢查點抑制劑的實例可以包括但不特別限於抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體和抗 CTLA-4 抗體，並且可以較佳抗 PD-1 抗體和抗 PD-L1 抗體。

本揭露的抗原結合分子

【0230】 本揭露提供了抗原結合分子，其具有諸多有利的特性，例如良好的體外殺傷活性、治療活性、安全性、藥物代謝動力學特性和成藥性(如產率、純度和穩定性等)。

示例性的抗原結合分子

【0231】 本揭露的抗原結合分子，包括特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合分子(例如雙特異性抗體)和抗 GUCY2C 抗體。特別的，本揭露的抗原結合分子具有如下任一的性質：

a．對 GUCY2C 的高親和力。在一些實施方式中，該 GUCY2C 單抗以小於 100nM(例如小於 80nM、小於 50nM、小於 10nM、小於 8nM、小於 1nM、小於 0.5nM)的 KD 值結合人 GUCY2C，該 KD 值是藉由 Biacore 測量的。

b．對細胞表面的 GUCY2C 有較好的特異性結合。在一些實施方案中，GUCY2C 單抗結合活性優於 1608。在一些實施方案中，本批露 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對表達 GUCY2C 不同水平的細胞均有較好的特異性結合活性，結合活性優於 1608-BsAb；本批露 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對表達 Jurkat 的細胞有較好的特異性結合活性，結合活性優於 1608-BsAb。

c．對非靶細胞(例如 T 細胞)的非特異性結合作用。在一些實施方案中，GUCY2C 單抗與無 GUCY2C 表達的 Jurkat 細胞無非特異性結合；1608 與 Jurkat 細胞有明顯結合。在一些實施方案中，本批露 GUCY2C 單抗與無 GUCY2C 表達的 PBMC 以及 T 細胞無非特異性結合，對照抗體 1608 與 PBMC 以及 T 細胞有明顯非特異性結合。本批露 GUCY2C 單抗的靶點特異性優於 1608。

d．GUCY2C 單抗所結合的抗原表位與 1608 相差較大，不能與其競爭性地結合 GUCY2C 抗原。

e. 與人 GUCY2C 蛋白有良好結合作用。在一些實施方式中，該 GUCY2C-CD3 雙抗以小於 1nM(例如小於 0.5nM、小於 0.2nM、小於 0.1nM)的 KD 值結合人 GUCY2C，該 EC_{50} 值是藉由 ELISA 測量的。

f. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對不同表達量的靶細胞均有較好的細胞毒活性。

g. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體能夠有效誘導與細胞毒活性相關的 IFN-γ 的釋放，且與炎症相關的細胞因子 IL-6 的釋放水平相對較低。

h. 更強的體內治療活性。在一些實施方案中，GUCY2C-CD3 雙特異性抗體，或者 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體與 EGFR-CD28 雙特異性抗體聯用具有很好的體內治療活性。與 EGFR-CD28 雙特異性抗體聯用，能有效提高各自單藥的藥效。

【0232】 本揭露提供了一種抗原結合分子，其包含至少一個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和至少一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 GUCY2C-VH 和輕鏈可變區 GUCY2C-VL，該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 CD3-VH 和輕鏈可變區 CD3-VL。

【0233】 具體地，本文的實施例揭露了抗體系列 P3-C7、81 和 146。以下以抗體 P3-C7 為例描述本文的抗體。

【0234】 特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合分子或抗 GUCY2C 抗體，其中

該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47、22、43、44、45 或 46 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【0235】 特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合分子或抗 GUCY2C 抗體，其中，

該 GUCY2C-VH 具有：胺基酸序列如 SEQ ID NO：19 所示的 GUCY2C-HCDR1，胺基酸序列如 SEQ ID NO：20 所示的 GUCY2C-HCDR2，和胺基酸序列如 SEQ ID NO：21 所示的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：胺基酸序列如 SEQ ID NO：47 所示的 GUCY2C-LCDR1，胺基酸序列如 SEQ ID NO：23 所示的 GUCY2C-LCDR2，和胺基酸序列如 SEQ ID NO：24 所示的 GUCY2C-LCDR3。

【0236】 在一些實施方案中，如前所述的抗原結合分子或抗 GUCY2C 抗體，該 GUCY2C-VH 和/或該 GUCY2C-VL 是鼠源的或人源化的。在一些實施方案中，該 GUCY2C-VH 和/或該 GUCY2C-VL 是人源化的。

【0237】 在一些實施方案中，該人源化的 GUCY2C-VH 具有來源於 IGHV1-46*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGHJ6*01 的 FR4，並且其是未被取代的或具有選自 1E、39L、43K、69L、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和/或該人源化的 GUCY2C-VL 具有來源於 IGKV2-40*01 或 IGKV1-39*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGKJ4*01 的 FR4，並且其是未被取代的或具有選自 2V、3V、68R 和 74K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，上述可變區中的胺基酸位置是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0238】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子或抗 GUCY2C 抗體，其中該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56、25 或 57 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54、55、26、48、49、50、51、52 或 53 的胺基酸序列。

【0239】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子或抗 GUCY2C 抗體，其中

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54、55、48、49、50、51 或 52 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列。

【0240】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子或抗 GUCY2C 抗體，其中

該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：54 所示；或

該 GUCY2C-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 GUCY2C-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：55 所示。

【0241】 在一些實施方案中，如前所述的抗原結合分子，該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：73 或 88 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：76 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0242】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，該 CD3-VH 和/或該 CD3-VL 是鼠源的或人源化的。

【0243】 在一些實施方案中，該 CD3-VH 和/或該 CD3-VL 是人源化的。

【0244】 在一些實施方案中，該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 或 89 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列。

【0245】 在一些實施方案中，該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：77 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：78 所示。

【0246】 在一些實施方案中，上述可變區和 CDR 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0247】 根據本文實施例所揭露的抗體系列 81 和 146 與以上所描述的抗體系列 P3-C7 具有類似的技術方案範圍。

抗原結合分子的結構

【0248】 本揭露的雙特異性抗原結合分子並不受限於特定的分子結構，只要其具有所期望的抗原結合功能。例如，本文的雙特異性抗原結合分子可以是雙

價(1+1)的、三價(2+1)的或 4 價(2+2)的。抗原結合分子中的抗原結合模塊可以是任意的具有抗原結合活性的抗體片段，其藉由肽連接子融合。本揭露的肽連接子(例如連接子 1 至 11 可以是任意適宜的肽鏈，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。例如，肽連接子可以是包含 1-50 或 3-20 個胺基酸殘基的柔性肽。在一些實施方式中，該肽連接子各自獨立地具有 L_1-(GGGGS)n-L_2的結構，其中，L_1是鍵、A、G(SEQ ID NO：82)、GS、GGG(SEQ ID NO：96)、GGS(SEQ ID NO：245)、GGGS(SEQ ID NO：246)或 GGGG(SEQ ID NO：247)，n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，L2 是鍵、G(SEQ ID NO：82)、GG、GGG(SEQ ID NO：96)或 GGGG(SEQ ID NO：247)，並且該肽連接子不是鍵。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 3-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該肽連接子各自獨立地具有(GGGGS)n 的結構，其中 n 是 1、2 或 3。在一些實施方案中，該連接子 1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：81 所示，連接子 2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：82 所示，連接子 3 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：83 所示，連接子 4 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：90 所示，連接子 5 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：95 所示，連接子 6 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：96 所示，連接子 7 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：97 所示。

【0249】 示例性的，本揭露的該抗原結合分子具有一條具有式(a)所示結構的第一鏈和一條具有式(b)所示結構的第二鏈，

(a) [GUCY2C-VL]-[連接子 1]-[CD3-VH]-[連接子 2]-[Fc1]，

(b) [CD3-VL]-[連接子 3]-[GUCY2C-VH]-[連接子 2]-[Fc2]，

其中該連接子 1、連接子 2 和連接子 3 是相同或不同的肽連接子；或連接子 1、連接子 2 和連接子 3 不存在；

式(a)和(b)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0250】 示例性的，本揭露的該抗原結合分子具有一條具有式(a)所示結構的第一鏈和一條具有式(b)所示結構的第二鏈，

(a) [GUCY2C-VL]-[連接子 1]-[CD3-VH]-[連接子 2]-[Fc1]，

(b) [CD3-VL]-[連接子 3]-[GUCY2C-VH]-[連接子 2]-[Fc2]，

其中

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；

該連接子 1、連接子 2 和連接子 3 是相同或不同的肽連接子；或連接子 1、連接子 2 和連接子 3 不存在；

該 Fc1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：79 所示，Fc2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：80 所示；

式(a)和(b)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0251】 示例性的，本揭露的該抗原結合分子具有一條具有式(a)所示結構的第一鏈和一條具有式(b)所示結構的第二鏈，

(a) [GUCY2C-VL]-[GGGSGGGG]-[CD3-VH]-[G]-[Fc1]，

(b) [CD3-VL]-[GGGGSGGGG]-[GUCY2C-VH]-[G]-[Fc2]，

其中式(a)和(b)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0252】 示例性的，本揭露的該抗原結合分子具有一條具有式(a)所示結構的第一鏈和一條具有式(b)所示結構的第二鏈，

(a) [GUCY2C-VL]-[GGGSGGGG]-[CD3-VH]-[G]-[Fc1]，

(b) [CD3-VL]-[GGGGSGGGG]-[GUCY2C-VH]-[G]-[Fc2]，

其中

該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；

該 CD3-VH 具有：如 SEQ ID NO：71 所示的 CD3-HCDR1，如 SEQ ID NO：72 所示的 CD3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：73 所示的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：如 SEQ ID NO：74 所示的 CD3-LCDR1，如 SEQ ID NO：75 所示的 CD3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：76 所示的 CD3-LCDR3；

該 Fc1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：79 所示，Fc2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：80 所示；

式(a)和(b)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0253】 示例性的抗原結合分子具有：

一條包含 SEQ ID NO：99 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：101 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列的第二鏈。

【0254】 示例性的，該抗原結合分子包含一條具有式(c)所示結構的第一鏈、一條具有式(d)所示結構的第二鏈、一條具有式(e)所示結構的第三鏈和一條具有式(f)所示結構的第四鏈，

(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

(e) [GUCY2C-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[Fc2]，

(f) [GUCY2C-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]，

其中該連接子 4 是肽連接子；或連接子 4 不存在；

式(c)、(d)、(e)和(f)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0255】 示例性的，該抗原結合分子包含一條具有式(c)所示結構的第一鏈、一條具有式(d)所示結構的第二鏈、一條具有式(e)所示結構的第三鏈和一條具有式(f)所示結構的第四鏈，

(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

(e) [GUCY2C-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[Fc2]，

(f) [GUCY2C-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]，

其中

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；

該連接子 4 是肽連接子；或連接子 4 不存在；

該 Obscurin 鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：236 所示，Titin 鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：198 所示；

該 Fc1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：85 所示，Fc2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：86 所示；

該 CH1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：84 所示，該 CL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：87 所示；

式(c)、(d)、(e)和(f)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0256】 示例性的，該抗原結合分子包含一條具有式(c)所示結構的第一鏈、一條具有式(d)所示結構的第二鏈、一條具有式(e)所示結構的第三鏈和一條具有式(f)所示結構的第四鏈，

(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

(e) [GUCY2C-VH]-[GGGGS]-[Obscurin 鏈]-[Fc2]，

(f) [GUCY2C-VL]-[GGGGS]-[Titin 鏈]，

其中式(c)、(d)、(e)和(f)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0257】 示例性的，該抗原結合分子包含一條具有式(c)所示結構的第一鏈、一條具有式(d)所示結構的第二鏈、一條具有式(e)所示結構的第三鏈和一條具有式(f)所示結構的第四鏈，

(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

(e) [GUCY2C-VH]-[GGGGS]-[Obscurin 鏈]-[Fc2]，

(f) [GUCY2C-VL]-[GGGGS]-[Titin 鏈]，

其中

該 GUCY2C-VH 具有：如 SEQ ID NO：4 所示的 GUCY2C-HCDR1，如 SEQ ID NO：5 所示的 GUCY2C-HCDR2，和如 SEQ ID NO：27 所示的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：如 SEQ ID NO：7 所示的 GUCY2C-LCDR1，如 SEQ ID NO：8 所示的 GUCY2C-LCDR2，和如 SEQ ID NO：9 所示的 GUCY2C-LCDR3；

該 CD3-VH 具有：如 SEQ ID NO：71 所示的 CD3-HCDR1，如 SEQ ID NO：72 所示的 CD3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：73 所示的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：如 SEQ ID NO：74 所示的 CD3-LCDR1，如 SEQ ID NO：75 所示的 CD3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：76 所示的 CD3-LCDR3；

該 Obscurin 鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：236 所示，Titin 鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：198 所示；

該 Fc1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：85 所示，Fc2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：86 所示；

該 CH1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：84 所示，該 CL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：87 所示；

式(c)、(d)、(e)和(f)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0258】 示例性的抗原結合分子具有：

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：113 的胺基酸序列的第四鏈。

抗原結合分子的變體

【0259】 在某些實施方案中，涵蓋本文中提供的抗原結合分子的胺基酸序列變體。例如，可以期望改善抗體的結合親和力和/或其它生物學特性。可以藉由將合適的修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中，或者藉由肽合成來製備抗體的胺基酸序列變體。此類修飾包括例如對抗原結合分子的胺基酸序列內的殘基的刪除、和/或插入、和/或取代。可以進行刪除、插入、和取代的任何組合以得到最終的構建體，只要最終的構建體擁有期望的特徵，例如抗原結合特性。

取代、插入、和刪除變體

【0260】 在某些實施方案中，提供了具有一處或多處胺基酸取代的抗原結合分子變體。可以在 CDR 和 FR 進行取代。保守取代在表 2 中在“較佳的取代”的標題下顯示。更實質的變化在表 2 中在“示例性取代”的標題下提供，並且如下文參照胺基酸側鏈類別進一步描述的。可以將胺基酸取代引入感興趣的抗體中，並且對產物篩選期望的活性，例如保留/改善的抗原結合，降低的免疫原性，或改善的 ADCC 或 CDC。

【0261】 表 2. 胺基酸的取代

原始殘基	示例性取代	較佳的取代
Ala(A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg(R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn(N)	Gln；His；Asp,Lys；Arg	Gln
Asp(D)	Glu；Asn	Glu
Cys(C)	Ser；Ala	Ser
Gln(Q)	Asn；Glu	Asn
Glu(E)	Asp；Gln	Asp
Gly(G)	Ala	Ala
His(H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile(I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正亮胺酸	Leu
Leu(L)	正亮胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys(K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met(M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe(F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro(P)	Ala	Ala
Ser(S)	Thr	Thr
Thr(T)	Ser	Ser
Trp(W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr(Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val(V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正亮胺酸	Leu

【0262】 依照常見的側鏈特性，胺基酸可以如下分組:

(1) 疏水性的：正亮胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；

(2) 中性，親水性的：Cys，Ser，Thr，Asn，Gln；

(3) 酸性的：Asp，Glu；

(4) 鹼性的：His，Lys，Arg；

(5) 影響鏈取向的殘基：Gly，Pro；

(6) 芳香族的：Trp，Tyr，Phe。

【0263】 非保守取代會是指用一個類別的成員替換另一個類別的成員。

【0264】 一類取代變體涉及取代親本抗體(例如人源化或人抗體)的一個或多個 CDR 殘基。一般地，經選擇用於進一步研究的所得變體相對於親本抗體會具有某些生物學特性(例如升高的親和力，降低的免疫原性)的改變(例如改善)，

和/或會基本上保留親本抗體的某些生物學特性。一種例示性的取代變體是親和力成熟的抗體，可以例如使用基於噬菌體展示的親和力成熟技術(如本文所述的那些技術)，便利地產生該抗體。簡言之，將一個或多個 CDR 殘基突變，並將變體抗體在噬菌體上展示，並對其篩選特定的生物學活性(例如結合親和力)。可以對 CDR 做出改變(例如取代)，例如以改善抗體親和力。可以對 CDR“熱點”，即在體細胞成熟過程期間以高頻率經歷突變的密碼子所編碼的殘基，和/或接觸抗原的殘基做出此類改變，同時對所得的變體 VH 或 VL 測試結合親和力。在親和力成熟的一些實施方案中，藉由多種方法(例如易錯 PCR、鏈改組、或寡核苷酸指導的誘變)的任一種，將多樣性引入所選擇用於成熟的可變基因中。然後，創建次級文庫。然後，篩選文庫以鑑定具有期望的親和力的任何抗體變體。另一種引入多樣性的方法涉及 CDR 定向的方法，其中將幾個 CDR 殘基(例如一次 4-6 個殘基隨機化。可以例如使用丙胺酸掃描誘變或建模來特異性鑑定涉及抗原結合的 CDR 殘基)。

【0265】 在某些實施方案中，取代、插入或缺失可以在一個或多個 CDR 內發生，只要此類變化不實質性降低抗體結合抗原的能力。例如，可以對 CDR 做出保守變化(例如保守取代，如本文中提供的，其不實質性降低結合親和力。在上文提供的變體 VH 和 VL 序列的某些實施方案中，每個 CDR 是未改變的，或者含有不超過 1、2 或 3 處胺基酸取代。

【0266】 一種可用於鑑定抗體中可以作為誘變靶位的殘基或區域的方法稱作“丙胺酸掃描誘變”。在這種方法中，鑑定一個殘基或殘基組(例如帶電荷的殘基，諸如 Arg、Asp、His、Lys 和 Glu)，並且替換為中性或帶負電荷的胺基酸(例如，Ala 或聚丙胺酸)，以確定該抗體與抗原的相互作用是否受影響。可以

在對初始取代顯示功能敏感性的胺基酸位置引入進一步的取代。此外，可藉由研究抗原-抗體複合物的晶體結構來鑑定抗體與抗原間的接觸點。這些接觸殘基及鄰近殘基可以作為取代候選物被打靶或消除。可以篩選變體以確定它們是否含有期望的特性。

【0267】 胺基酸序列插入包括：在胺基和/或羧基端融合 1 個殘基或長度為 100 或更多個殘基的多肽；和單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。在末端插入的例子包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子的其它插入變體包括，在抗體的 N 或 C 端融合有酶(或延長抗體的血清半衰期的多肽)的融合物。

Fab 的改造

【0268】 在一個方面，本揭露的抗原結合分子中，該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊兩者之一是經替換的 Fab，該經替換的 Fab 包含重鏈可變區、輕鏈可變區、Titin 鏈和 Obscurin 鏈。在經替換的 Fab 中，Fab 原有的 CH1 和 CL 被 Titin 鏈和 Obscurin 鏈所替換。示例性的，Titin 鏈和 Obscurin 鏈的序列如表 3-1 和表 3-2 所示。

【0269】 表 3-1. Titin 鏈的胺基酸序列

編號	SEQ ID NO	胺基酸序列
T.0	182	GIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVACAFTGEPTPEVTWSCGGRKIHSQEQ GRFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.1	183	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.2	184	GIPPKIEALPSDISIDEGKCLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.3	185	GIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVASCFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.4	186	GIPPKIEALPSDISIDEGKVLCVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.5	187	KAGIRGIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIH SQEQGRFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNI HIRSI
T.6	188	KAGIRGIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVACAFTGEPTPEVTWSCGGRKIH SQEQGRFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNI HIRSI
T.7	189	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDLTTLIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.8	190	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDLTTLIIKDVQRQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI
T.9	191	GIWPKIECLPIDLSIDEGKVLMVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQ GRFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGMEFGSDSATVNIHIRSI
T.10	192	GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDLTTLIIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI
T.11	193	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTSGKKISSEEGG RFHIESTEDLTTLIIMDVQKQDGGVYTLSLGNDLGSDSATVNIHIRSI
T.12	194	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSEEGG RFHIESTEDLTTLIIMDVQKQDGGVYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.13	195	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIESTEDLTTLIIMDVQKQDGGVYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.14	196	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIESTEDLTTLIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.15	197	KAGIRGIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIH SQEQGRFHIESTEDLTTLIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHI RSI
T.16	198	GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI
T.17	199	GIPPKIECLPIDISIDEGKCLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI
T.18	200	GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASCFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

【0270】 表 3-2. Obscurin 鏈的胺基酸序列

編號	SEQ ID NO	胺基酸序列
O.0	201	SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQV DAEA
OL.0	202	QGSPPCFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAA SERLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGVYVCRARNAAGEAYAAAAVT VLEPP
O.1	203	SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFACVGLQV DAEA
O.2	204	SGCPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQV DAEA
O.3	205	SGAPRFLTCPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQV DAEA
O.4	206	SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVD AEA
O.5	207	SGCPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFAAVGLQVD AEA
O.6	208	SGAPRFLTCPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFAAVGLQVD AEA
O.7	209	SGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQV DAEA
O.8	210	SGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQV DAEA
O.9	211	SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQV DAEA
O.10	212	SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQV DAEA
O.11	213	DQPQFSGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQ PVAAGARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACV GLQVDAEA
O.12	214	DQPQFSGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQ PVAAGARFRLAQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACV GLQVDAEA
O.13	215	DQPQFSGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQ PVAAGARFRLAQDGDLYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACV GLQVDAEA
O.14	216	DQPQFSGAPRFRTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQ PVAAGARFRLAQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACV GLQVDAEA
O.15	217	DQPQFSGAPRFRTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQ PVAAGARFRLAQDGDLYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACV GLQVDAEA

O.16	218	DQPQFSGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQ PVAAGARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAA VGLQVDAEA
OL.1	219	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAA SERLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGCYVCRARNAAGEAYAAAAVT VLEPP
OL.2	220	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAA SERLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGVYVCRARNAACEAYAAAAVT VLEPP
OL.3	221	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAA SERLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGVYVCRARNAAGECYAAAAVT VLEPP
OL.4	222	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAA SERLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGCYVSRARNAAGEAYAAAAVT VLEPP
OL.5	223	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAA SERLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGVYVSRARNAACEAYAAAAVT VLEPP
OL.6	224	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAA SERLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGVYVSRARNAAGECYAAAAVT VLEPP
O.17	225	SGAPRFLTRPKSYTVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLAQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQV DAEA
O.18	226	SEAPRFLTRPLAFVVSEGKDATLSSQIVGDPPPEVTWEKDQQPITAGA RFRLAQDGDVYRLEILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDA EG
O.19	227	SGAPRFLTRPLAFVVSVGKLAMLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAG ARFRLLQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVD AEA
O.20	228	SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDKQPVTAG ARFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACLGLQVD AEA
O.21	229	SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVTAG ARFRLAQDGDLYRLKILDLTLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVG AEA
O.22	230	SGAPRFLTRPLSYVVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVTAG ARFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVG AEA
O.23	231	DQPQFSGAPRFLTRPLSYVVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLP VTAGARFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVG LEVGAEA
O.24	232	SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG VRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACLGLQVD AEA
O.25	233	SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG VRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQV DAEA
O.26	234	SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG VRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQV DAEA
O.27	235	SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG VRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQV DAEA

O.28	236	SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG VRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQV DAEA
O.29	237	SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG VRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQV DAEA
O.30	238	SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG VRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQV DAEA
O.31	239	SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG VRFRLAQDGDLYRLKILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQC DAEA
O.32	240	SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG VRFRLAQDGDLYRLKILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQC DAEA
O.33	241	SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG VRFRLAQDGDLYRLKILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQC DAEA

Fc 區的改造

【0271】 在一個方面，本揭露的抗原結合分子的 Fc 區包含一個或多個胺基酸取代，該一個或多個胺基酸取代減少其與 Fc 受體的結合，例如其與 Fcγ 受體的結合，並且降低或消除效應子功能。天然 IgG Fc 區，具體地是 IgG_1 Fc 區或 IgG_4 Fc 區，可能導致本揭露的抗原結合分子靶向表達 Fc 受體的細胞，而不是表達抗原的細胞。本揭露改造的 Fc 區表現出降低的對 Fc 受體的結合親和力和/或降低的效應子功能。在一些實施方案中，改造的 Fc 區與天然 Fc 區相比，對 Fc 受體的結合親和力下降 50%、80%、90%或 95%以上。在一些實施方案中，該 Fc 受體是 Fcγ 受體。在一些實施方案中，該 Fc 受體是人 Fcγ 受體，例如 FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIB、FcγRIIIa。在一些實施方案中，改造的 Fc 區與天然 Fc 區相比，對補體，如 C1q 的結合親和力也降低。在一些實施方案中，改造的 Fc 區與天然 Fc 區相比，對新生兒 Fc 受體(FcRn)的結合親和力不降低。在一些實施例中，改造的 Fc 區具有降低的效應子功能，該降低的效應子功能可以包括但不限於以下中的一個或多個：降低的補體依賴性細胞毒性(CDC)、降低的抗體依賴性

細胞介導的細胞毒性(ADCC)、降低的抗體依賴性細胞吞噬(ADCP)、減少的細胞因子分泌、減少的免疫複合物介導的抗原呈遞細胞的抗原攝取、減少的與 NK 細胞的結合、減少的與巨噬細胞的結合、減少的與單核細胞的結合、減少的與多形核細胞的結合、減少的直接信號傳導誘導性細胞凋亡、降低的樹突細胞成熟或減少的 T 細胞引發。對於 IgG_1 Fc 區，在 238、265、269、270、297、327 和 329 等位置的胺基酸殘基取代可降低的效應子功能。在一些實施方案中，該 Fc 區是人 IgG_1 Fc 區，並且在 234 和 235 位置的胺基酸殘基為 A，編號依據為 EU 索引。對於 IgG_4 Fc 區，在 228 等位置的胺基酸殘基取代可降低的效應子功能。

【0272】 抗原結合分子還可包含二硫鍵改造，例如第一亞基的 354C 和第二亞基的 349C。為增加抗原結合分子的血清半衰期，可以引入 252Y、254T 和 256E 的突變。

【0273】 當抗原結合分子包含與 Fc 區的兩個亞基融合的不同結合模塊，可能導致不期望的同源二聚化。為了提高產率和純度，因此在本揭露的抗原結合分子的 Fc 區中引入促進異源二聚化的修飾將是有利的。在一些實施方式中，本揭露的 Fc 區包含根據杵臼(knob-into-hole，KIH)技術的改造，該方法涉及在第一亞基的界面處引入凸起結構(knob)以及在第二亞基的界面處引入孔結構(hole)。使得該凸起結構可以定位在孔結構中，促進異源二聚體的形成並抑制同源二聚體的產生。凸起結構是藉由用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)取代來自第一亞基的界面的小胺基酸側鏈而構建的。而孔結構是藉由用較小的胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)取代大胺基酸側鏈而在第二亞基的界面中創建的。凸起結構和孔結構藉由改變編碼多肽的核酸來製備，可選的胺基酸取代如表 4 所示：

【0274】 表 4. KIH 突變組合

第一亞基	T366Y	T366W	T394W	F405W	T366W	T366Y F405A	T366W F405W	F405W Y407A
第二亞基	Y407T	Y407A	F405A	T394S	T366S L368A Y407V	T394W Y407T	T394W Y407A	T366W T394S

【0275】 除了杵臼技術外，用於修飾重鏈的 CH3 結構域以實現異源二聚化的其他技術也是本領域中已知的，例如 WO1996027011A1、WO1998050431A2、EP1870459A1 、 WO2007110205A2 、 WO2009089004A1 、 WO2010129304A2 、WO2011143545A1、WO2012058768A1、WO2013157954A1 和 WO2013096291A2。

【0276】 Fc 區的 C 末端可以是以胺基酸殘基 PGK 結束的完整 C 末端；也可以是截短的 C 末端，例如在該截短的 C 末端中去除了一個或兩個 C 末端胺基酸殘基。在一個較佳的方面中，重鏈的 C 末端是以 PG 結束的縮短的 C 末端。因此，在一些實施方式中，完整抗體的組成物可以包括去除了所有 K447 殘基和/或 G446+K447 殘基的抗體群體。在一些實施方式中，完整抗體的組成物可以包括沒有去除 K447 殘基和/或 G446+K447 殘基的抗體群體。在一些實施方式中，完整抗體的組成物具有帶有和不帶有 K447 殘基和/或 G446+K447 殘基的抗體混合物的抗體群體。

重組方法

【0277】 抗原結合分子可以使用重組方法來產生。對於這些方法，提供編碼抗原結合分子的一個或更多個分離的核酸。

【0278】 在天然抗體、天然抗體片段或具有同源二聚體重鏈的雙特異性抗體的情況下，需要兩個核酸，一個用於輕鏈或其片段，一個用於重鏈或其片段。此類核酸編碼包含抗體 VL 的胺基酸序列和/或包含抗體 VH 的胺基酸序列(例如

抗體的輕鏈和/或重鏈)。這些核酸可以在相同的表達載體上或在不同的表達載體上。

【0279】 在具有異二聚體重鏈的雙特異性抗體的情況下，需要例如四個核酸，一個用於第一輕鏈，一個用於包含第一異源單體 Fc 區多肽的第一重鏈，一個用於第二輕鏈，並且一個用於包含第二異源單體 Fc 區多肽的第二重鏈。這四個核酸可包含在一個或更多個核酸分子或表達載體中，通常這些核酸位於兩個或三個表達載體上，即一個載體可包含這些核酸中的多於一個。

【0280】 在一個實施方案中，本揭露提供了編碼如前所述的抗體的分離的核酸。此類核酸可以獨立地編碼前述的任一多肽鏈。在另一方面中，本揭露提供了包含此類核酸的一種或多種載體(例如表達載體)。在另一方面中，本揭露提供了包含此類核酸的宿主細胞。在一個實施方案中，提供製備抗原結合分子的方法，其中該方法包括，在適合抗體表達的條件下，培養包含編碼該抗體的核酸的宿主細胞，如上文所提供的，和視需要地從宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該抗體。

【0281】 為了重組產生抗原結合分子，將編碼蛋白的核酸分離並插入一個或更多個載體中，用於在宿主細胞中進一步選殖和/或表達。此類核酸可以使用常規程序容易地分離和測序(例如藉由使用能夠與編碼抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針)，或者藉由重組方法產生或藉由化學合成獲得。

【0282】 用於選殖或表達編碼抗體的載體的適當宿主細胞包括本文描述的原核或真核細胞。例如，抗體可在細菌中產生，特別是當抗體不需要糖基化和 Fc 效應子功能時。在表達後，抗體可以在可溶級分中從細菌細胞糊狀物分離，並且可進一步純化。

【0283】 除了原核生物以外，真核微生物諸如絲狀真菌或酵母也是用於編碼抗體的載體的合適的株或表達宿主，包括真菌和酵母菌株，其糖基化途徑已經“人源化”，導致產生具有部分或完全人糖基化模式的抗體。適於表達(糖基化)抗體的合適的宿主細胞也可源自多細胞生物體(無脊椎動物和脊椎動物)；無脊椎動物細胞的例子包括植物和昆蟲細胞。已經鑑定了許多杆狀病毒株，其可與昆蟲細胞聯合使用，特別是用於草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞的轉染；還可利用植物細胞培養物作為宿主，例如 US5959177、US 6040498、US6420548、US 7125978 和 US6417429；也可將脊椎動物細胞用作宿主，例如適應於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞系。適宜的哺乳動物宿主細胞系的其它例子是經 SV40 轉化的猴腎 CV1 系(COS-7)；人胚腎系(293 或 293T 細胞)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠塞托利(sertoli)細胞(TM4 細胞)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；水牛鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL3A)；人肺細胞(W138)；人肝細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；TRI 細胞；MRC 5 細胞；和 FS4 細胞。其它適宜的哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR-CHO 細胞；以及骨髓瘤細胞系，如 Y0、NS0 和 Sp2/0。關於適合產生抗體的某些哺乳動物宿主細胞系的綜述參見例如 Yazaki，P.和 Wu，A.M.，*Methods in Molecular Biology*，Vol.248，Lo，B.K.C.(編)，Humana Press，Totowa，NJ (2004)，第 255-268 頁。

免疫綴合物

【0284】 本揭露還提供免疫綴合物，其包含與一種或多種細胞毒性劑綴合的抗原結合分子，該一種或多種細胞毒性劑為諸如化學治療劑或藥物、生長抑制

劑、毒素(例如細菌、真菌、植物或動物來源的蛋白質毒素、酶活性毒素，或它們的片段、或放射性同位素。

診斷與治療組成物

【0285】 在某些實施方案中，本揭露提供的抗原結合分子可用於檢測生物學樣品中 GUCY2C 和/或 CD3 的存在。在用於本文時，術語“檢測”涵蓋定量或定性檢測。在某些實施方案中，生物學樣品包含細胞或組織，諸如腫瘤組織。

【0286】 在一個實施方案中，提供了在診斷或檢測方法中使用的抗原結合分子。在又一方面，提供了檢測生物學樣品中 GUCY2C 和/或 CD3 的存在的方法。在某些實施方案中，該方法包括在適宜條件下使生物學樣品與抗原結合分子接觸，並檢測是否在檢測試劑與抗原之間形成複合物。此類方法可以是體外或體內方法。在一個實施方案中，使用抗原結合分子來選擇適合治療的受試者，例如 GUCY2C 和/或 CD3 是用於選擇患者的生物標誌物。

【0287】 可使用本揭露的抗原結合分子來診斷的示例性病症，例如增殖性疾病或腫瘤(如癌症)。

【0288】 在某些實施方案中，提供了經標記的抗原結合分子。標記物包括但不限於直接檢測的標記物或模塊(諸如螢光、發色、電子緻密、化學發光、和放射性標記物)，和間接檢測的模塊(例如，經由酶反應或分子相互作用間接檢測的模塊，諸如酶或配體)。

【0289】 在另外的方面，提供包含該抗原結合分子的醫藥組成物，例如，用於以下任何治療方法。在一個方面，醫藥組成物包含本文提供的任何抗原結合分子和藥學上可接受的載體。在另一個方面，醫藥組成物包含本文提供的任何抗原結合分子和至少一種另外的治療劑。

【0290】 本揭露所述的抗原結合分子的醫藥組成物藉由以下製備：將具有所需純度的此類抗原結合分子與一種或更多種視需要的藥學上可接受的載體混合，該醫藥組成物為凍乾組成物或水溶液的形式。用於體內施用的製劑一般是無菌的。無菌性可容易地實現，例如藉由穿過無菌濾膜過濾。

治療方法與施用途徑

【0291】 本文提供的任何抗原結合分子可用於治療方法。

【0292】 在又一個方面，本揭露提供抗原結合分子在藥物的製造或製備中的用途。在一個實施方案中，該藥物用於治療增殖性疾病或腫瘤。並且該藥物是以對上述疾病的有效量的形式存在的。在一些實施方式中，該有效量是單位日劑量或單位週劑量。在一個此類實施方案中，該用途進一步包括向受試者施用有效量的至少一種另外的治療劑(例如一種、兩種、三種、四種、五種或六種另外的治療劑)。根據任意以上實施方案的“受試者”可以是人。

【0293】 在又一個方面，提供包含該抗原結合分子的醫藥組成物，例如，其用於以上任何製藥用途或治療方法。在另一個實施方案中，醫藥組成物還包含至少一種另外的治療劑。

【0294】 本揭露的抗原結合分子可單獨使用或與其他試劑聯合用於治療。例如，本揭露的抗原結合分子可與至少一種另外的治療劑共同施用。在一些實施方案中，該另外的治療劑是特異性結合 EGFR 和 CD28 的雙特異性抗體。

【0295】 本揭露的抗原結合分子(和任何另外的治療劑)可藉由任何合適的手段施用，包括腸胃外、肺內和鼻內，並且如果需要局部治療，則病灶內施用。腸胃外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下施用。給藥可以藉由任何適當的途徑，例如，藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射，這部分取決於施用是

短期的還是長期的。本文考慮多種給藥時間方案，包括但不限於，單次或在多個時間點多次施用，推注施用和脈衝輸注。

【0296】 本揭露的抗原結合分子將以符合良好醫療實踐的方式配製、給藥和施用。在此背景下考慮的因素包括所治療的具體病症、所治療的具體哺乳動物、個體患者的臨床狀況、病症的起因、試劑的遞送部位、施用方法、施用時間安排以及醫學從業者已知的其他因素。抗原結合分子無需但視需要地與目前用於預防或治療該病症的一種或更多種試劑一起配製。此類其它試劑的有效量取決於醫藥組成物中存在的抗原結合分子的量、病症或治療的類型以及上文討論的其它因素。這些通常以與本文所述相同的劑量和施用路徑使用，或以本文所述劑量的約 1 至 99%使用，或以任何劑量使用，並藉由經驗/臨床確定為合適的任何途徑使用。

【0297】 為了預防或治療疾病，本揭露的抗原結合分子(當單獨使用或與一種或更多種其他另外的治療劑組合使用時)的適當的劑量將取決於待治療的疾病的類型，治療分子的類型，疾病的嚴重性和病程，是為預防還是治療目的施用，之前的治療，患者的臨床病史和對治療分子的響應，和主治醫師的判斷。治療分子恰當地以一次或經過一系列治療施用於患者。取決於疾病的類型和嚴重性，約 1μg/kg 至 15mg/kg 的抗原結合分子可以是用於施用至患者的初始候選劑量，不管例如是藉由一次或更多次分開的施用還是藉由連續輸注。一種典型的每日劑量可能在約 1μg/kg 至 100mg/kg 或更多的範圍內，這取決於上文提及的因素。相應的，以 50kg 體重為例，示例性的單位日劑量為 50μg -5g。

製品

【0298】 在本揭露的另一方面中，提供一種製品，該製品包含可用於治療、預防和/或診斷上述病症的材料。該製品包含容器和在容器上或與容器聯合的標簽或包裝插頁(package insert)。合適的容器包括，例如，瓶子、管形瓶、注射器、IV 溶液袋等。容器可以自各種材料諸如玻璃或塑料形成。容器裝有單獨或與另一種組成物組合有效治療，預防和/或診斷疾患的組成物，並且可具有無菌的存取口(例如，容器可以是具有由皮下注射針可刺穿的塞子的靜脈內溶液袋或管形瓶)。組成物中的至少一種活性試劑是本揭露的抗原結合分子。標簽或包裝插頁指示使用該組成物是來治療選擇的病況。此外，製品可以包含：(a) 其中裝有組成物的第一容器，其中該組成物包含本揭露的抗原結合分子；和 (b)其中裝有組成物的第二容器，其中該組成物包含另外的細胞毒性劑或其他方面的治療劑。本揭露的該實施方案中的製品可進一步包含包裝插頁，該包裝插頁指示該組成物可以用於治療特定病況。備選地，或另外地，製品可進一步包含第二(或第三)容器，該第二(或第三)容器包含藥學上可接受的緩衝液。從商業和用戶立場，它可進一步包括所需的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、濾器、針頭和注射器。

實施例與測試例

【0299】 以下結合實施例和測試例進一步描述本揭露，但這些實施例和測試例並非限制著本揭露的範圍。本揭露實施例和測試例中未註明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件，如冷泉港的抗體技術實驗手冊，分子選殖手冊；或按照原料或商品製造廠商所建議的條件。未註明具體來源的試劑，為市場購買的常規試劑。

實施例 1. 含有 Titin 鏈/Obscurin 鏈的抗原結合分子

【0300】 本揭露的 Titin 鏈/Obscurin 鏈可以來源於任意適宜的多肽，包括來源於 WO2021139758A1(藉由援引完整收入本文)和 CN202110527339.7 及將其作為優先權文件的專利(藉由援引完整收入本文)中的多肽。構建雙特異性抗體，其中 CL 為 WO2021139758A1 中的 kappa 輕鏈恆定區，Titin 鏈和 Obscurin 鏈的胺基酸序列見表 3-1 和表 3-2，連接子序列包括 GGGGS(SEQ ID NO：90)、ASTKG(SEQ ID NO：243)或 RTVAS(SEQ ID NO：244)，本實施例中的 Fc1、Fc2、CH1 的胺基酸序列如下所示。

> 實施例 1-Fc1 (knob，SEQ ID NO：85)

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

> 實施例 1-Fc2 (hole，SEQ ID NO：86)

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

> 實施例 1-CH1 (SEQ ID NO：84)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
C

1.1 DI 雙特異性抗體

【0301】 參照 WO2021139758A1 的實施例 5，構建抗 hNGF 和 hRANKL 的 DI 雙特異性抗體：DI-2 至 DI-20，其包含如下所述的第一重鏈、第二重鏈、第一輕鏈和第二輕鏈：

第一重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH1-I]-[連接子 1]-[Obscurin 鏈]-[Fc2]，

第一輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL1-I]-[連接子 2]-[Titin 鏈]，

第二重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH2-D]-[CH1]-[Fc1]，和

第二輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL2-D]-[CL]；

其中，VH1-I 和 VL1-I 分別為 WO2021139758A1 中 I0 的重鏈可變區和輕鏈可變區，VH2-D 和 VL2-D 分別為 WO2021139758A1 中 D0 的重鏈可變區和輕鏈可變區。本實施例中 DI 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈、Titin 鏈、連接子 1、連接子 2 結構見下表。

【0302】 表 5. DI 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈/ Titin 鏈和連接子對應表

編號	第一重鏈		第一輕鏈	
	Obscurin 鏈	連接子 1	Titin 鏈	連接子 2
DI-2	O.20	GGGGS	T.10	GGGGS
DI-3	O.25	GGGGS	T.16	GGGGS
DI-4	O.26	GGGGS	T.17	GGGGS
DI-5	O.27	GGGGS	T.18	GGGGS
DI-6	O.28	GGGGS	T.16	GGGGS
DI-7	O.29	GGGGS	T.17	GGGGS
DI-8	O.30	GGGGS	T.18	GGGGS
DI-9	O.31	GGGGS	T.16	GGGGS
DI-10	O.32	GGGGS	T.17	GGGGS
DI-11	O.33	GGGGS	T.18	GGGGS
DI-12	O.25	ASTKG	T.16	RTVAS
DI-13	O.26	ASTKG	T.17	RTVAS
DI-14	O.27	ASTKG	T.18	RTVAS
DI-15	O.28	ASTKG	T.16	RTVAS
DI-16	O.29	ASTKG	T.17	RTVAS
DI-17	O.30	ASTKG	T.18	RTVAS
DI-18	O.31	ASTKG	T.16	RTVAS
DI-19	O.32	ASTKG	T.17	RTVAS
DI-20	O.33	ASTKG	T.18	RTVAS

註：表格中 Titin 鏈和 Obscurin 鏈的編號見表 3-1 和表 3-2。

【0303】 採用 WO2021139758A1 的測試例 4 中的方法檢測 DI-2 至 DI-20 雙特異性抗體與其抗原的結合活性。對抗體進行熱穩定性研究。研究方法：用 PBS 將抗體的濃度稀釋至 5 mg/mL，採用高通量微分掃描螢光儀(UNCHAINED，規格型號：Unit)測定其熱穩定性。實驗結果表明，改造後的雙特異性抗體對抗原的結合活性沒有顯著變化；並且，與 DI-2 相比，DI-4 至 DI-8、DI-10 至 DI-16、DI-20 的 Tm1 (°C)、Tonset (°C)有明顯的提升，雙特異性抗體的熱穩定性更優。

【0304】 表 6. DI 雙特異性抗體的結合活性檢測

編號	RANKL	NGF	編號	RANKL	NGF
	EC_{50}(nM)			EC_{50}(nM)	
DI-2	0.3832	6.633	DI-12	0.4125	6.5156
DI-3	0.3613	5.7730	DI-13	0.4440	5.5420
DI-4	0.3959	6.2930	DI-14	0.4182	3.2610
DI-5	0.3290	6.1890	DI-15	0.2206	5.2800
DI-6	0.2509	5.6720	DI-16	0.1474	5.5140
DI-7	0.2557	6.6430	DI-17	0.2329	6.7270
DI-8	0.3643	7.6250	DI-18	0.2662	5.9080
DI-9	0.2944	8.4950	DI-19	0.1843	5.9280
DI-10	0.3460	7.1660	DI-20	0.3184	6.4250
DI-11	0.3721	10.9600			

【0305】 表 7. DI 雙特異性抗體的熱穩定性實驗結果

編號	Tm1 (°C)	Tonset (°C)	編號	Tm1 (°C)	Tonset (°C)
DI-2	55.6	48.3	DI-11	57.35	-
DI-4	60.1	52.493	DI-12	59.9	51.726
DI-5	61	51.967	DI-13	61	50.988
DI-6	60.8	53.012	DI-14	61.2	52.191
DI-7	60.34	52.003	DI-15	60.41	50.558
DI-8	60.61	50.425	DI-16	61.5	50.691
DI-10	60.2	52.766	DI-20	60.7	51.859

【0306】 採用 10mM 乙酸，pH5.5，9%蔗糖的緩衝液配製含 DI 雙特異性抗體的溶液，將溶液置於 40℃恆溫箱中孵育四週，結束後將抗體濃度濃縮至孵育開始時濃度，觀察溶液沉澱情況。實驗結果表明，DI-2 雙特異性抗體組溶液出現沉澱，DI-3 至 DI-7 相比 DI-2 具有更好的穩定性。

【0307】 表 8. DI 雙特異性抗體的沉澱

編號	開始濃度	第 4 週濃縮到濃度	溶液沉澱情況
DI-2	20 mg/mL	20 mg/mL	出現沉澱
DI-3	20 mg/mL	20 mg/mL	無沉澱
DI-4	60 mg/mL	60 mg/mL	無沉澱
DI-5	25 mg/mL	25 mg/mL	無沉澱
DI-6	60 mg/mL	60 mg/mL	無沉澱
DI-7	16 mg/mL	16 mg/mL	無沉澱

1.2 PL 雙特異性抗體

【0308】 構建抗 hPDL1 和 hCTLA4 的 PL 雙特異性抗體：PL-1 至 PL-19，其包含如下所述的第一重鏈、第二重鏈、第一輕鏈和第二輕鏈：

第一重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH1-P]-[連接子 1]-[Obscurin 鏈]-[Fc1]，

第一輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL1-P]-[連接子 2]-[Titin 鏈]，

第二重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH2-L]-[CH1]-[Fc2]，和

第二輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL2-L]-[CL]；

其中，VH1-P 和 VL1-P 分別為 WO2020177733A1 中 h1831K 抗體的重鏈可變區和輕鏈可變區，VH2-L 和 VL2-L 的胺基酸序列如下所示。

> VH2-L(SEQ ID NO：180)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEW
VTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCART
GWLGPFDYWGQGTLVTVSS

> VL2-L(SEQ ID NO：181)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY
GAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGT
KVEIK

【0309】 本實施例中 PL 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈、Titin 鏈、連接子 1、連接子 2 結構見下表。

【0310】 表 9. PL 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈/ Titin 鏈和連接子對應表

編號	第一重鏈		第一輕鏈	
	Obscurin 鏈	連接子 1	Titin 鏈	連接子 2
PL-1	O.20	GGGGS	T.10	GGGGS
PL-2	O.25	GGGGS	T.16	GGGGS
PL-3	O.26	GGGGS	T.17	GGGGS
PL-4	O.27	GGGGS	T.18	GGGGS
PL-5	O.28	GGGGS	T.16	GGGGS
PL-6	O.29	GGGGS	T.17	GGGGS
PL-7	O.30	GGGGS	T.18	GGGGS
PL-8	O.31	GGGGS	T.16	GGGGS
PL-9	O.32	GGGGS	T.17	GGGGS
PL-10	O.33	GGGGS	T.18	GGGGS
PL-11	O.25	ASTKG	T.16	RTVAS
PL-12	O.26	ASTKG	T.17	RTVAS
PL-13	O.27	ASTKG	T.18	RTVAS
PL-14	O.28	ASTKG	T.16	RTVAS
PL-15	O.29	ASTKG	T.17	RTVAS
PL-16	O.30	ASTKG	T.18	RTVAS
PL-17	O.31	ASTKG	T.16	RTVAS
PL-18	O.32	ASTKG	T.17	RTVAS
PL-19	O.33	ASTKG	T.18	RTVAS

註：表格中 Titin 鏈和 Obscurin 鏈的編號見表 3-1 和表 3-2。

【0311】 參照 WO2021139758A1 中測試例 4 中的 ELISA 方法檢測 PL 雙特異性抗體的結合活性，其中 hPDL1、hCTLA4 抗原購自：Sino biology。對抗體進行熱穩定性研究。方法：用 PBS 將抗體的濃度稀釋至 1.4-3 mg/mL，採用高通量微分掃描螢光儀(UNCHAINED，規格型號：Unit)測定其熱穩定性。實驗結果表明，PL 雙特異性抗體對抗原仍具有良好的結合活性；並且，與 PL-1 相比，PL-

2 至 PL-19 的 Tm1 (°C)、Tagg 266 (°C)、Tonset (°C)有明顯的提升，雙特異性抗體的熱穩定性更優。

【0312】 表 10. PL 雙特異性抗體的結合活性檢測

編號	hPDL1	hCTLA4	編號	hPDL1	hCTLA4
	EC_{50}(nM)			EC_{50}(nM)	
PL-1	1.6	16.5	PL-11	0.6	5.6
PL-2	0.5	8.0	PL-12	0.5	8.0
PL-3	0.6	7.9	PL-13	0.5	4.4
PL-4	0.7	6.5	PL-14	1.3	6.0
PL-5	0.7	6.7	PL-15	1.4	3.2
PL-6	0.8	5.3	PL-16	1.7	34.9
PL-7	0.5	7.3	PL-17	1.4	6.2
PL-8	1.4	14.5	PL-18	1.6	6.7
PL-9	0.6	5.5	PL-19	1.6	6.5
PL-10	0.6	6.9			

【0313】 表 11. PL 雙特異性抗體的熱穩定性實驗結果

編號	Tm1 (°C)	Tagg 266 (°C)	Tonset (°C)	編號	Tm1 (°C)	Tagg 266 (°C)	Tonset (°C)
PL-1	61.64	64.82	52.566	PL-11	65.88	-	57.976
PL-2	66.20	66.55	58.317	PL-12	65.54	67.94	-
PL-3	64.07	68.28	57.661	PL-13	71.85	68.17	58.581
PL-4	70.71	67.29	56.246	PL-14	74.18	69.42	58.589
PL-5	74.56	68.11	58.407	PL-15	70.96	69.91	58.622
PL-6	70.43	70.12	61.069	PL-16	63.48	68.98	58.702
PL-7	68.46	67.41	63.031	PL-17	70.15	69.86	56.193
PL-8	65.00	-	-	PL-18	-	69.43	-
PL-9	69.24	67.83	58.597	PL-19	-	69.52	57.766
PL-10	69.63	68.12	56.788				

1.3 HJ 雙特異性抗體

【0314】 構建抗 hIL5 和 hTSLP 的 HJ 雙特異性抗體：HJ-3 至 HJ11，其包含如下所述的第一重鏈、第二重鏈、第一輕鏈和第二輕鏈：

第一重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH1-H]-[連接子 1]-[Titin 鏈]-[Fc1]，

第一輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL1-H]-[連接子 2]-[Obscurin 鏈]，

第二重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH2-J]-[CH1]-[Fc2]，和

第二輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL2-J]-[CL]；

其中，VH1-H 和 VL1-H 分別為 WO2021139758A1 中 H0 的重鏈可變區和輕鏈可變區，VH2-J 和 VL2-J 分別為 WO2021139758A1 中 J1 的重鏈可變區和輕鏈可變區。本實施例中 HJ 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈、Titin 鏈、連接子 1、連接子 2 結構見下表。

【0315】 表 12. HJ 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈/Titin 鏈和連接子對應表

編號	第一重鏈		第一輕鏈	
	Titin 鏈	連接子 1	Obscurin 鏈	連接子 2
HJ-3	T.10	GGGGS	O.20	GGGGS
HJ-5	T.16	GGGGS	O.25	GGGGS
HJ-6	T.16	GGGGS	O.27	GGGGS
HJ-7	T.16	GGGGS	O.28	GGGGS
HJ-8	T.16	ASTKG	O.25	RTVAS
HJ-9	T.16	ASTKG	O.27	RTVAS
HJ-10	T.16	ASTKG	O.28	RTVAS
HJ-11	T.16	ASTKG	O.29	RTVAS

【0316】 參照 WO2021139758A1 中測試例 4 中的方法檢測 HJ 雙特異性抗體的抗原結合活性。對抗體的熱穩定性進行研究，方法：用 10mM 乙酸 pH5.5、9%蔗糖的緩衝液配製 HJ 雙特異性抗體稀釋溶液，然後藉由超濾濃縮的方法將雙特異性抗體濃縮，獲得不同濃度的 HJ 雙特異性抗體溶液(HJ 雙特異性抗體的濃度見表 13-2)，然後將濃縮溶液置於 40℃恆溫箱中孵育，第 0 天(也即 40℃孵育開始前，D0)，第 7 天(40℃孵育第 7 天，D7)，第 14 天(40℃孵育第 14 天，D14)，第 21 天(40℃孵育第 21 天，D21)和第 28 天(40℃孵育第 28 天，D28)檢測樣品的 SEC 純度，40℃孵育 28 天後，馬上取樣檢測樣品 CE-SDS 純度。實驗結

果表明，本揭露構建的 HJ 雙特異性抗體對抗原的結合活性沒有顯著變化；並且，與 HJ-3 相比，HJ-5 至 HJ-11 雙特異性抗體的熱穩定性更優。

【0317】 表 13-1. HJ 雙特異性抗體的結合活性檢測

編號	hIL5	hTSLP	編號	hIL5	hTSLP
	EC_{50}(nM)			EC_{50}(nM)	
HJ-3	17.38	3.234	HJ-8	18.74	3.332
HJ-5	15.96	2.639	HJ-9	10.86	3.184
HJ-6	37.05	2.884	HJ-10	20.81	3.173
HJ-7	17.69	2.182	HJ-11	9.464	3.005

【0318】 表 13-2. HJ 雙特異性抗體加速穩定性實驗結果

編號	D0 濃度 (mg/mL)	D0 SEC 純度(%)	D28 SEC 純度(%)	D28△ SEC 純度(%)	D28 非還原 CE-SDS 純度 (%)
HJ-3	50	98	84	14	67
HJ-5	60.8	98.09	93.86	4.23	82.93
HJ-6	54	98.14	89.68	8.46	80.76
HJ-7	56.8	97.7	92.72	4.98	85.47
HJ-8	62.6	93.39	84.28	9.11	73.03
HJ-9	53.5	90.01	85.93	4.08	80.32
HJ-10	69.8	90.9	88.31	2.59	80.4
HJ-11	50.4	92.55	90.89	1.66	82.96

實施例 2. 抗人 GUCY2C 鼠源抗體的篩選和鑑定

2.1 細胞株構建

【0319】 構建 CHO-K1/hGUCY2C 和 HCT116/hGUCY2C 細胞株，相關蛋白序列如下：

人 GUCY2C 蛋白(UniProtKB：P25092)：

MKTLLLDLALWSLLFQPGWLSFSSQVSQNCHNGSYEISVLMMGNSAFA
EPLKNLEDAVNEGLEIVRGRLQNAGLNVTVNATFMYSDGLIHNSGDCRSSTC
EGLDLLRKISNAQRMGCVLIGPSCTYSTFQMYLDTELSYPMISAGSFGLSCDY

KETLTRLMSPARKLMYFLVNFWKTNDLPFKTYSWSTSYVYKNGTETEDCFW
YLNALEASVSYFSHELGFKVVLRQDKEFQDILMDHNRKSNVIIMCGGPEFLY
KLKGDRAVAEDIVIILVDLFNDQYFEDNVTAPDYMKNVLVLTLSPGNSLLNS
SFSRNLSPTKRDFALAYLNGILLFGHMLKIFLENGENITTPKFAHAFRNLTFEG
YDGPVTLDDWGDVDSTMVLLYTSVDTKKYKVLLTYDTHVNKTYPVDMSPT
FTWKNSKLPNDITGRGPQILMIAVFTLTGAVVLLLLVALLMLRKYRKDYELR
QKKWSHIPPENIFPLETNETNHVSLKIDDDKRRDTIQRLRQCKYDKKRVILKD
LKHNDGNFTEKQKIELNKLLQIDYYNLTKFYGTVKLDTMIFGVIEYCERGSLR
EVLNDTISYPDGTFMDWEFKISVLYDIAKGMSYLHSSKTEVHGRLKSTNCVV
DSRMVVKITDFGCNSILPPKKDLWTAPEHLRQANISQKGDVYSYGIIAQEIILR
KETFYTLSCRDRNEKIFRVENSNGMKPFRPDLFLETAEEKELEVYLLVKNCW
EEDPEKRPDFKKIETTLAKIFGLFHDQKNESYMDTLIRRLQLYSRNLEHLVEE
RTQLYKAERDRADRLNFMLLPRLVVKSLKEKGFVEPELYEEVTIYFSDIVGFT
TICKYSTPMEVVDMLNDIYKSFDHIVDHHDVYKVETIGDAYMVASGLPKRN
GNRHAIDIAKMALEILSFMGTFELEHLPGLPIWIRIGVHSGPCAAGVVGIKMP
RYCLFGDTVNTASRMESTGLPLRIHVSGSTIAILKRTECQFLYEVRGETYLKG
RGNETTYWLTGMKDQKFNLPTPPTVENQQRLQAEFSDMIANSLQKRQAAGI
RSQKPRRVASYKKGTLEYLQLNTTDKESTYF

SEQ ID NO：1

【0320】 將編碼人 GUCY2C 全長基因選殖到哺乳動物細胞表達載體 pCDH 上，用 pVSV-G、pCMV-dR8.91 和 pCDH-人 GUCY2C 三種質粒共同轉染 HEK293T 細胞(ATCC，CRL-11268)包裝病毒。轉染 48 小時後，收集病毒感染 CHO-K1(ATCC，CCL-61)或 HCT116 細胞(ATCC, CCL-247)，藉由加壓篩選兩週

後，進行細胞亞選殖，經過 FACS 檢測獲得高表達 GUCY2C 的 CHO-K1/hGUCY2C 和 HCT116/hGUCY2C 細胞株。

2.2 用於免疫或篩選的融合蛋白構建

【0321】 選擇人 GUCY2C 胞外區，並在 C 端連接 His 或者 Fc 標簽，構建成融合蛋白進行免疫及篩選檢測。相關蛋白序列如下：

hGUCY2C ECD-hFc：

SQVSQNCHNGSYEISVLMMGNSAFAEPLKNLEDAVNEGLEIVRGRLQN
AGLNVTVNATFMYSDGLIHNSGDCRSSTCEGLDLLRKISNAQRMGCVLIGPS
CTYSTFQMYLDTELSYPMISAGSFGLSCDYKETLTRLMSPARKLMYFLVNFW
KTNDLPFKTYSWSTSYVYKNGTETEDCFWYLNALEASVSYFSHELGFKVVL
RQDKEFQDILMDHNRKSNVIIMCGGPEFLYKLKGDRAVAEDIVIILVDLFNDQ
YFEDNVTAPDYMKNVLVLTLSPGNSLLNSSFSRNLSPTKRDFALAYLNGILLF
GHMLKIFLENGENITTPKFAHAFRNLTFEGYDGPVTLDDWGDVDSTMVLLY
TSVDTKKYKVLLTYDTHVNKTYPVDMSPTFTWKNSKLPNDITGRGPQEPKSS
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：2

hGUCY2C ECD-His：

SQVSQNCHNGSYEISVLMMGNSAFAEPLKNLEDAVNEGLEIVRGRLQN
AGLNVTVNATFMYSDGLIHNSGDCRSSTCEGLDLLRKISNAQRMGCVLIGPS

CTYSTFQMYLDTELSYPMISAGSFGLSCDYKETLTRLMSPARKLMYFLVNFW
KTNDLPFKTYSWSTSYVYKNGTETEDCFWYLNALEASVSYFSHELGFKVVL
RQDKEFQDILMDHNRKSNVIIMCGGPEFLYKLKGDRAVAEDIVIILVDLFNDQ
YFEDNVTAPDYMKNVLVLTLSPGNSLLNSSFSRNLSPTKRDFALAYLNGILLF
GHMLKIFLENGENITTPKFAHAFRNLTFEGYDGPVTLDDWGDVDSTMVLLY
TSVDTKKYKVLLTYDTHVNKTYPVDMSPTFTWKNSKLPNDITGRGPQHHHH
HH

SEQ ID NO：3

2.3 抗 GUCY2C 鼠源抗體的篩選和鑑定

【0322】 本揭露藉由融合瘤融合或者 Single B 技術製備了針對人 GUCY2C 的單株抗體，所得抗體以較高的親和力與人 GUCY2C 特異性結合，並且可以與食蟹猴 GUCY2C 有交叉結合，與細胞表面的人 GUCY2C 有較好的結合活性。

【0323】 以 hGUCY2C ECD-hFc、hGUCY2C ECD-His、CHO-K1/hGUCY2C 細胞或 HCT116/hGUCY2C 細胞為免疫原。蛋白初次免疫 50μg，加強免疫每次 25μg，以 TiterMax® Gold Adjuvant(Sigma Cat No. T2684)與 Thermo Imject® Alum(Thermo Cat No. 77161)為佐劑交叉免疫。細胞免疫按照每次 1*10^7/次/隻進行免疫。經過初次免疫和 4 至 7 次加強免疫後選擇血清中抗體滴度高小鼠進行脾細胞融合或者 single B 細胞的篩選。

【0324】 融合後根據融合瘤細胞生長密度，對融合瘤培養上清進行檢測。篩選出與細胞表面的人 GUCY2C 以及抗原有較好的結合活性的融合瘤。收集單株融合瘤細胞，用 NucleoZol(MN)提取 RNA(按照試劑盒說明書步驟)，並進行反

轉錄(PrimeScript™ Reverse Transcriptase，Takara, cat # 2680A)。將反轉錄得到的cDNA 採用 mouse Ig-Primer Set(Novagen，TB326 Rev.B 0503)進行 PCR 擴增後測序，獲得抗體的 CDR 和可變區的胺基酸序列。

【0325】 表 14. 融合瘤融合篩選得到的抗 GUCY2C 抗體的 CDR

抗體	重鏈 CDR		輕鏈 CDR	
M81	HCDR1	DHNMN (SEQ ID NO：4)	LCDR1	SASSSVNYMY (SEQ ID NO：7)
	HCDR2	VMNPKFGTINYNQKFKD (SEQ ID NO：5)	LCDR2	RTSNLAS (SEQ ID NO：8)
	HCDR3	DDYPNYFDY (SEQ ID NO：6)	LCDR3	QQYHDYPPT (SEQ ID NO：9)
M146	HCDR1	DYNMN (SEQ ID NO：10)	LCDR1	SASSSLNYMY (SEQ ID NO：13)
	HCDR2	LINPKYGTTNYNQKFKG (SEQ ID NO：11)	LCDR2	RTSNLAS (SEQ ID NO：8)
	HCDR3	DDYPAWFAY (SEQ ID NO：12)	LCDR3	QQYHSYPPT (SEQ ID NO：14)
M42	HCDR1	SYAVH	LCDR1	RASSFVGSGYLH
		(SEQ ID NO：250)		(SEQ ID NO：253)
	HCDR2	VIWTGGNTRSNAAFMS	LCDR2	STSKLAS
		(SEQ ID NO：251)		(SEQ ID NO：254)
	HCDR3	NSLLDYAMDY	LCDR3	QQSSGYPLT
		(SEQ ID NO：252)		(SEQ ID NO：255)
M61	HCDR1	DYYMS	LCDR1	SASSSISSNFLH
		(SEQ ID NO：256)		(SEQ ID NO：259)
	HCDR2	DINPNNGGTSDNQKFKG	LCDR2	RTSNLAS
		(SEQ ID NO：257)		(SEQ ID NO：8)
	HCDR3	GRGMVARYFDI	LCDR3	QQGSGLPLT
		(SEQ ID NO：258)		(SEQ ID NO：260)
M64	HCDR1	DYGMH	LCDR1	SASSSVSYMY
		(SEQ ID NO：261)		(SEQ ID NO：264)
	HCDR2	YISSGSSTIYYADTVKG	LCDR2	DTSKLAS
		(SEQ ID NO：262)		(SEQ ID NO：265)
	HCDR3	TRVYFYGSYWYFDV	LCDR3	QQWSSDPPYT
		(SEQ ID NO：263)		(SEQ ID NO：266)
M93	HCDR1	RYWMH	LCDR1	KASQDVSSAVA
		(SEQ ID NO：267)		(SEQ ID NO：270)

	HCDR2	MIDPSDSYTKYNQKFMG	LCDR2	SASYRST
		(SEQ ID NO：268)		(SEQ ID NO：271)
	HCDR3	SIKVAGWYFDV	LCDR3	QQHFSTTLT
		(SEQ ID NO：269)		(SEQ ID NO：272)

>M81 VH：

EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDHNMNWVKQSNGKSLEWI GVMNPKFGTINYNQKFKDKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCVRD DYPNYFDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO：15

>M81 VL：

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT SNLASGVSARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTK LEIK

SEQ ID NO：16

>M146 VH：

EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDYNMNWVKQSNGKSLEWI GLINPKYGTTNYNQKFKGKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAIDD YPAWFAYWGQGTLVTVSA

SEQ ID NO：17

>M146 VL：

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT SNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSYPPTFGAGTKL ELK

SEQ ID NO：18

>M42VH：

QIQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYAVHWVRQSPGKGLEWLG VIWTGGNTRSNAAFMSRLTITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKNSLL DYAMDYWGQGTSVTVSS

SEQ ID NO：273

>M42VL：

ENVLTQSPVIMSASPGEKVTMTCRASSFVGSGYLHWYQQKSGASPKLWI YSTSKLASGVPARFSGSGSGTSFFLTISRVEIEDAAAYYCQQSSGYPLTFGGGS KLEIK

SEQ ID NO：274

>M61VH：

EVQLQQSGPELVRPGASVKISCTASGYTITDYYMSWVKQSHGKSPEWIG DINPNNGGTSDNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMEYRSLTSEDSAVYYCARGR GMVARYFDIWGTGTTVTVSS

SEQ ID NO：275

>M61VL：

EILLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSISSNFLHWYQEKPGFSPKLLIYRTS NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTIGSMEAEDVATYYCQQGSGLPLTFGAGTKL ELK

SEQ ID NO：276

>M64VH：

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPEKGLEW
VAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARTR
VYFYGSYWYFDVWGTGTTVTVSS

SEQ ID NO：277

>M64VL：

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKSGTSPKRWIYD
TSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSLEAEDAATYYCQQWSSDPPYTFGGGT
KLEIK

SEQ ID NO：278

>M93VH：

QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTRYWMHGVKRRPGQGLEW
IGMIDPSDSYTKYNQKFMGKAILTVDTSSSTAYMQFSSLTSEDSAVYYCARSI
KVAGWYFDVWGTGTTVTVSS

SEQ ID NO：279

>M93VL：

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIY
SASYRSTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAIYYCQQHFSTTLTFGAGTK
LELK

SEQ ID NO：280

【0326】 註釋：單下劃線部分為根據 Kabat 規則的 CDR，其餘部分為 FR。

【0327】 Single B 細胞的篩選主要藉由正篩選和反篩選，10*genomic 和生物信息學技術得到一系列抗體可變區序列。將得到的序列進行 CDR 分類，選取其鼠源可變區序列與人抗體恆定區序列連接並表達嵌合抗體，藉由與 hGUCY2C

ECD-His 及 cynoGUCY2C ECD-His(ACRO# GUC-C52H6 蛋白結合，表面電漿共振和細胞結合等方法篩選，選出特異結合 hGUCY2C ECD 和 cynoGUCY2C ECD 的抗體序列。篩選所得抗體的重鏈和輕鏈可變區序列如下：

【0328】 表 15. Single B 篩選得到的抗 GUCY2C 抗體的 CDR

抗體	重鏈 CDR		輕鏈 CDR	
P3-C7	HCDR1	DHYIH (SEQ ID NO：19)	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO：22)
	HCDR2	VINPYNDGATYNQKFKG (SEQ ID NO：20)	LCDR2	KVSNRFS (SEQ ID NO：23)
	HCDR3	PPRAYGNYAGY (SEQ ID NO：21)	LCDR3	SQSTHVPYT (SEQ ID NO：24)
P1-D2	HCDR1	DHNMN (SEQ ID NO：281)	LCDR1	SANSSVNYIY (SEQ ID NO：284)
	HCDR2	VINPKYGTISNNQKFKG (SEQ ID NO：282)	LCDR2	RTSNLAS (SEQ ID NO：8)
	HCDR3	DDYPNYFDY (SEQ ID NO：283)	LCDR3	QQYHSFPPT (SEQ ID NO：285)
P1-D3	HCDR1	TYGMS (SEQ ID NO：286)	LCDR1	SASSSVNYMH (SEQ ID NO：289)
	HCDR2	WINTYSGVPTYADDFKG (SEQ ID NO：287)	LCDR2	DTSKLAS (SEQ ID NO：265)
	HCDR3	RGYSNLYYYALDY (SEQ ID NO：288)	LCDR3	QQWSSNPST (SEQ ID NO：290)
P1-C6	HCDR1	SYGIT (SEQ ID NO：291)	LCDR1	RASESVSLIGTNLIH (SEQ ID NO：294)
	HCDR2	EIYPRSGNTYYNEKFKG (SEQ ID NO：292)	LCDR2	HASNLEA (SEQ ID NO：295)
	HCDR3	AITTVVGDWYFDV (SEQ ID NO：293)	LCDR3	LQSRKIRT (SEQ ID NO：296)
P1-D9	HCDR1	DYGMH (SEQ ID NO：261)	LCDR1	SASSSVSYMY (SEQ ID NO：264)
	HCDR2	HISSGSSTIYYADTVKG (SEQ ID NO：297)	LCDR2	LTSNLAS (SEQ ID NO：299)
	HCDR3	SRNYYGSRIFDY (SEQ ID NO：298)	LCDR3	QQWSSNPPT (SEQ ID NO：300)
P1-F10	HCDR1	DYGMH	LCDR1	SASSSVNYMY

		(SEQ ID NO：261)		(SEQ ID NO：303)
	HCDR2	HISSGSSTIYYADTVKG	LCDR2	LTSNLAS
		(SEQ ID NO：301)		(SEQ ID NO：299)
	HCDR3	SRNYYGSRVFDY	LCDR3	QQWNSNPPT
		(SEQ ID NO：302)		(SEQ ID NO：304)
P2-C8	HCDR1	DYYMH	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH
		(SEQ ID NO：305)		(SEQ ID NO：22)
	HCDR2	LINPYNGVTSYNQKFKG	LCDR2	KVSNRFS
		(SEQ ID NO：306)		(SEQ ID NO：23)
	HCDR3	PPRAYGNYAGY	LCDR3	SQSTHVPYT
		(SEQ ID NO：21)		(SEQ ID NO：24)
P2-B9	HCDR1	SYWMH	LCDR1	KASKKVTIFGSISALH
		(SEQ ID NO：128)		(SEQ ID NO：309)
	HCDR2	MIHPKSDSVNNNEKFKN	LCDR2	NGAKLES
		(SEQ ID NO：307)		(SEQ ID NO：310)
	HCDR3	GGDSGYSMDY	LCDR3	LQNKEVPYT
		(SEQ ID NO：308)		(SEQ ID NO：311)
P3-D2	HCDR1	DYFMH	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH
		(SEQ ID NO：312)		(SEQ ID NO：22)
	HCDR2	LINPYSGGTTYNQKFKG	LCDR2	KVSNRFS
		(SEQ ID NO：313)		(SEQ ID NO：23)
	HCDR3	PPRAYGDYAGY	LCDR3	SQSTHVPLT
		(SEQ ID NO：314)		(SEQ ID NO：315)
P3-B4	HCDR1	TYGMS	LCDR1	SASSSVSYML
		(SEQ ID NO：286)		(SEQ ID NO：317)
	HCDR2	WINTYSGVPTYADDFKG	LCDR2	DTSKLAS
		(SEQ ID NO：287)		(SEQ ID NO：265)
	HCDR3	RAGSSLYYYAMDY	LCDR3	QQWSSNPPT
		(SEQ ID NO：316)		(SEQ ID NO：300)
P3-E4	HCDR1	NYWMH	LCDR1	RASESVSIHGTHLMH
		(SEQ ID NO：318)		(SEQ ID NO：321)
	HCDR2	EIDPSDGYTDYNQKFKG	LCDR2	AASNLES
		(SEQ ID NO：319)		(SEQ ID NO：322)
	HCDR3	SLRGPITFGPFPY	LCDR3	QHSIEDPRT
		(SEQ ID NO：320)		(SEQ ID NO：323)
P3-F6	HCDR1	DYYMN	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH
		(SEQ ID NO：324)		(SEQ ID NO：22)
	HCDR2	DINPNNGGTSYNQKFKG	LCDR2	KVSNRFS
		(SEQ ID NO：325)		(SEQ ID NO：23)

	HCDR3	KTWLPYASVY	LCDR3	SQSTHVPPYT
		(SEQ ID NO：326)		(SEQ ID NO：327)
P3-D9	HCDR1	DYGMH	LCDR1	SASSSVSYMY
		(SEQ ID NO：261)		(SEQ ID NO：264)
	HCDR2	HISSGSSTIYYGDTVKG	LCDR2	LTSSLAS
		(SEQ ID NO：328)		(SEQ ID NO：329)
	HCDR3	SRNYYGSRVFDY	LCDR3	QQWSSNPPT
		(SEQ ID NO：302)		(SEQ ID NO：300)

>P3-C7 VH：

EVQLQQSGPVLLKPGASVKMSCKASGYTFTDHYIHWVKLSHGKSLEWI GVINPYNDGATYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARP PRAYGNYAGYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO：25

>P3-C7 VL：

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFIGSGSRTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTF GGGTRLEIK

SEQ ID NO：26

>P1-D2 VH

EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDHNMNWVKQSNGKSLEWI GVINPKYGTISNNQKFKGKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTAEDSAVYYCARD DYPNYFDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO：330

>P1-D2 VL

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSANSSVNYIYWYQQKPGSSPKPWIYRTS
NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSFPPTFGGGTKLE
IK

SEQ ID NO：331

>P1-D3 VH

QIQLIQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKWM
GWINTYSGVPTYADDFKGRFAFSLETSANTAYLQINNLKNEDTATYFCARRG
YSNLYYYALDYWGQGASVTVSS

SEQ ID NO：332

>P1-D3 VL

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVNYMHWYQQKSGTSPKRWIYD
TSKLASGVPTRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYFCQQWSSNPSTFGGGTK
LEIK

SEQ ID NO：333

>P1-C6 VH

QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYGITWVKRRTGQGLGWI
GEIYPRSGNTYYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARAIT
TVVGDWYFDVWGTGTTVTVSS

SEQ ID NO：334

>P1-C6 VL

DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSLIGTNLIHWYQQKPGQPPKL
LIHHASNLEAGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAIYYCLQSRKIRTFGGG
TKLEIK

SEQ ID NO：335

>P1-D9 VH

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFSFSDYGMHWVRQAPEKGLEWI AHISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARSRN YYGSRIFDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO：336

>P1-D9 VL

QIVLTQSPARMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYL TSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPPTFGSGTK LEIK

SEQ ID NO：337

>P1-F10 VH

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSDYGMHWVRQAPEKGLEW VAHISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNVKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARSR NYYGSRVFDYWGQGTPLTVSS

SEQ ID NO：338

>P1-F10 VL

QIVLTQSPALMSVSPGEKVTMTCSASSSVNYMYWYQQKPRSSPKPWIYL TSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWNSNPPTFGSGTK LEIK

SEQ ID NO：339

>P2-C8 VH

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKVSGYTFTDYYMHWVKQSHGKSLEW IGLINPYNGVTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARP PRAYGNYAGYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO：340

>P2-C8 VL

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTF GGGTKLEIK

SEQ ID NO：341

>P2-B9 VH

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFSSYWMHWVKQRPGQGLEW IGMIHPKSDSVNNNEKFKNKATLTVDKSSSTVYLQLSSLTSEDSAVYSCARG GDSGYSMDYWGQGTSVTVSS

SEQ ID NO：342

>P2-B9 VL

DIVLTQSPASLAVSLGQKATISCKASKKVTIFGSISALHWYQQKPGQPPK LIYNGAKLESGVSARFSDSGSQNRSPFGNQLSFTLTIDPVEADDAATYYCLQN KEVPYTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO：343

>P3-D2 VH

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYFMHWVKQSHGKSLEW IGLINPYSGGTTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARPP RAYGDYAGYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO：344

>P3-D2 VL

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTF GTGTKLEIK

SEQ ID NO：345

>P3-B4 VH

QIQLVQSGPELKKPGEIVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKWM GWINTYSGVPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCARRA GSSLYYYAMDYWGQGTSVTVSS

SEQ ID NO：346

>P3-B4 VL

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMLWYQQKSGTSPKRWIYD TSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPPTFGGGTK LEIK

SEQ ID NO：347

>P3-E4 VH

QVQLQQPGAELVMPGAAVKLSCKASGYTFINYWMHWLKQRPGQGLE WIGEIDPSDGYTDYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAI SLRGPITFGPFPYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO：348

>P3-E4 VL

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKL
LIYAASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVAEEDAATYFCQHSIEDPRTFGG
GTKLEIK

SEQ ID NO：349

>P3-F6 VH

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWI
GDINPNNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARK
TWLPYASVYWGQGTSVTVSS

SEQ ID NO：350

>P3-F6 VL

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP
KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPPYT
FGGGTKLEIK

SEQ ID NO：351

>P3-D9 VH

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSDYGMHWVRQAPEKGLEW
VAHISSGSSTIYYGDTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCTRSR
NYYGSRVFDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO：352

>P3-D9 VL

QIVLTQSPALMSVSPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYL
TSSLASGVPARFSGSGSGTSYSLTINNVEAEDAATYYCQQWSSNPPTFGSGTK
VEIK

SEQ ID NO：353

【0329】 註釋：單下劃線部分為根據 Kabat 規則的 CDR，其餘部分為 FR。

【0330】 鼠源抗 GUCY2C 抗體的可變區序列與 SEQ ID NO：58 和 SEQ ID NO：59 所示的恆定區組合獲得嵌合抗體。示例性的，M81CHI 或者 P3-C7 CHI 表示包含 M81 或 P3-C7 鼠源重鏈可變區、輕鏈可變區和該恆定區的嵌合抗體，具體序列如下所示。其餘嵌合抗體 M146 CHI、M42 CHI、M61 CHI、M64 CHI、M93 CHI、P1-D2 CHI、P1-D3 CHI、P1-C6 CHI、P1-D9 CHI、P1-F10 CHI、P2-C8 CHI、P2-B9 CHI、P3-D2 CHI、P3-B4 CHI、P3-E4 CHI、P3-F6 CHI、P3-D9 CHI 依此類推；為了節省篇幅，它們的全長序列可以毫無疑義地確定，故未全部列出。

【0331】 示例性的，抗 GUCY2C 嵌合抗體的全長序列如下：

M81CHI 重鏈：

EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDHNMNWVKQSNGKSLEWIGVMNPKFGTINYNQKFKDKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCVRDDYPNYFDYWGQGTTLTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

SEQ ID NO：354

M81CHI 輕鏈：

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
SNLASGVSARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTK
LEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS*
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO：355

P3-C7 CHI 重鏈：

EVQLQQSGPVLLKPGASVKMSCKASGYTFTDHYIHWVKLSHGKSLEWI
GVINPYNDGATYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARP
PRAYGNYAGYWGQGTTLTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF*
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：356

P3-C7 CHI 輕鏈：

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP
KLLIYKVSNRFSGVPDRFIGSGSRTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTF
GGGTRLEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA*
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

SEQ ID NO：357

實施例 3. 抗 GUCY2C 單株抗體的人源化

【0332】 鼠源抗體的人源化根據本領域許多文獻公示的方法進行。簡言之，在所獲得的鼠源抗體 VH/VL CDR 典型結構的基礎上，從人源種系數據庫中搜索輕鏈可變區(VL)和重鏈可變區(VH)的同源序列，按 FR 的同源性由高到低排序，選取 FR 同源性最高的種系作為模板，將鼠源抗體的 CDR 區移植到人源模板上，對可變區的某些胺基酸突變，並將鼠源抗體的恆定區替換為人恆定區，得到最終的人源化抗體。

3-1. M81 抗體的人源化

【0333】 M81 抗體的人源化抗體選擇 IGKV3-11*01、IGKV6-21*02 或 IGKV1-9*01 和 IGKJ4*01 作為輕鏈框架區模板；選擇 IGHV1-3*01 和 IGHJ6*01 作為重鏈框架區模板。將鼠源抗體的 CDR 區移植到選擇的人源化模板上，並對可變區的某些胺基酸進行取代，獲得人源化抗體的輕鏈和重鏈可變區，具體框架替換及胺基酸取代如下：

【0334】 表 16.人源化抗體 M81 的框架替換及胺基酸取代

VL		VH	
L1	Graft(IGKV3-11*01) + R45K, L46S, L47W, I58V, F71Y	H1	Graft(IGHV1-3*01) + Q1E,R38K,R66K,V67A + D96N
L2	Graft(IGKV6-21*02) + K16G, L46S, L47W, K49Y, N76S	H2	Graft(IGHV1-3*01) + Q1E,R38K,R66K,V67A
L3	Graft(IGKV1-9*01) + V15P, K42S, A43S, L46S, L47W, F71Y		
L4	Graft(IGKV1-9*01) + V15P, K42S, A43S, L46S, L47W, F71Y+L54D		
L5	Graft(IGKV1-9*01) + V15P, K42S, A43S, L46S, L47W, F71Y+ S56Q		
L6	Graft(IGKV1-9*01) + V15P, K42S, A43S, L46S, L47W, F71Y+S52Q		
FR4	IGKJ4*01	FR4	IGHJ6*01

註：胺基酸編號按照 Kabat 編號系統。

【0335】 M81 的人源化抗體的 CDR 如下：

【0336】 表 17. M81 人源化抗體的 CDR

可變區	CDR	序列	SEQ ID NO
h81 H1	HCDR3	D**N**YPNYFDY	27
h81 L4	LCDR2	RTSN**D**AS	28
h81 L5	LCDR2	RTSNLA**Q**	29
h81 L6	LCDR2	RT**Q**NLAS	30

【0337】 M81 人源化抗體的可變區序列如下：

> h81 L1：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVNYMYWYQQKPGQAPKSWIYR
TSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHDYPPTFGGGTK
VEIK

SEQ ID NO：31

> h81 L2：

EIVLTQSPDFQSVTPGEKVTITCSASSSVNYMYWYQQKPDQSPKSWIYR
TSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTK
VEIK

SEQ ID NO：32

> h81 L3：

DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
SNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKV
EIK

SEQ ID NO：33

> h81 L4：

DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
SNDASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKV
EIK

SEQ ID NO：34

> h81 L5：

DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
SNLAQGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKV
EIK

SEQ ID NO：35

> h81 L6：

DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
QNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKV
EIK

SEQ ID NO：36

> h81 H1：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHNMNWVKQAPGQRLE
WMGVMNPKFGTINYNQKFKDKATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA
RDNYPNYFDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO：37

> h81 H2：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHNMNWVKQAPGQRLE
WMGVMNPKFGTINYNQKFKDKATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA
RDDYPNYFDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO：38

【0338】 註：單下劃線部分為 CDR，點下劃線粗體處為胺基酸取代位點，其餘部分為 FR。

3-2. M146 抗體的人源化

【0339】 M146 抗體的人源化抗體選擇 IGKV3-11*01 和 IGKJ4*01 作為輕鏈框架區模板；選擇 IGHV1-3*01 和 IGHJ6*01 作為重鏈框架區模板。將鼠源抗體的 CDR 區移植到選擇的人源化模板上，並對可變區的某些胺基酸進行取代，獲得人源化抗體的輕鏈和重鏈可變區，具體框架替換及胺基酸取代如下：

【0340】 表 18.人源化抗體 M146 的框架替換及胺基酸取代

VL		VH	
L1	Graft(IGKV3-11*01) + Q42S,A43S,L46P,L47W,I58V,F71Y+ N53Q	H1	Graft(IGHV1-3*01) + Q1E,V2F,T28S,I69L,R71V,T73Q,A75S+ D96N
FR 4	IGKJ4*01	FR 4	IGHJ6*01

註：胺基酸編號按照 Kabat 編號系統。

【0341】 M146 的人源化抗體的 CDR 如下：

【0342】 表 19. M146 人源化抗體的 CDR

可變區	CDR	序列	SEQ ID NO
h146 L1	LCDR2	RTSQLAS	39
h146 H1	HCDR3	DNYPAWFAY	40

【0343】 人源化抗體 M146 的可變區序列如下：

>h146 L1：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPRPWIYRTSQLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHSYPPTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO：41

> h146 H1：

EFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMNWVRQAPGQRLEWMGLINPKYGTTNYNQKFKGRVTLTVDQSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDNYPAWFAYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO：42

【0344】 註：單下劃線部分為 CDR，點下劃線粗體處為胺基酸取代位點，其餘部分為 FR。

3-3. P3-C7 抗體的人源化

【0345】 P3-C7 抗體的人源化抗體選擇 IGKV2-40*01 或 IGKV1-39*01 和 IGKJ4*01 作為輕鏈框架區模板；選擇 IGHV1-46*01 和 IGHJ6*01 作為重鏈框架區模板。將鼠源抗體的 CDR 區移植到選擇的人源化模板上，並對可變區的某些胺基酸進行取代，獲得人源化抗體的輕鏈和重鏈可變區，具體框架替換及胺基酸取代如下：

【0346】 表 20.人源化抗體 P3-C7 的框架替換及胺基酸取代

VL		VH	
L1	Graft(IGKV2-40*01)	H1	Graft(IGHV1-46*01) + Q1E，R71V, T73K
L2	Graft(IGKV2-40*01) + I2V, G68R	H2	Graft(IGHV1-46*01) + Q1E，Q39L, Q43K, M69L, R71V, T73K
L3	Graft(IGKV2-40*01) + I2V, G68R + N28Q		
L4	Graft(IGKV2-40*01) + I2V, G68R + N28S		
L5	Graft(IGKV2-40*01) + I2V, G68R + N28T		
L6	Graft(IGKV2-40*01) + I2V, G68R + G29V		
L7	Graft(IGKV2-40*01) + I2V, G68R + G29Q		
L8	Graft(IGKV1-39*01) + I2V, Q3V, G68R, T74K + G29Q		
FR4	IGKJ4*01	FR4	IGHJ6*01

註：胺基酸編號按照 Kabat 編號系統。

【0347】 P3-C7 的人源化抗體的 CDR 如下：

【0348】 表 21. P3-C7 人源化抗體的 CDR

可變區	CDR	序列	SEQ ID NO
hP3-C7 L3	LCDR1	RSSQSLVHSQGNTYLH	43
hP3-C7 L4	LCDR1	RSSQSLVHSSGNTYLH	44
hP3-C7 L5	LCDR1	RSSQSLVHSTGNTYLH	45
hP3-C7 L6	LCDR1	RSSQSLVHSNVNTYLH	46
hP3-C7 L7/ hP3-C7 L8	LCDR1	RSSQSLVHSNQNTYLH	47

【0349】 人源化抗體 P3-C7 的可變區序列如下：

> hP3-C7 L1：

DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQ
LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTF
GGGTKVEIK

SEQ ID NO：48

> hP3-C7 L2：

DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYT
FGGGTKVEIK

SEQ ID NO：49

> hP3-C7 L3：

DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSQGNTYLHWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYT
FGGGTKVEIK

SEQ ID NO：50

> hP3-C7 L4：

DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSSGNTYLHWYLQKPGQSPQ
LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTF
GGGTKVEIK

SEQ ID NO：51

> hP3-C7 L5：

DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYT
FGGGTKVEIK

SEQ ID NO：52

> hP3-C7 L6：

DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNVNTYLHWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYT
FGGGTKVEIK

SEQ ID NO：53

> hP3-C7 L7：

DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNQNTYLHWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYT
FGGGTKVEIK

SEQ ID NO：54

> hP3-C7 L8：

DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNQNTYLHWYQQKPGKA
PKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSRTDFTLKISSLQPEDFATYYCSQSTHVPYT
FGGGTKVEIK

SEQ ID NO：55

> hP3-C7 H1：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEW
MGVINPYNDGATYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO：56

> hP3-C7 H2：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRLAPGKGLEW
MGVINPYNDGATYNQKFKGRVTLTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
PPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO：57

【0350】 註：單下劃線部分為 CDR，點下劃線處為胺基酸取代位點，其餘部分為 FR。

【0351】 將抗 GUCY2C 人源化抗體的重鏈可變區和輕鏈可變區分別與重鏈恆定區 hIgG1: CH1-Fc 和輕鏈恆定區 CL 重組，獲得全長的人源化抗體。

> hIgG1: CH1-Fc：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：58

> CL：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

SEQ ID NO：59

【0352】 本揭露獲得的抗 GUCY2C 的人源化抗體如下：

【0353】 表 22-1. 81 系列的人源化抗體

可變區	h81 L1	h81 L2	h81 L3	h81 L4	h81 L5	h81 L6
h81 H1	81 L1H1	81 L2H1	81 L3H1	81 L4H1	81 L5H1	81 L6H1
h81 H2	81 L1H2	81 L2H2	81 L3H2	81 L4H2	81 L5H2	81 L6H2

【0354】 表 22-2. 146 系列的人源化抗體

可變區	h146 L1
h146 H1	146 L1H1

【0355】 表 22-3. P3-C7 系列的人源化抗體

可變區	hP3-C7 L1	hP3-C7 L2	hP3-C7 L3	hP3-C7 L4	hP3-C7 L5	hP3-C7 L6	hP3-C7 L7	hP3-C7 L8
hP3-C7 H1	P3-C7 L1H1	P3-C7 L2H1	P3-C7 L3H1	P3-C7 L4H1	P3-C7 L5H1	P3-C7 L6H1	P3-C7 L7H1	P3-C7 L8H1
hP3-C7 H2	P3-C7 L1H2	P3-C7 L2H2	P3-C7 L3H2	P3-C7 L4H2	P3-C7 L5H2	P3-C7 L6H2	P3-C7 L7H2	P3-C7 L8H2

【0356】 示例性的，抗 GUCY2C 人源化抗體的全長序列如下：

81 L3H1 重鏈：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHNMNWVKQAPGQRLE WMGVMNPKFGTINYNQKFKDKATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RDNYPNYFDYWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF*

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：60

81 L3H1 輕鏈：

DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
SNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKV
EIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ*
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO：61

146 L1H1 重鏈：

EFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMNWVRQAPGQRLEW
MGLINPKYGTTNYNQKFKGRVTLTVDQSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
DNYPAWFAYWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP*
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：62

146 L1H1 輕鏈：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPRPWIYRT
SQLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHSYPPTFGGGTKV
EIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ*
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO：63

P3-C7 L7H1 重鏈：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEW
MGVINPYNDGATYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK*
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：64

P3-C7 L7H1 輕鏈：

DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNQNTYLHWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYT
FGGGTKVEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN*
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

SEQ ID NO：65

P3-C7 L8H1 重鏈(同 P3-C7 L7H1 重鏈，SEQ ID NO：64

P3-C7 L8H1 輕鏈：

DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNQNTYLHWYQQKPGKA PKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSRTDFTLKISSLQPEDFATYYCSQSTHVPYT FGGGTKVEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC*

SEQ ID NO：66

【0357】 註：單下劃線部分為 CDR，點下劃線粗體處為胺基酸取代位點，斜體部分為恆定區。

【0358】 本揭露使用的抗 GUCY2C 抗體的對照抗體如下：

1608(可變區序列參考專利 WO2019224716A2 中 GUCY2c-1608 雙特異性抗體的 GUCY2c 端構建，恆定區序列如 SEQ ID NO：58 和 SEQ ID NO：59 所示，其全長序列如下：

> 1608 重鏈：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMHWVRQAPGKGLEWI GEIKPSNELTNVHEKFKDRFTISVDKAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCTRTI TTTEGYWFFDVWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG*

FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：67

> 1608 輕鏈：

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDYYGSSLLQWYQQKPGKAPKL LIYAASKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTRKAYTFGQ GTKLEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC*

SEQ ID NO：68

【0359】 抗體 5F9(可變區序列參考專利 WO2014134311A1 製備，恆定區序列如 SEQ ID NO：58 和 SEQ ID NO：59 所示)，具體序列如下：

>5F9 重鏈：

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVFGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEINHRGNTNDNPSLKSRVTISVDTSKNQFALKLSSVTAADTAVYYCARERG YTYGNFDHWGQGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK*

SEQ ID NO：69

>5F9 輕鏈：

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSRNLAWYQQKPGQAPRLLIY GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIGSLQSEDFAVYYCQQYKTWPRTFGQGT NVEIK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C*

SEQ ID NO：70

實施例 4. 抗 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的製備

【0360】 本揭露 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的 GUCY2C 臂為本揭露中的抗 GUCY2C 抗體，CD3 臂可以來源於任意適宜的抗體。具體的，本揭露採用的 CD3 臂是 S107E 或者 N103QN106Q。

【0361】 表 23. S107E 的 CDR

抗體	重鏈		輕鏈	
S107E	HCDR1	KYAMN (SEQ ID NO：71)	LCDR1	GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO：74)
	HCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO：72)	LCDR2	GTKFLAP (SEQ ID NO：75)
	HCDR3	HGNFGNEYISYWAY (SEQ ID NO：73)	LCDR3	VLWYSNRWV (SEQ ID NO：76)

【0362】 S107E 可變區序列如下：

> S107E-VH：

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEW VARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO：77

> S107E-VL：

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVL

SEQ ID NO：78

【0363】 表 24. N103QN106Q 的 CDR

抗體	重鏈		輕鏈	
N103Q N106Q	HCDR1	KYAMN (SEQ ID NO：71)	LCDR1	GSSTGAVTSGNYPN (SEQ ID NO：74)
	HCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO：72)	LCDR2	GTKFLAP (SEQ ID NO：75)
	HCDR3	HGQFGQSYISYWAY (SEQ ID NO：88)	LCDR3	VLWYSNRWV (SEQ ID NO：76)

【0364】 N103QN106Q 可變區序列如下：

> N103QN106Q-VH：

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEW VARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGQFGQSYISYWAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO：89

> N103QN106Q-VL(同 S107E-VL，SEQ ID NO：78

【0365】 本揭露中的 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體具有以下 Format 1 至 Format 5 的分子結構：

【0366】 Format 1 為非對稱結構分子，包含完整分子共兩條鏈，兩條鏈均不相同，具體如下：

鏈 1：[GUCY2C-VL]-[連接子 1]-[CD3-VH]-[連接子 2]-[IgG1Fc(Knob-DI)]

鏈 2：[CD3-VL]-[連接子 3]-[GUCY2C-VH]-[連接子 2]-[IgG1Fc(Hole-DI)]；

其示意圖如圖 1A 所示。

【0367】 相關序列如下：

> IgG1Fc(Knob-DI，L234A/L235A/G237A/Y349C/T366W)：

CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO：79

> IgG1Fc(Hole-DI，L234A/L235A/G237A/S354C/T366S/L368A/Y407V)：

CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO：80

> 連接子 1：

GGGSGGGG

SEQ ID NO：81

> 連接子 2：

G

SEQ ID NO：82

> 連接子 3：

GGGGSGGGG

SEQ ID NO：83

【0368】 Format 2 為非對稱結構分子，完整分子共四條鏈，四條鏈均不相同，具體如下：

鏈 1：[CD3-VH]-[IgG1(CH1)]-[IgG1Fc(Knob)]；

鏈 2：[CD3-VL]-[CL(Lambda)]；

鏈 3：[GUCY2C-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[IgG1Fc(Hole)]；

鏈 4：[GUCY2C-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]；

其示意圖如圖 1B 所示(其中，Ob 代表 Obscurin)。

【0369】 相關序列如下：

>IgG1(CH1)：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

SEQ ID NO：84

> IgG1Fc(Knob，L234A/L235A/S354C/T366W)：

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：85

> IgG1Fc(Hole，L234A/L235A/Y349C/T366S/L368A/Y407V)：

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：86

> CL(Lambda)：

GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPV
KAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV
APTEC

SEQ ID NO：87

> Titin(T.16)：

GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRF
HIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：198

> Obscurin(O.28)：

SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR
FRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA

SEQ ID NO：236

> 連接子 4：

GGGGS

SEQ ID NO：90

【0370】 Format 3 為非對稱結構分子，完整分子共四條鏈，四條鏈均不相同，具體如下：

鏈 1：[GUCY2C-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[IgG1Fc(Knob)]；

鏈 2：[GUCY2C-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]；

鏈 3：[CD3-VH]-[IgG1(CH1)]-[IgG1Fc(Hole)]；

鏈 4：[CD3-VL]-[CL(Lambda)]；

其示意圖如圖 1C 所示(其中：Ob 代表 Obscurin)。

【0371】 相關序列如下：

【0372】 > IgG1(CH1)(SEQ ID NO：84)

【0373】 > IgG1Fc(Knob)(SEQ ID NO：85)

【0374】 > IgG1Fc(Hole)(SEQ ID NO：86)

【0375】 > CL(Lambda)(SEQ ID NO：87)

【0376】 > Titin(T.16)(SEQ ID NO：198)

【0377】 > Obscurin(O.28)(SEQ ID NO：236)

【0378】 > 連接子 4(SEQ ID NO：90)

【0379】 > 鏈 3(Format 3-3，CD3-VH-IgG1(CH1)-IgG1Fc(Hole))：

【0380】 EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA
PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE
DTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK

PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK

【0381】 SEQ ID NO：93

【0382】 > 鏈 4(Format 3-4，同 Format 2-2，SEQ ID NO：92)

【0383】

【0384】 Format 4 為對稱結構分子，完整分子共四條鏈，四條鏈由兩條相同的鏈 1 與兩條相同的鏈 2 組成，具體如下：

【0385】 鏈 1：[GUCY2C-VH]-[IgG1(CH1)]-[CD3-VH]-[連接子 5]-[CD3-VL]-[連接子 6]-[IgG1Fc]；

【0386】 鏈 2：[GUCY2C-VL]-[CL]；

【0387】 其示意圖如圖 1D 所示。

【0388】 相關序列如下：

【0389】 > IgG1(CH1)(SEQ ID NO：84)

【0390】 > CL(SEQ ID NO：59)

【0391】 > IgG1Fc (L234A/L235A)：

【0392】 DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0393】 SEQ ID NO：94

【0394】 > 連接子 5：

【0395】 GGGGSGGGGSGGGGS

【0396】 SEQ ID NO：95

【0397】 > 連接子 6

【0398】 GGG

【0399】 SEQ ID NO：96

【0400】 Format 5 為對稱結構分子，完整分子共六條鏈，六條鏈由兩條相同的鏈 1、兩條相同的鏈 2 和兩條相同的鏈 3 組成，具體如下：

【0401】 鏈 1：[GUCY2C-VH]-[IgG1(CH1)]-[連接子 7]-[CD3-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[IgG1Fc]；

【0402】 鏈 2：[GUCY2C-VL]-[CL]；

【0403】 鏈 3：[CD3-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]；

【0404】 其示意圖如圖 1E 所示(其中：Ob 代表 Obscurin)。

【0405】 相關序列如下：

【0406】 > IgG1(CH1)(SEQ ID NO：84)

【0407】 > IgG1Fc(SEQ ID NO：86)

【0408】 > CL(SEQ ID NO：59)

【0409】 > Titin(T.16)(SEQ ID NO：198)

【0410】 > Obscurin(O.28)(SEQ ID NO：236)

【0411】 >連接子 4(SEQ ID NO：90)

【0412】 > 連接子 7：

【0413】 GGGGSGGGGS

【0414】 SEQ ID NO：97

【0415】 > 鏈 3(Format 5-3，CD3-VL-Linker 4-Titin)

【0416】 QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTP EVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFG SDSATVNIHIRSI

【0417】 SEQ ID NO：98

【0418】 根據表 25 構建抗原結合分子，所有雙抗分子採用 S107E 或者 N103QN106Q 的可變區作為 CD3 臂。編號中，抗 GUCY2C 抗體可變區見抗體名，後面的數字編號代表所用的 Format，Format 後面標註(N103QN106Q)即代表其雙抗所用的 CD3 臂為 N103QN106Q，Format 後面無標註即代表其雙抗所用的 CD3 臂為 S107E。例如 P3-C7 L7H1-1 表示該分子採用抗體 P3-C7 L7H1 抗體的可變區作為 GUCY2C 結合域，採用 Format 1 作為分子結構，CD3 臂為 S107E。以此類推。

【0419】 表 25.本揭露的 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體

編號	鏈 1	鏈 2	鏈 3	鏈 4
P3-C7 L7H1-1	P3-C7 L7H1-1-1	P3-C7 L7H1-1-2		
P3-C7 L8H1-1	P3-C7 L8H1-1-1	P3-C7 L8H1-1-2		
P3-C7 L7H1-2	Format 2-1	Format 2-2	P3-C7 L7H1-2-3	P3-C7 L7H1-2-4
P3-C7 L7H1-3	P3-C7 L7H1-3-1	P3-C7 L7H1-3-2	Format 3-3	Format 3-4
P3-C7 L7H1-4	P3-C7 L7H1-4-1	P3-C7 L7H1-4-2		
P3-C7 L8H1-4	P3-C7 L8H1-4-1	P3-C7 L8H1-4-2		
P3-C7 L7H1-5	P3-C7 L7H1-5-1	P3-C7 L7H1-5-2	P3-C7 L7H1-5-3	
P3-C7 L8H1-5	P3-C7 L8H1-5-1	P3-C7 L8H1-5-2	P3-C7 L8H1-5-3	
M81-1	M81-1-1	M81-1-2		
M81-2	Format 2-1	Format 2-2	M81-2-3	M81-2-4
81 L1H1-2	Format 2-1	Format 2-2	81 L1H1-2-3	81 L1H1-2-4
81 L2H1-2	Format 2-1	Format 2-2	81 L2H1-2-3	81 L2H1-2-4
81 L3H1-2	Format 2-1	Format 2-2	81 L3H1-2-3	81 L3H1-2-4
81 L3H1-2 (N103QN106Q)	Format 2-1 (N103QN106Q)	Format 2-2	81 L3H1-2-3	81 L3H1-2-4
81 L4H1-2	Format 2-1	Format 2-2	81 L4H1-2-3	81 L4H1-2-4
81 L5H1-2	Format 2-1	Format 2-2	81 L5H1-2-3	81 L5H1-2-4
81 L6H1-2	Format 2-1	Format 2-2	81 L6H1-2-3	81 L6H1-2-4
81 L1H1-3	81 L1H1-3-1	81 L1H1-3-2	Format 3-3	Format 3-4
81 L2H1-3	81 L2H1-3-1	81 L2H1-3-2	Format 3-3	Format 3-4
81 L3H1-3	81 L3H1-3-1	81 L3H1-3-2	Format 3-3	Format 3-4
81 L4H1-3	81 L4H1-3-1	81 L4H1-3-2	Format 3-3	Format 3-4
81 L5H1-3	81 L5H1-3-1	81 L5H1-3-2	Format 3-3	Format 3-4
81 L6H1-3	81 L6H1-3-1	81 L6H1-3-2	Format 3-3	Format 3-4
M146-1	M146-1-1	M146-1-2		
M146-2	Format 2-1	Format 2-2	M146-2-3	M146-2-4
146 L1H1-2	Format 2-1	Format 2-2	146 L1H1-2-3	146 L1H1-2-4
146 L1H1-3	146 L1H1-3-1	146 L1H1-3-2	Format 3-3	Format 3-4

【0420】 示例性地，本揭露採用 Format 1 構建的雙特異性抗體具體胺基酸序列如下：

1. P3-C7 L7H1-1 的全長序列

> 鏈 1(P3-C7 L7H1-1-1)：

DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNQNTYLHWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYT
FGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL
QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAP
EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG

SEQ ID NO：99

> 鏈 2(P3-C7 L7H1-1-2)：

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG
LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF
GGGTKLTVLGGGGSGGGGEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDH
YIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYNDGATYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYM
ELSSLRSEDTAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAG
APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA

KGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG

SEQ ID NO：100

2. P3-C7 L8H1-1 的全長序列

> 鏈 1(P3-C7 L8H1-1-1)：

DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNQNTYLHWYQQKPGKA
PKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSRTDFTLKISSLQPEDFATYYCSQSTHVPYT
FGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL
QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAP
EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG

SEQ ID NO：101

> 鏈 2(P3-C7 L8H1-1-2，同 P3-C7 L7H1-1-2，SEQ ID NO：100)

3. M81-1 的全長序列

> 鏈 1(M81-1-1)：

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
SNLASGVSARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTK
LEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ

APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT
EDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO：102

> 鏈 2(M81-1-2)：

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG
LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF
GGGTKLTVLGGGGSGGGGEFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDHN
MNWVKQSNGKSLEWIGVMNPKFGTINYNQKFKDKATLTVDQSSSTAYMQL
NSLTSEDSAVYYCVRDDYPNYFDYWGQGTTLTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO：103

4. M146-1 的全長序列

> 鏈 1(M146-1-1)：

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
SNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSYPPTFGAGTKL
ELKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ

APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT
EDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO：104

> 鏈 2(M146-1-2)：

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG
LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF
GGGTKLTVLGGGGSGGGGEFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDYN
MNWVKQSNGKSLEWIGLINPKYGTTNYNQKFKGKATLTVDQSSSTAYMQL
NSLTSEDSAVYYCAIDDYPAWFAYWGQGTLVTVSAGCPPCPAPEAAGAPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO：105

【0421】 示例性地，本揭露採用 Format 2 構建的雙特異性抗體具體胺基酸序列如下：

1. P3-C7 L7H1-2 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1)：

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEW
VARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC
VRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：91

> 鏈 2(Format 2-2)：

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG
LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF
GGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK
ADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTEC

SEQ ID NO：92

> 鏈 3(P3-C7 L7H1-2-3)：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEW
MGVINPYNDGATYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATL
SCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYV
CRARNAHGEAFACLGLQVDAEA*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT*

LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTK
NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：106

> 鏈 4(P3-C7 L7H1-2-4)：

DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNQNTYLHWYLQKPGQSP
QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYT
FGGGTKVEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTG
GRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNI
HIRSI

SEQ ID NO：107

2. M81-2 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1，SEQ ID NO：91)

> 鏈 2(Format 2-2，SEQ ID NO：92)

> 鏈 3(M81-2-3)：

EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDHNMNWVKQSNGKSLEWI
GVMNPKFGTINYNQKFKDKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCVRD
DYPNYFDYWGQGTTLTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIV
GNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRAR
NAHGEAFACLGLQVDAEA*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR*
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSL

SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG

NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：108

> 鏈 4(M81-2-4)：

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT

SNLASGVSARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTK

LEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHS

QEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：109

3. 81 L1H1-2 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1，SEQ ID NO：91)

> 鏈 2(Format 2-2，SEQ ID NO：92)

> 鏈 3(81 L1H1-2-3)：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHNMNWVKQAPGQRLE

WMGVMNPKFGTINYNQKFKDKATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA

RDNYPNYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSC

QIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVC

RARNAHGEAFACLGLQVDAEA*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL*

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKN

QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR

WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：110

> 鏈 4(81 L1H1-2-4)：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVNYMYWYQQKPGQAPKSWIYR
TSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHDYPPTFGGGTK
VEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHS
QEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：111

4. 81 L2H1-2 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1，SEQ ID NO：91)

> 鏈 2(Format 2-2，SEQ ID NO：92)

> 鏈 3(81 L2H1-2-3，同 81 L1H1-2-3，SEQ ID NO：110)

> 鏈 4(81 L2H1-2-4)：

EIVLTQSPDFQSVTPGEKVTITCSASSSVNYMYWYQQKPDQSPKSWIYR
TSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTK
VEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHS
QEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：112

5. 81 L3H1-2 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1，SEQ ID NO：91)

> 鏈 2(Format 2-2，SEQ ID NO：92)

> 鏈 3(81 L3H1-2-3，同 81 L1H1-2-3，SEQ ID NO：110)

> 鏈 4(81 L3H1-2-4)：

DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
SNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKV

EIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQ

EQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：113

6. 81 L3H1-2 (N103QN106Q) 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1 (N103QN106Q))

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEW

VARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC

VRHGQFGQSYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL

GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK

DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST

YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT

LPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD

GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：242

> 鏈 2(Format 2-2，SEQ ID NO：92)

> 鏈 3(81 L3H1-2-3，同 81 L1H1-2-3，SEQ ID NO：110)

> 鏈 4(81 L3H1-2-4，SEQ ID NO：113)：

6. 81 L4H1-2 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1，SEQ ID NO：91)

> 鏈 2(Format 2-2，SEQ ID NO：92)

> 鏈 3(81 L4H1-2-3，同 81 L1H1-2-3，SEQ ID NO：110)

> 鏈 4(81 L4H1-2-4)：

DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
SNDASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKV
EIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQ
EQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：114

7. 81 L5H1-2 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1，SEQ ID NO：91)

> 鏈 2(Format 2-2，SEQ ID NO：92)

> 鏈 3(81 L5H1-2-3，同 81 L1H1-2-3，SEQ ID NO：110)

> 鏈 4(81 L5H1-2-4)：

DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
SNLAQGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKV
EIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQ
EQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：115

8. 81 L6H1-2 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1，SEQ ID NO：91)

> 鏈 2(Format 2-2，SEQ ID NO：92)

> 鏈 3(81 L6H1-2-3，同 81 L1H1-2-3，SEQ ID NO：110)

> 鏈 4(81 L6H1-2-4)

DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT
QNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKV

EIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQ

EQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：116

9. M146-2 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1，SEQ ID NO：91)

> 鏈 2(Format 2-2，SEQ ID NO：92)

> 鏈 3(M146-2-3)：

EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDYNMNWVKQSNGKSLEWI

GLINPKYGTTNYNQKFKGKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAIDD

YPAWFAYWGQGTLVTVSAGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIV

GNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRAR

NAHGEAFACLGLQVDAEA*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR*

TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH

QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSL

SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG

NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：117

> 鏈 4(M146-2-4)：

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRT

SNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSYPPTFGAGTKL

ELKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQ

EQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：118

10. 146 L1H1-2 的全長序列

> 鏈 1(Format 2-1，SEQ ID NO：91)

> 鏈 2(Format 2-2，SEQ ID NO：92)

> 鏈 3(146 L1H1-2-3)：

EFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMNWVRQAPGQRLEW
MGLINPKYGTTNYNQKFKGRVTLTVDQSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
DNYPAWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQ
IVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCR
ARNAHGEAFACLGLQVDAEA*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI*
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQV
SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：119

> 鏈 4(146 L1H1-2-4)：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPRPWIYRT
SQLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHSYPPTFGGGTKV
EIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQ
EQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：120

【0422】 示例性地，本揭露採用 Format 3 構建的雙特異性抗體具體胺基酸序列如下：

1. P3-C7 L7H1-3 的全長序列

> 鏈 1(P3-C7 L7H1-3-1)：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEW
MGVINPYNDGATYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATL
SCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYV
CRARNAHGEAFACLGLQVDAEADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
CREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：121

> 鏈 2(P3-C7 L7H1-3-2，同 P3-C7 L7H1-2-4，SEQ ID NO：107)

> 鏈 3(Format 3-3，SEQ ID NO：93)

> 鏈 4(Format 3-4，同 Format 2-2；SEQ ID NO：92)

2. 81 L1H1-3 的全長序列

> 鏈 1(81 L1H1-3-1)：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHNMNWVKQAPGQRLE
WMGVMNPKFGTINYNQKFKDKATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA
RDNYPNYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSC
QIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVC
RARNAHGEAFACLGLQVDAEADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPC

REEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：122

> 鏈 2(81 L1H1-3-2，同 81 L1H1-2-4，SEQ ID NO：111)

> 鏈 3(Format 3-3，SEQ ID NO：93)

> 鏈 4(Format 3-4，同 Format 2-2，SEQ ID NO：92)

3. 81 L2H1-3 的全長序列

> 鏈 1(81 L2H1-3-1，同 81 L1H1-3-1，SEQ ID NO：122)

> 鏈 2(81 L2H1-3-2，同 81 L2H1-2-4，SEQ ID NO：112)

> 鏈 3(Format 3-3，SEQ ID NO：93)

> 鏈 4(Format 3-4，同 Format 2-2，SEQ ID NO：92)

4. 81 L3H1-3 的全長序列

> 鏈 1(81 L3H1-3-1，同 81 L1H1-3-1，SEQ ID NO：122)

> 鏈 2(81 L3H1-3-2，同 81 L3H1-2-4，SEQ ID NO：113)

> 鏈 3(Format 3-3，SEQ ID NO：93)

> 鏈 4(Format 3-4，同 Format 2-2，SEQ ID NO：92)

5. 81 L4H1-3 的全長序列

> 鏈 1(81 L4H1-3-1，同 81 L1H1-3-1，SEQ ID NO：122)

> 鏈 2(81 L4H1-3-2，同 81 L4H1-2-4，SEQ ID NO：114)

> 鏈 3(Format 3-3，SEQ ID NO：93)

> 鏈 4(Format 3-4，同 Format 2-2；SEQ ID NO：92)

6. 81 L5H1-3 的全長序列

> 鏈 1(81 L5H1-3-1，同 81 L1H1-3-1，SEQ ID NO：122)

> 鏈 2(81 L5H1-3-2，同 81 L5H1-2-4，SEQ ID NO：115)

> 鏈 3(Format 3-3，SEQ ID NO：93)

> 鏈 4(Format 3-4，同 Format 2-2；SEQ ID NO：92)

7. 81 L6H1-3 的全長序列

> 鏈 1(81 L6H1-3-1，同 81 L1H1-3-1，SEQ ID NO：122)

> 鏈 2(81 L6H1-3-2，同 81 L6H1-2-4，SEQ ID NO：116)

> 鏈 3(Format 3-3，SEQ ID NO：93)

> 鏈 4(Format 3-4，同 Format 2-2，SEQ ID NO：92)

8. 146 L1H1-3 的全長序列

> 鏈 1(146 L1H1-3-1)：

EFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMNWVRQAPGQRLEW
MGLINPKYGTTNYNQKFKGRVTLTVDQSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
DNYPAWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQ
IVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCR
ARNAHGEAFACLGLQVDAEADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR
EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：123

> 鏈 2(146 L1H1-3-2，同 146 L1H1-2-4，SEQ ID NO：120)

> 鏈 3(Format 3-3，SEQ ID NO：93)

> 鏈 4(Format 3-4，同 Format 2-2，SEQ ID NO：92)

【0423】 示例性地，本揭露採用 Format 4 構建的雙特異性抗體具體胺基酸序列如下：

1. P3-C7 L7H1-4 的全長序列

> 鏈 1(P3-C7 L7H1-4-1)：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEW
MGVINPYNDGATYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK*
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
*KPSNTKVDKKVEPKSC*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN
NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG
GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR
GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW
VFGGGTKLTVLGGG*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT*
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：124

> 鏈 2(P3-C7 L7H1-4-2，同 P3-C7 L7H1 輕鏈，SEQ ID NO：65)

2. P3-C7 L8H1-4 的全長序列

> 鏈 1(P3-C7 L8H1-4-1，同 P3-C7 L7H1-4-1，SEQ ID NO：124)

> 鏈 2(P3-C7 L8H1-4-2，同 P3-C7 L8H1 輕鏈，SEQ ID NO：66)

【0424】 本揭露示例性採用 Format 5 構建的雙特異性抗體具體胺基酸序列如下：

1. P3-C7 L7H1-5 的全長序列

> 鏈 1(P3-C7 L7H1-5-1)：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEW
MGVINPYNDGATYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
RPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK*
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
*KPSNTKVDKKVEPKSC*GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG
FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD
SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSG
GGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGV
RFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA*DK*
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

SEQ ID NO：125

> 鏈 2(P3-C7 L7H1-5-2，同 P3-C7 L7H1 輕鏈，SEQ ID NO：65)

> 鏈 3(Format 5-3，SEQ ID NO：98)

2. P3-C7 L8H1-5 的全長序列

> 鏈 1(P3-C7 L8H1-5-1，同 P3-C7 L7H1-5-1，SEQ ID NO：125)

> 鏈 2(P3-C7 L8H1-5-2，同 P3-C7 L8H1 輕鏈，SEQ ID NO：66)

> 鏈 3(Format 5-3，SEQ ID NO：98)

【0425】 此外，本揭露也使用了 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體 GUCY2c-1608(本揭露中命名為 1608-BsAb)，參考專利 WO2019224716A2 製備，其具有 DIABODY 結構，完整分子包含兩條鏈，具體如下：

> 鏈 1(GUCY2c-1608 -Knob 序列)：

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDYYGSSLLQWYQQKPGKAPKL
LIYAASKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTRKAYTFGQ
GTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMTW
VRQAPGKGLEWVAFIRNQARGYTSDHNPSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS
LRAEDTAVYYCARDRPSYYVLDYWGQGTTVTVSSG*CPPCPAPEAAGAPSVFL*
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP
PSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO：126

> 鏈 2(GUCY2c-1608 -Hole 序列)：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTSSQSLFNVRSQKNYLAWYQQKPGKA
PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCKQSYDLFTF
GGGTKVEIKGGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW
MHWVRQAPGKGLEWIGEIKPSNELTNVHEKFKDRFTISVDKAKNSAYLQMN
SLRAEDTAVYYCTRTITTTEGYWFFDVWGQGTLVTVSSG*CPPCPAPEAAGAP*

SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY

TLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF

FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO：127

【0426】 表 26. 1608-BsAb 的 CDR 序列

GUCY2C	HCDR1	SYWMH (SEQ ID NO：128)
	HCDR2	EIKPSNELTNVHEKFKD (SEQ ID NO：129)
	HCDR3	TITTTEGYWFFDV (SEQ ID NO：130)
	LCDR1	RASESVDYYGSSLLQ (SEQ ID NO：131)
	LCDR2	AASKLAS (SEQ ID NO：132)
	LCDR3	QQTRKAYT (SEQ ID NO：133)
CD3	HCDR1	DYYMT (SEQ ID NO：134)
	HCDR2	FIRNQARGYTSDHNPSVKG (SEQ ID NO：135)
	HCDR3	DRPSYYVLDY (SEQ ID NO：136)
	LCDR1	TSSQSLFNVRSQKNYLA (SEQ ID NO：137)
	LCDR2	WASTRES (SEQ ID NO：138)
	LCDR3	KQSYDLFT (SEQ ID NO：139)

【0427】 此外，本揭露也使用了 EGFR-CD28 雙特異性抗體 97H2L3OT-ZAL，參考專利 CN202210371538.8 製備，其序列具體如下：

【0428】 表 27. EGFR-CD28 雙特異性抗體 97H2L3OT-ZAL 的 CDR

	重鏈		輕鏈	
EGFR	HCDR1	TYGMH(SEQ ID NO：140)	LCDR1	RASQDISSALV(SEQ ID NO：143)
	HCDR2	VIWDDGSYKYYGDSVKG(SEQ ID NO：141)	LCDR2	DASSLES(SEQ ID NO：144)
	HCDR3	DGITMVRGVMKDYFDY(SEQ ID NO：142)	LCDR3	QQFNSYPLT(SEQ ID NO：145)
CD28	HCDR1	SYWIT (SEQ ID NO：146)	LCDR1	RASQDISNYLN (SEQ ID NO：149)
	HCDR2	DIYPGSGRTNYNEMFKN (SEQ ID NO：147)	LCDR2	YTSRLHS (SEQ ID NO：150)
	HCDR3	RHYGTGYESFDV (SEQ ID NO：148)	LCDR3	QQGNTLPWT (SEQ ID NO：151)

EGFR-VH：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
DGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO：152

EGFR-VL：

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYD
ASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKV
EIK

SEQ ID NO：153

CD28-VH：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYWITWVRQAPGQGLEW
MGDIYPGSGRTNYNEMFKNRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
RHYGTGYESFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO：154

CD28-VL：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTIKLLIYY
TSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGGGTK
VEIK

SEQ ID NO：155

EGFR-CD28 雙特異性抗體 97H2L3OT-ZAL 的全長序列：

>鏈 1：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYWITWVRQAPGQGLEW
MGDIYPGSGRTNYNEMFKNRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
RHYGTGYESFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASA
FTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLT
LRNEFGSDSATVNIHIRSIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL
TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：156

>鏈 2：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTIKLLIYY
TSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGGGTK
VEIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQP
VTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVD
AEA

SEQ ID NO：157

>鏈 3：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
DGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCT
LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：158

>鏈 4：

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYD
ASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKV
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

SEQ ID NO：159

【0429】 此外，本揭露也使用了 EGFR-CD28 雙特異性抗體 129H4L1OT-ZAL 和 94H6L12-ZALOT，均參考專利 CN202210371538.8 製備，其序列具體如下：

【0430】 表 28. EGFR-CD28 雙特異性抗體 129H4L1OT-ZAL 的 CDR

	重鏈		輕鏈	
EGFR	HCDR1	TYGMH(SEQ ID NO：140)	LCDR1	RASQDISSALV(SEQ ID NO：143)
	HCDR2	VIWDDGSYKYYGDSVKG(SEQ ID NO：141)	LCDR2	DASSLES(SEQ ID NO：144)
	HCDR3	DGITMVRGVMKDYFDY(SEQ ID NO：142)	LCDR3	QQFNSYPLT(SEQ ID NO：145)
CD28	HCDR1	SHWIQ(SEQ ID NO：160)	LCDR1	RASQDISNYLN(SEQ ID NO：149)
	HCDR2	EIFPGSGSTHYNEKFKG(SEQ ID NO：161)	LCDR2	YTSRLHS(SEQ ID NO：150)
	HCDR3	LHYGTSYDAMDY(SEQ ID NO：162)	LCDR3	QQGYTLPRT(SEQ ID NO：163)

EGFR-VH(同 129H4L1OT-ZAL 的 EGFR-VH，SEQ ID NO：152)

EGFR-VL(同 129H4L1OT-ZAL 的 EGFR-VL，SEQ ID NO：153)

CD28-VH：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAPGYTFTSHWIQWVRQAPGQGLEW MGEIFPGSGSTHYNEKFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARL HYGTSYDAMDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO：164

CD28-VL：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGYTLPRTFGGGTK VEIK

SEQ ID NO：165

EGFR-CD28 雙特異性抗體 129H4L1OT-ZAL 的全長序列：

>鏈 1(SEQ ID NO：166)：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAPGYTFTSHWIQWVRQAPGQGLEW MGEIFPGSGSTHYNEKFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARL HYGTSYDAMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASA FTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLT LRNEFGSDSATVNIHIRSIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>鏈 2(SEQ ID NO：167)：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGYTLPRTFGGGTK VEIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQP VTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVD AEA

>鏈 3(同 97H2L3OT-ZAL 的鏈 3，SEQ ID NO：158)

>鏈 4(同 97H2L3OT-ZAL 的鏈 4，SEQ ID NO：159)

【0431】 表 29. EGFR-CD28 雙特異性抗體 94H6L12-ZALOT 的 CDR

	重鏈		輕鏈	
EGFR	HCDR1	TYGMH(SEQ ID NO：140)	LCDR1	RASQDISSALV(SEQ ID NO：143)
	HCDR2	VIWDDGSYKYYGDSVKG(SEQ ID NO：141)	LCDR2	DASSLES(SEQ ID NO：144)
	HCDR3	DGITMVRGVMKDYFDY (SEQ ID NO：142)	LCDR3	QQFNSYPLT(SEQ ID NO：145)
CD28	HCDR1	GYYMN(SEQ ID NO：168)	LCDR1	LASQTIGTWLA(SEQ ID NO：171)
	HCDR2	EINPSTGDTTYNQKFKA (SEQ ID NO：169)	LCDR2	AATTGAD(SEQ ID NO：172)
	HCDR3	PYYDLTPFLY(SEQ ID NO：170)	LCDR3	QQLYSTPYT(SEQ ID NO：173)

EGFR-VH(同 129H4L1OT-ZAL 的 EGFR-VH，SEQ ID NO：152)

EGFR-VL(同 129H4L1OT-ZAL 的 EGFR-VL，SEQ ID NO：153)

CD28-VH：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYYMNWVRQAPGQRLEW MGEINPSTGDTTYNQKFKAKVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCASP YYDLTPFLYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO：174

CD28-VL：

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKSPKLLIYA
ATTGADGVPSRFSGSGSGTKFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTK
VEIK

SEQ ID NO：175

EGFR-CD28 雙特異性抗體 94H6L12-ZALOT 的全長序列：

>鏈 1：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYYMNWVRQAPGQRLEW
MGEINPSTGDTTYNQKFKAKVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCASP
YYDLTPFLYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDE
LTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：176

>鏈 2：

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKSPKLLIYA
ATTGADGVPSRFSGSGSGTKFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTK
VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

SEQ ID NO：177

>鏈 3：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
DGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVG
KDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSD
SGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：178

>鏈 4：

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYD
ASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKV
EIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQ
EQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

SEQ ID NO：179

> IgG1Fc-Knob(L234A/L235A/S354C/T366W)

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：248

> IgG1Fc-Hole(L234A/L235A/Y349C/T366S/L368A/Y407V)

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO：249

>連接子 8(SEQ ID NO：90)

測試例

測試例 1. 本揭露 GUCY2C 單抗對抗原的親和力

【0432】 為測試本揭露的 GUCY2C 單抗對 GUCY2C 的親和力，本測試例用儀器 Biacore 8K 以及 Biacore T200 檢測了抗體與 hGUCY2C-ECD-His(SEQ ID NO：3)的結合能力。具體方法如下：用偶聯有抗人抗體的 Protein A 生物傳感芯片親和捕獲抗體，然後於芯片表面流經含 GUCY2C 蛋白的溶液，用儀器實時檢測反應信號獲得結合和解離曲線。在每個實驗循環解離完成後，用 10 mM 甘胺酸-鹽酸(pH 1.5)將生物傳感芯片洗淨再生。數據擬合模型採用 1:1 模型。本揭露的 GUCY2C 單抗與相應抗原結合的親和力數據如下表所示。

【0433】 表 30-1.單抗與人 GUCY2C 抗原的結合作用

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
81 L3H1	1.81E+05	5.19E-05	0.29
146 L1H1	1.27E+05	1.17E-04	0.92

【0434】 表 30-2.單抗與人 GUCY2C 抗原的結合作用

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
81 L2H2	2.74E+05	1.27E-04	0.46
81 L3H2	2.51E+05	1.03E-04	0.41
81 L4H2	2.12E+05	2.07E-04	0.98
81 L6H2	2.41E+05	1.14E-04	0.47
M81 CHI	2.16E+05	5.90E-05	0.27
M146 CHI	2.03E+05	9.22E-05	0.46

【0435】 表 30-3.單抗與人 GUCY2C 抗原的結合作用

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
P3-C7 CHI	2.26E+04	1.49E-04	6.61
P3-C7 L1H1	2.37E+04	1.56E-04	6.55
P3-C7 L2H1	3.10E+04	1.66E-04	5.35
P3-C7 L3H1	2.84E+04	1.35E-03	47.50
P3-C7 L4H1	2.85E+04	2.09E-03	73.40
P3-C7 L5H1	2.69E+04	7.19E-04	26.70
P3-C7 L7H1	2.39E+04	1.86E-04	7.77

【0436】 表 30-4.單抗與人 GUCY2C 抗原的結合作用

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
M42 CHI	3.73E+04	3.35E-04	8.99
M61 CHI	5.08E+04	2.28E-04	4.49
M64 CHI	1.71E+04	3.48E-04	20.40
M93 CHI	2.12E+04	3.60E-04	17.00

【0437】 表 30-5.單抗與人 GUCY2C 抗原的結合作用

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
P1-D2 CHI	1.95E+05	1.80E-04	0.92
P1-D3 CHI	4.60E+04	2.33E-04	5.06
P1-C6 CHI	7.07E+04	1.81E-04	2.57
P1-D9 CHI	2.03E+04	3.99E-04	19.60
P1-F10 CHI	3.23E+04	2.79E-04	8.64
P2-C8 CHI	3.49E+04	1.78E-04	5.12
P2-B9 CHI	5.81E+04	1.75E-04	3.02
P3-D2 CHI	3.86E+04	1.73E-04	4.50
P3-B4 CHI	2.58E+04	2.14E-04	8.28
P3-E4 CHI	1.77E+04	2.28E-04	12.90
P3-F6 CHI	6.61E+03	2.45E-04	37.00
P3-D9 CHI	1.90E+04	5.04E-04	26.50

【0438】 結果顯示，本批露的 GUCY2C 單抗與人 GUCY2C 均具有較好的結合親和力。

測試例 2. 抗 GUCY2C 單抗對細胞表面抗原的結合活性

【0439】 本測試例用流式細胞術檢測 GUCY2C 單抗對過表達人 GUCY2C 的穩轉細胞株 HCT116/hGUCY2C、腸癌細胞 HT-55 和 T84 細胞表面的人 GUCY2C 的結合活性。具體如下：

於反應孔中加入 1% BSA 重新懸浮過的 1E5 的細胞，離心後去上清。加入稀釋好的對應濃度抗體，室溫敷育 30 分鐘，用 1% BSA 洗一次。然後加入 F(ab')2-山羊抗人 IgG Fc 二抗，PE(Cat.# H10104，Invitrogen)二抗，重新懸浮後避光室溫敷育 30 分鐘。1% BSA 洗兩次後使用流式細胞儀讀取螢光信號值。示例性的 FACS 結果如圖 2A 至圖 2E 所示。

【0440】 結果顯示，本批露 GUCY2C 單抗與細胞表面的 GUCY2C 有較好的特異性結合，結合活性優於 1608。

測試例 3. 本揭露的 GUCY2C 人源化抗體的非特異性結合作用

【0441】 本測試例檢測 GUCY2C 人源化抗體對非靶細胞(例如 T 細胞)的非特異性結合作用。具體如下：

實驗一：採用流式細胞術，每孔加入 1% BSA 重新懸浮過的 1E5 的 Jurkat 細胞(ATCC#TIB-152)，離心後去上清。加入稀釋好的對應濃度抗體，室溫敷育 30 分鐘，用 1% BSA 洗一次。然後加入 $F(ab')_2$-山羊抗人 IgG Fc 二抗，PE(Cat.# H10104，Invitrogen)，重新懸浮後避光室溫敷育 30 分鐘。1% BSA 洗兩次後使用流式細胞儀讀取螢光信號值。將抗體結合的平均螢光強度減去未孵育抗體的細胞的背景螢光強度即得到相對平均螢光強度值。結果如下表 31 所示。

【0442】 表 31. GUCY2C 人源化單抗與 Jurkat 的結合作用

抗體	相對平均螢光強度值	
	100nM	25nM
P3-C7 L7H1	27	不結合
1608	1714	970
1608-BsAb	1352	613

【0443】 結果顯示，本批露 GUCY2C 人源化單抗與無 GUCY2C 表達的 Jurkat 細胞無非特異性結合；1608 與 Jurkat 細胞有明顯結合。

實驗二：採用流式細胞術檢測本揭露 GUCY2C 人源化單抗是否與人 PBMC 以及 PBMC 中的 CD3+ T 細胞有非特異性結合，每孔加入 1% BSA 重新懸浮過的 3E5 的人外周血細胞，離心後去上清。加入稀釋好的對應濃度抗體，室溫敷育 30 分鐘，用 1% BSA 洗一次。然後加入 PE-Cy7 抗人 CD3(BD#557851)和 APC 抗人 IgG Fc(BioLegend#409306)的二抗工作液，重新懸浮後避光室溫敷育 30 分鐘。1% BSA 洗兩次後使用流式細胞儀讀取螢光信號值。將抗體結合的平均螢光強度

減去未孵育抗體的細胞的背景螢光強度即得到相對平均螢光強度值。結果如下表 32 所示。

【0444】 表 32. GUCY2C 人源化單抗與人 PBMC 的結合作用

抗體	相對平均螢光強度值			
	PBMC		$CD3^+$ T 細胞	
P3-C7 L7H1	1	不結合	3	不結合
1608	560	541	503	499

【0445】 結果顯示，本批露 GUCY2C 人源化單抗與無 GUCY2C 表達的 PBMC 以及 T 細胞無非特異性結合，對照抗體 1608 與 PBMC 以及 T 細胞有明顯非特異性結合。本批露 GUCY2C 人源化單抗的靶點特異性優於 1608。

測試例 4. 本揭露的 GUCY2C 單抗的表位分析

【0446】 為測試本揭露 GUCY2C 單抗對抗原結合的表位，採用 ELISA 方法檢測抗體對抗原的結合表位的差異。具體如下：

將所測試單抗 100ng 包板 4℃過夜，洗板後用 1% BSA 封閉。然後加入 50ng hGUCY2C ECD-His 抗原 37℃敷育 1 小時，洗板，再分別加入生物素化的抗體 100ng 37℃敷育 1 小時，最後用 HRP-鏈黴親和素進行信號檢測。相對競爭係數=(抗體自競爭的信號值/他抗競爭的信號值)*100。表位完全一致的兩個抗體在競爭結合中競爭係數為 100，表位相差越大的抗體其之間的競爭係數越小。具體如下表 33 所示：

【0447】 表 33. GUCY2C 單抗對抗原的競爭性結合作用

競爭性結合 / 包被	1608-生物素化	P3-C7 L7H1-生物素化	81 L3H1-生物素化	146 L1H1-生物素化
	100ng	100ng	100ng	100ng
1608	100	3	6	12
P3-C7 L7H1	10	100	6	13
81 L3H1	11	3	100	81
146 L1H1	12	4	99	100

【0448】 結果顯示，所揭露 GUCY2C 單抗所結合的抗原表位與 1608 相差較大，不能與其競爭性地結合 GUCY2C 抗原。

測試例 5. GUCY2C-CD3 雙特異抗體對抗原的蛋白結合活性

【0449】 本測試例用 ELISA 方法檢測 GUCY2C-CD3 雙抗對人 GUCY2C 的結合活性。具體如下：

將反應孔中加入 100ng 鏈黴親和素(ACRO#STN-N5116)，4℃包板過夜。1% BSA(PBS)封閉後加入 100ng hGUCY2C ECD-His 37℃孵育 1 小時。洗板後加入稀釋後的梯度抗體，37℃孵育 1 小時。然後加入 Peroxidase AffiniPure 山羊抗人 IgG (H+L)(Cat.#109-035-003，Jackson ImmunoResearch)，37℃孵育 1 小時。洗板後加入顯色液，顯色充分後加入終止液終止反應。酶標儀 450nM 讀取信號值。抗體的結合活性如下表 34 所示。

【0450】 表 34. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體與人 GUCY2C 蛋白的結合活性(吸光值)

抗體	Top	EC_{50} (nM)
P3-C7 L7H1-1	2.402	0.37
81 L3H1-2	2.334	0.12
146 L1H1-2	2.353	0.06
1608-BsAb	2.153	1.23

【0451】 結果顯示，本揭露的 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體與人 GUCY2C 蛋白有良好結合作用。

測試例 6. GUCY2C-CD3 雙特異抗體對細胞表面抗原的結合活性

【0452】 本測試例用流式細胞術檢測 GUCY2C-CD3 雙抗對過表達人 GUCY2C 的穩轉細胞株 HCT116/hGUCY2C 和腸癌細胞 HT55(南京科佰 #CBP60012)以及表達 CD3 的 Jurkat 細胞(ATCC#TIB-152)的結合活性。HCT116/hGUCY2C 細胞和腸癌細胞 HT55 中的 GUCY2C 表達量分別為高表達(++++)和中度表達(++)。具體如下：

實驗一：於反應孔中加入 1% BSA 重新懸浮過的 1E5 的細胞，離心後去上清。加入稀釋好的對應濃度抗體，室溫孵育 30 分鐘，用 1% BSA 洗兩次。然後加入 1:400 稀釋好的山羊抗人 IgG(γ) R-PE conjugate F(ab') 二抗(life technologies #H10104)，重新懸浮後避光室溫敷育 30 分鐘。1% BSA 洗兩次後使用流式細胞儀讀取螢光信號值。示例性的 FACS 結果如圖 3A 及圖 3B 所示。

結果顯示，本批露 GUCY2C-CD3 雙抗對表達 GUCY2C 不同水平的細胞均有較好的特異性結合活性，結合活性優於 1608-BsAb。

實驗二：採用與實驗一相同的方法。抗體與 Jurkat 細胞結合活性如圖 3C 所示。

【0453】 結果顯示，本批露 GUCY2C-CD3 雙抗對表達 Jurkat 的細胞有較好的特異性結合活性，且其結合活性優於 1608-BsAb。

測試例 7. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對 T 細胞的激活

【0454】 為測試本揭露 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體在靶細胞 HCT116/GUCY2C 和 LS1034 細胞的共同作用下，對 T 細胞的激活情況。本測試例用 Jurkat-Lucia™ NFAT (InvivoGen，jktl-nfat)用於細胞檢測。方法如下：

Jurkat Lucia™ NFAT 細胞和靶細胞分別在完全培養基及對應的培養基中傳代培養，離心收集 Jurkat-NFAT lum 細胞集，使用 1640+10%FBS 的培養基重新懸浮計數，調整細胞數為 1E6 細胞/mL；將靶細胞 HCT116/GUCY2C 和 LS1034 細胞重新懸浮、計數後，分別調整細胞數至 2E5 細胞/mL 和 4E5 細胞/mL。將上述 Jurkat Lucia™ NFAT 和靶細胞按照等體積混合，每孔加入 100 μL，確保 HCT116/GUCY2C 和 LS1034 細胞 E:T 比值為 5:1 和 2.5:1。抗體用 1640+10% FBS 培養基稀釋，向細胞孔中加入 20 μL，37℃放置 5 小時後。按照說明書的要求，用 25 mL 的 ddH_2O 溶解 QUANTI-Luc™ Gold 試劑。加入 50μL QUANTI-Luc™ Gold，室溫孵育 5 分鐘後，用 Vendor 檢測發光，計算抗體在不同濃度下對 Jurkat Lucia™ NFAT 細胞的激活作用。採用抗體作用後的 Lumin 值除以背景 Lumin 值的相對倍數做曲線圖。其相對倍數值及 EC_{50} 結果見圖 4A 及圖 4B。

【0455】 結果顯示，本批露的 GUCY2C-CD3 雙抗與靶細胞共同作用，對 T 細胞具有較好的激活作用，其激活作用優於 1608-BsAb。

測試例 8. 本揭露的 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的細胞毒活性

【0456】 本測試例研究了本揭露的 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體作為 T 細胞銜接分子對腫瘤細胞的殺傷活性。具體如下：

用表達 GUCY2C 的腸癌細胞株 LS1034、HT-55 和 LS174T(ATCC#CL-188)構建的 LucG 穩轉細胞株，分別作為高表達、中度表達和低表達的靶細胞來檢測本揭露的雙特異性抗體的靶點特異性細胞毒活性。凍存 PBMC(購自妙順生物公

司)復蘇後用 1640+10% FBS 完全培養基重新懸浮，置於 T75 培養瓶培養 4 小時(密度為 2E6 細胞/mL)。PBMC 收集離心後用 1640+10% FBS 重新懸浮、計數，調整細胞數為 1.5E6 細胞/mL。收集靶細胞，1000 rpm 離心 3 分鐘，重新懸浮、計數，調整細胞濃度至 1.5E5 細胞/mL。將上述 PBMC 懸液和靶細胞懸液按照等體積混合，每孔加入 100 μL 確保 E:T Ratio 為 10:1。另外設置 PBMC ONLY 組，將上述 PBMC 懸液和 1640+10% FBS 完全培養基按照等體積混合。抗體用 1640+10% FBS 培養基稀釋，起始濃度為 600 nM (6x 終濃度)，5 倍稀釋，9 個劑量點，每孔加入 20 μL。將處理好的細胞放在 37°C，5% CO_2 的培養箱培養 48 小時後進行發光檢測。使用 Graphpad Prism8.0 軟體根據抗體的對數濃度和信號值做出量效曲線圖，擬合得出抗體介導殺傷的最大抑制率(Imax)和 IC_{50}。將只有靶細胞、PBMC 不加抗體的孔設為 0%抑制，計算抗體的最大抑制率。結果見下表 35-1、35-2 和 35-3。

【0457】 表 35-1. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對靶細胞的細胞毒活性

抗體	LS1034(+++)		HT-55(++)		LS174T(+)	
	Imax (%)	IC_{50} (nM)	Imax (%)	IC_{50} (nM)	Imax (%)	IC_{50} (nM)
P3-C7 L7H1-1	87	0.75	39	0.85	65	0.75
P3-C7 L8H1-1	86	0.17	41	0.60	62	0.33
81 L3H1-2	92	0.31	47	0.39	67	0.58
146 L1H1-2	87	0.17	46	0.56	69	0.49

註：+表示 GUCY2C 的表達量，其中+越高，表示 GUCY2C 的表達量高。

【0458】 表 35-2. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對靶細胞的細胞毒活性

抗體	LS174T	
	Max (%)	IC50 (nM)
P3-C7 L7H1-3	92	0.49

【0459】 表 35-3. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對靶細胞的細胞毒活性

抗體	LS174T	
	Max (%)	IC_{50} (nM)
81 L3H1-2 (N103QN106Q)	82	0.16

【0460】 結果顯示，本批露 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體對不同表達量的靶細胞均有較好的細胞毒活性。

測試例 9. 本揭露的 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體細胞因子的釋放

【0461】 本測試例檢測了在 GUCY2C-CD3 雙抗和靶細胞(測試例 8 中的 LS1034 細胞和 LS174T 細胞)的共同作用下，PBMC 中細胞因子 IFN-γ 及 IL-6 分泌的變化。

【0462】 將細胞殺傷實驗中(測試例 8)收集的凍存於-20 冰箱的上清，常溫解凍，震盪混勻，樣品使用 1640+4%FBS 培養基稀釋 20 倍備用。使用無菌水溶解 IL-6 及 IFN-γ 標準品粉末，使用 1640+4% FBS 培養基稀釋標準品至需要的濃度。取出要檢測的細胞因子的試劑盒，包括人 IL6 ELISA 試劑盒(欣博盛生物科技有限公司，EHC007.96)和人 IFN-γ 試劑盒(CISBIO，62HIFNGPEG)，平衡試劑盒至常溫，按照說明書操作檢測。結果見圖 5A 至圖 5C 和圖 6A 至圖 6C。

【0463】 結果顯示，本揭露的 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體能夠有效誘導與細胞毒活性相關的 IFN-γ 的釋放，且與炎症相關的細胞因子 IL-6 的釋放水平相對較低。

體內活性生物學評價

測試例 10. 本揭露的 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體在 LS1034 皮下移植瘤模型中的藥效

【0464】 本揭露使用人結腸癌細胞 LS1034 小鼠皮下移植瘤模型，對 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的體內藥效進行評價。

【0465】 雌性 NOG 小鼠，購自北京維通利華上海分公司。購入時 6-8 週齡。本測試例所使用的人 PBMCs 來自於妙順生物商業購買。

【0466】 將 LS1034 細胞 1×10^6 細胞/隻/200 μL(含 50% 基底膜基質)接種於 NOG 小鼠右肋部皮下，接種後次日將復蘇後狀態良好的人 PBMCs 以 5×10^6 細胞/隻/100 μL 注射到 NOG 小鼠腹腔，當荷瘤小鼠腫瘤體積達到 150 mm^3 左右時，去除體積過大過小、體重過小的小鼠，隨機分組，每組 8 隻。將分組當天定義為該實驗第 0 天，第 0 天開始腹腔注射各等莫耳量的抗體，每週 2 次，共給藥兩至三週。每週 2 次監測腫瘤體積、動物重量並記錄數據。當實驗動物腫瘤體積超過 1000 mm^3 或多數腫瘤出現破潰或體重下降 20%時，將荷瘤動物進行安樂死作為實驗終點。

【0467】 腫瘤體積(V)計算公式為：$V=1/2\times a\times b^2$，其中 a、b 分別表示長、寬。

【0468】 相對腫瘤增殖率 $T/C(\%)=(T-T_0)/(C-C_0)\times100\%$，其中 T、C 為實驗結束時治療組和對照組的腫瘤體積；T_0、C_0 為實驗開始時的腫瘤體積。

【0469】 抑瘤率 TGI(%)=1- T/C(%)。

【0470】 表 36-1. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的抗腫瘤活性

組別	第 0 天 平均值±SEM (mm^3)	第 21 天 平均值±SEM (mm^3)	TGI (%)
溶媒對照	140.5±9.7	1327.6±103.5	-
P3-C7 L7H1-1(0.3 mpk	140.5±11.8	123.2±15.7***	> 100%
P3-C7 L7H1-1(0.06 mpk	138.3±10.8	363.5±52***	81.03%
P3-C7 L7H1-4(0.12 mpk	138.4±11.7	160.1±25.5***	98.17%
P3-C7 L7H1-5(0.12 mpk	139.1±9.8	321.6±157.3***	84.63%

註：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs 溶媒對照，T 檢驗。

【0471】 表 36-2. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的抗腫瘤活性

組別	第 0 天 平均值±SEM (mm^3)	第 21 天 平均值±SEM (mm^3)	TGI (%)
溶媒對照	159±15.3	921.7±80.4	-
P3-C7 L8H1-1(0.2 mpk	158.7±15.9	77.4±15.9***	> 100%
P3-C7 L8H1-1(0.05 mpk	158.4±15.0	422.4±96.3**	65.39%
81 L3H1-2(0.3 mpk	158.4±13.7	94.5±8.26***	> 100%
81 L3H1-2(0.075 mpk	160.8±15.2	135.2±10.4***	> 100%

註：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs 溶媒對照，T 檢驗。

【0472】 結果顯示，本揭露 GUCY2C-CD3 雙抗對該模型有明顯腫瘤抑制作用。

測試例 11. 本揭露的雙特異性抗體在 LS174T 皮下移植瘤模型中的藥效

【0473】 本揭露使用人結腸癌細胞 LS174T 小鼠皮下移植瘤模型，對 GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的體內藥效進行評價。

【0474】 雌性 NOG 小鼠，購自北京維通利華上海分公司。購入時 6-8 週齡。本測試例所使用的人 PBMCs 來自於妙順生物商業購買。

【0475】 將 LS174T 細胞 $1x10^6$ 細胞/隻/100 μL 與凍存復蘇後的 PBMC 混合後(E:T=1:1)接種於 NOG 小鼠右肋部皮下。當荷瘤小鼠腫瘤體積達到 150 mm^3 左右時，去除瘤體積過大過小和體重過小的小鼠，隨機分組，每組 8 隻。將分組當天定義為該實驗第 0 天，並於第 0 天、第 3 天、第 7 天和第 10 天腹腔注射各抗體，共給藥 4~5 次，每週 2 次監測腫瘤體積、動物重量並記錄數據。當實驗動物腫瘤體積超過 1000 mm^3 或多數腫瘤出現破潰或體重下降 20%時，將荷瘤動物進行安樂死作為實驗終點。

【0476】 表 37-1. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的抗腫瘤活性

組別	第 0 天 平均值±SEM (mm^3)	第 14 天 平均值±SEM (mm^3)
溶媒對照	193.4±21.9	-
P3-C7 L7H1-1(0.5 mpk	193.7±20.9	481.5±76.5
1608-BsAb(0.5 mpk	194.4±23.5	809.9±227

註：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs 溶媒對照，T 檢驗。

【0477】 表 37-2. GUCY2C-CD3 雙特異性抗體的抗腫瘤活性

組別	第 0 天 平均值±SEM (mm^3)	Day13 平均值±SEM (mm^3)
溶媒對照	181.0±13.8	1506.3±237.3
81 L3H1-2(0.75 mpk	180.2±15.7	377.2±70.5***
81 L3H1-2(0.375 mpk	181.1±14.7	346.2±63.8***
81 L3H1-2(0.188 mpk	181.1±14.9	415.1±92.5***

註：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs 溶媒對照，T 檢驗。

【0478】 結果顯示，本揭露 GUCY2C-CD3 雙抗對該模型有明顯腫瘤抑制作用。實驗期間瘤重數據與瘤體積趨勢基本相符。

測試例 12. GUCY2C-CD3 雙抗與 EGFR-CD28 雙抗聯用的抗腫瘤活性

【0479】 本揭露使用 LS174T 皮下瘤模型研究 GUCY2C-CD3 雙抗與 EGFR-CD28 雙抗(97H2L3OT-ZAL，參考專利 CN202210371538.8 製備)聯用的抗腫瘤活性的作用。

【0480】 雌性 NOG 小鼠，購自北京維通利華上海分公司。購入時 6-8 週齡。本測試例所使用的人 PBMCs 來自於妙順生物商業購買。

【0481】 將 LS174T 細胞 $1x10^6$ 細胞/隻/100 μL 與凍存復蘇後的 PBMC 混合後(E:T=1:1)接種於 NOG 小鼠右肋部皮下。當荷瘤小鼠腫瘤體積達到 150 mm^3 左右時，去除瘤體積過大過小和體重過小的小鼠，隨機分組，每組 8 隻。將分組當天定義為該實驗第 0 天，並於第 0 天、第 3 天、第 7 天和 第 11 天腹腔注射各抗體，共給藥 4 次，其中聯用組藥物為分別配製後同時給藥，每週 2 次監測腫瘤體積、動物重量並記錄數據。當實驗動物腫瘤體積超過 1000 mm^3 或多數腫瘤出現破潰或體重下降 20%時，將荷瘤動物進行安樂死作為實驗終點。具體結果如下表 38。

【0482】 表 38. GUCY2C-CD3 雙抗聯用 EGFR-CD28 雙抗的抗腫瘤活性

組別	第 0 天 平均值±SEM (mm^3)	Day13 平均值±SEM (mm^3)	TGI (%)
溶媒對照	181.0±13.8	1506.3±237.3	-
P3-C7 L7H1-1(0.25 mpk	181.4±15.7	520.5±91.3**	74.41%
81 L3H1-2(0.188 mpk	181.1±14.9	415.1±92.5***	82.34%
97H2L3OT-ZAL(2.5 mpk	180.8±13.7	742.3±104.9*	57.63%
P3-C7 L7H1-1(0.25 mpk + 97H2L3OT-ZAL(2.5 mpk	180.5±12.3	241.3±95.2***	95.41%
81 L3H1-2(0.188 mpk + 97H2L3OT-ZAL(2.5 mpk	181.0±12.2	195.5±34.4***	98.91%

註：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs 溶媒對照，T 檢驗。

【0483】 結果顯示，本揭露 EGFR-CD28 雙抗與 GUCY2C-CD3 雙抗聯用能有效提高各自單藥的藥效。

【0484】 雖然為了清楚的理解，已經借助於附圖和實例詳細描述了上述發明，但是描述和實例不應當解釋為限制本揭露的範圍。本文中引用的所有專利和科學文獻的揭露內容藉由引用完整地清楚結合。

【符號說明】

無。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="910034中文序列表.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-08-23">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112129428</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-08-04</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>723069CPCT</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>202210937340.1</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-08-05</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO.,
LTD.</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">葉,鑫</InventorName>
 <InventorNameLatin>YE, XIN</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">特異性節合GUCY2C和CD3的抗原節合分子及其醫藥用
途</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="en">ANTIGEN BINDING MOLECULES SPECIFICALLY
BINDING TO GUCY2C AND CD3 AND THEIR MEDICAL USES</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>357</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1073</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1073</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q2">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1073</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q3">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>human GUCY2C</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKTLLLDLALWSLLFQPGWLSFSSQVSQNCHNGSYEISVLMMGNSAFAEPLKNLEDAVNEGL
EIVRGRLQNAGLNVTVNATFMYSDGLIHNSGDCRSSTCEGLDLLRKISNAQRMGCVLIGPSCTYSTFQMYLDTELSYPMI
SAGSFGLSCDYKETLTRLMSPARKLMYFLVNFWKTNDLPFKTYSWSTSYVYKNGTETEDCFWYLNALEASVSYFSHELGF
KVVLRQDKEFQDILMDHNRKSNVIIMCGGPEFLYKLKGDRAVAEDIVIILVDLFNDQYFEDNVTAPDYMKNVLVLTLSPG
NSLLNSSFSRNLSPTKRDFALAYLNGILLFGHMLKIFLENGENITTPKFAHAFRNLTFEGYDGPVTLDDWGDVDSTMVLL
YTSVDTKKYKVLLTYDTHVNKTYPVDMSPTFTWKNSKLPNDITGRGPQILMIAVFTLTGAVVLLLLVALLMLRKYRKDYE
LRQKKWSHIPPENIFPLETNETNHVSLKIDDDKRRDTIQRLRQCKYDKKRVILKDLKHNDGNFTEKQKIELNKLLQIDYY
NLTKFYGTVKLDTMIFGVIEYCERGSLREVLNDTISYPDGTFMDWEFKISVLYDIAKGMSYLHSSKTEVHGRLKSTNCVV
DSRMVVKITDFGCNSILPPKKDLWTAPEHLRQANISQKGDVYSYGIIAQEIILRKETFYTLSCRDRNEKIFRVENSNGMK
PFRPDLFLETAEEKELEVYLLVKNCWEEDPEKRPDFKKIETTLAKIFGLFHDQKNESYMDTLIRRLQLYSRNLEHLVEER
TQLYKAERDRADRLNFMLLPRLVVKSLKEKGFVEPELYEEVTIYFSDIVGFTTICKYSTPMEVVDMLNDIYKSFDHIVDH
HDVYKVETIGDAYMVASGLPKRNGNRHAIDIAKMALEILSFMGTFELEHLPGLPIWIRIGVHSGPCAAGVVGIKMPRYCL
FGDTVNTASRMESTGLPLRIHVSGSTIAILKRTECQFLYEVRGETYLKGRGNETTYWLTGMKDQKFNLPTPPTVENQQRL
QAEFSDMIANSLQKRQAAGIRSQKPRRVASYKKGTLEYLQLNTTDKESTYF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>639</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..639</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q5">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..639</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hGUCY2C ECD-hFc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SQVSQNCHNGSYEISVLMMGNSAFAEPLKNLEDAVNEGLEIVRGRLQNAGLNVTVNATFMYS
DGLIHNSGDCRSSTCEGLDLLRKISNAQRMGCVLIGPSCTYSTFQMYLDTELSYPMISAGSFGLSCDYKETLTRLMSPAR
KLMYFLVNFWKTNDLPFKTYSWSTSYVYKNGTETEDCFWYLNALEASVSYFSHELGFKVVLRQDKEFQDILMDHNRKSNV
IIMCGGPEFLYKLKGDRAVAEDIVIILVDLFNDQYFEDNVTAPDYMKNVLVLTLSPGNSLLNSSFSRNLSPTKRDFALAY
LNGILLFGHMLKIFLENGENITTPKFAHAFRNLTFEGYDGPVTLDDWGDVDSTMVLLYTSVDTKKYKVLLTYDTHVNKTY
PVDMSPTFTWKNSKLPNDITGRGPQEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>413</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..413</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..413</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hGUCY2C ECD-His</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SQVSQNCHNGSYEISVLMMGNSAFAEPLKNLEDAVNEGLEIVRGRLQNAGLNVTVNATFMYS
DGLIHNSGDCRSSTCEGLDLLRKISNAQRMGCVLIGPSCTYSTFQMYLDTELSYPMISAGSFGLSCDYKETLTRLMSPAR
KLMYFLVNFWKTNDLPFKTYSWSTSYVYKNGTETEDCFWYLNALEASVSYFSHELGFKVVLRQDKEFQDILMDHNRKSNV
IIMCGGPEFLYKLKGDRAVAEDIVIILVDLFNDQYFEDNVTAPDYMKNVLVLTLSPGNSLLNSSFSRNLSPTKRDFALAY
LNGILLFGHMLKIFLENGENITTPKFAHAFRNLTFEGYDGPVTLDDWGDVDSTMVLLYTSVDTKKYKVLLTYDTHVNKTY
PVDMSPTFTWKNSKLPNDITGRGPQHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q11">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M81-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DHNMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M81-HCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>VMNPKFGTINYNQKFKD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M81-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DDYPNYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q21">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M81-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASSSVNYMY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q23">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M81-LCDR2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RTSNLAS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q26">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q27">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>M81-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYHDYPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q29">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M146-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>DYNMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q32">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M146-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LINPKYGTTNYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q35">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M146-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DDYPAWFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q38">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q39">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M146-LCDR1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASSSLNYMY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M146-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYHSYPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q44">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M81 VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDHNMNWVKQSNGKSLEWIGVMNPKFGTINYNQ
KFKDKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCVRDDYPNYFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q47">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q48">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M81 VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLASGVSARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q50">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q51">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M146 VH</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDYNMNWVKQSNGKSLEWIGLINPKYGTTNYNQ
KFKGKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAIDDYPAWFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q53">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q54">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M146 VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSYPPTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q56">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q57">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-C7-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DHYIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q59">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q60">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P3-C7-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VINPYNDGATYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q62">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q63">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P3-C7-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>PPRAYGNYAGY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q65">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q66">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-C7-LCDR1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q68">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q69">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-C7-LCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KVSNRFS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q71">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q72">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-C7-LCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SQSTHVPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q74">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q75">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-C7 VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPVLLKPGASVKMSCKASGYTFTDHYIHWVKLSHGKSLEWIGVINPYNDGATYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q77">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q78">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-C7 VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFIGSGSRTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTRLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q80">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q81">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>h81 H1-HCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DNYPNYFDY</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q83">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q84">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>h81 L4-LCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RTSNDAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q86">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q87">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>h81 L5-LCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RTSNLAQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q89">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q90">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>h81 L6-LCDR2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RTQNLAS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="31">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q92">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q93">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>h81 L1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVNYMYWYQQKPGQAPKSWIYRTSNLASGVPARFS
GSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q95">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q96">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>h81 L2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFQSVTPGEKVTITCSASSSVNYMYWYQQKPDQSPKSWIYRTSNLASGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q98">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q99">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>h81 L3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLASGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="34">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q101">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q102">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>h81 L4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNDASGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q104">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q105">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>h81 L5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLAQGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q107">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q108">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>h81 L6</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTQNLASGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q110">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q111">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>h81 H1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHNMNWVKQAPGQRLEWMGVMNPKFGTINYNQ
KFKDKATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDNYPNYFDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q113">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q114">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>h81 H2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHNMNWVKQAPGQRLEWMGVMNPKFGTINYNQ
KFKDKATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDDYPNYFDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="39">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q116">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q117">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>h146 L1-LCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RTSQLAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q119">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q120">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>h146 H1-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DNYPAWFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q122">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q123">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>h146 L1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPRPWIYRTSQLASGVPARFS
GSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHSYPPTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="42">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q125">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q126">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>h146 H1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMNWVRQAPGQRLEWMGLINPKYGTTNYNQ
KFKGRVTLTVDQSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDNYPAWFAYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q128">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q129">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hP3-C7 L3-LCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSQGNTYLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q131">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q132">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hP3-C7 L4-LCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSSGNTYLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q134">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q135">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hP3-C7 L5-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSTGNTYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="46">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q137">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q138">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>hP3-C7 L6-LCDR1</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNVNTYLH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q140">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q141">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hP3-C7 L7/hP3-C7 L8-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNQNTYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q144">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hP3-C7 L1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q146">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q147">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hP3-C7 L2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q149">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q150">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hP3-C7 L3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSQGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q152">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q153">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hP3-C7 L4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSSGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q155">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q156">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>hP3-C7 L5</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q158">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q159">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hP3-C7 L5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNVNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q161">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q162">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hP3-C7 L7</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNQNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q164">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q165">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hP3-C7 L8</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNQNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSRTDFTLKISSLQPEDFATYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q167">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q168">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hP3-C7 H1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYNDGATYNQ
KFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="57">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q170">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q171">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hP3-C7 H2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRLAPGKGLEWMGVINPYNDGATYNQ
KFKGRVTLTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="58">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q173">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q174">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hIgG1: CH1-Fc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="59">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q176">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q177">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="60">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q179">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q180">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>81 L3H1 heavy chain</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHNMNWVKQAPGQRLEWMGVMNPKFGTINYNQ
KFKDKATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDNYPNYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="61">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q182">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q183">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>81 L3H1 light chain</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLASGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q185">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q186">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>146 L1H1 heavy chain</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMNWVRQAPGQRLEWMGLINPKYGTTNYNQ
KFKGRVTLTVDQSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDNYPAWFAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q188">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q189">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>146 L1H1 light chain</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPRPWIYRTSQLASGVPARFS
GSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHSYPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="64">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q191">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q192">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-C7 L7H1 heavy chain</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYNDGATYNQ
KFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q194">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1182">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-C7 L7H1 light chain</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNQNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1183">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1184">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-C7 L8H1 light chain</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNQNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSRTDFTLKISSLQPEDFATYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1185">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1186">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>1608 heavy chain</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMHWVRQAPGKGLEWIGEIKPSNELTNVHE
KFKDRFTISVDKAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCTRTITTTEGYWFFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1187">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1188">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>1608 light chain</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDYYGSSLLQWYQQKPGKAPKLLIYAASKLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTRKAYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1189">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1190">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>5F9-HC</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVFGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHRGNTNDNPS
LKSRVTISVDTSKNQFALKLSSVTAADTAVYYCARERGYTYGNFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="70">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1191">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1192">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>5F9-LC</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSRNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF
SGSGSGTEFTLTIGSLQSEDFAVYYCQQYKTWPRTFGQGTNVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="71">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1193">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1194">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S107E-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KYAMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1195">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1196">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S107E-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIRSKYNNYATYYADSVKD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1197">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1198">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S107E-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HGNFGNEYISYWAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1199">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1200">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S107E-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSSTGAVTSGNYPN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1201">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1202">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S107E-LCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GTKFLAP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1203">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1204">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>S107E-LCDR3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VLWYSNRWV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="77">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1205">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1206">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>S107E-VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1207">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1208">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>S107E-VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>221</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..221</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1209">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..221</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1210">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>IgG1Fc(Knob-DI
L234A/L235A/G237A/Y349C/T366W)</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG<
/INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="80">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>221</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..221</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1211">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..221</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1212">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>IgG1Fc(Hole-DI
L234A/L235A/G237A/S354C/T366S/L368A/Y407V)</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSC
AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG<
/INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="81">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1213">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1214">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1215">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1216">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>linker3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1217">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1218">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>IgG1(CH1)</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1219">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1220">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>IgG1Fc(Knob
L234A/L235A/S354C/T366W)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="86">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1221">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1222">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>IgG1Fc(Hole
L234A/L235A/Y349C/T366S/L368A/Y407V)</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="87">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>105</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..105</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1223">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..105</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1224">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CL(Lambda)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1225">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1226">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>N103Q N106Q-HCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>HGQFGQSYISYWAY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1227">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1228">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>N103QN106Q-VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGQFGQSYISYWAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1229">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1230">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker4</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1231">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1232">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Format 2-1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDS
eq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="92">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1233">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1234">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Format 2-2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF
YPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC</INSDSe
q_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="93">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1235">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1236">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Format 3-3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1237">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1238">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>IgG1Fc (L234A/L235A)</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="95">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1239">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1240">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker5</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1241">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1242">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>linker7</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>212</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..212</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1243">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..212</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1244">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Format 5-3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFT
GEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>467</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..467</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1245">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..467</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1246">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-C7 L7H1-1-1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNQNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC
AASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG
NFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKN
QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="100">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>460</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..460</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1247">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..460</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1248">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-C7 L7H1-1-2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGGEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA
SGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYNDGATYNQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPPRAYG
NYAGYWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCA
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>467</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..467</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1249">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..467</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1250">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-C7 L8H1-1-1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNQNTYLHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSG
VPSRFSGSGSRTDFTLKISSLQPEDFATYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC
AASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG
NFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKN
QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>461</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1251">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1252">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M81-1-1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLASGVSARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT
FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEY
ISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>458</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..458</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1253">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..458</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1254">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M81-1-2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGEFQLQQSGPELVKPGASVKISCKA
SGYSFTDHNMNWVKQSNGKSLEWIGVMNPKFGTINYNQKFKDKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCVRDDYPNY
FDYWGQGTTLTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</IN
SDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="104">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>461</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1255">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1256">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M146-1-1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSYPPTFGAGTKLELKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT
FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEY
ISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>458</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..458</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1257">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..458</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1258">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M146-1-2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGEFQLQQSGPELVKPGASVKISCKA
SGYSFTDYNMNWVKQSNGKSLEWIGLINPKYGTTNYNQKFKGKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAIDDYPAW
FAYWGQGTLVTVSAGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</IN
SDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="106">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1259">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1260">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-C7 L7H1-2-3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYNDGATYNQ
KFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSV
GKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1261">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1262">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-C7 L7H1-2-4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNQNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKVEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVAS
AFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDS
eq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="108">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1263">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1264">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M81-2-3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDHNMNWVKQSNGKSLEWIGVMNPKFGTINYNQ
KFKDKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCVRDDYPNYFDYWGQGTTLTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGK
DATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEADK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="109">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1265">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1266">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M81-2-4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLASGVSARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTKLEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEP
TPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_seq
uence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="110">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1267">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1268">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>81 L1H1-2-3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHNMNWVKQAPGQRLEWMGVMNPKFGTINYNQ
KFKDKATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDNYPNYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGK
DATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEADK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1269">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1270">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>81 L1H1-2-4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVNYMYWYQQKPGQAPKSWIYRTSNLASGVPARFS
GSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEP
TPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_seq
uence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="112">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1271">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1272">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>81 L2H1-2-4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFQSVTPGEKVTITCSASSSVNYMYWYQQKPDQSPKSWIYRTSNLASGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEP
TPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_seq
uence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="113">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1273">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1274">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>81 L3H1-2-4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLASGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEP
TPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1275">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1276">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>81 L4H1-2-4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNDASGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEP
TPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_seq
uence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="115">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1277">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1278">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>81 L5H1-2-4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLAQGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEP
TPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1279">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1280">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>81 L6H1-2-4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASPGDRVTITCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTQNLASGVPSRFS
GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDYPPTFGGGTKVEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEP
TPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1281">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1282">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M146-2-3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDYNMNWVKQSNGKSLEWIGLINPKYGTTNYNQ
KFKGKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAIDDYPAWFAYWGQGTLVTVSAGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGK
DATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEADK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="118">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1283">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1284">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M146-2-4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSYPPTFGAGTKLELKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEP
TPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="119">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1285">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1286">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>146 L1H1-2-3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMNWVRQAPGQRLEWMGLINPKYGTTNYNQ
KFKGRVTLTVDQSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDNYPAWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGK
DATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEADK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="120">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1287">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1288">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>146 L1H1-2-4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSLNYMYWYQQKPGSSPRPWIYRTSQLASGVPARFS
GSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQYHSYPPTFGGGTKVEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEP
TPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_seq
uence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="121">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1289">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1290">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-C7 L7H1-3-1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYNDGATYNQ
KFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSV
GKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="122">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1291">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1292">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>81 L1H1-3-1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHNMNWVKQAPGQRLEWMGVMNPKFGTINYNQ
KFKDKATITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDNYPNYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGK
DATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEADK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="123">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1293">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1294">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>146 L1H1-3-1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMNWVRQAPGQRLEWMGLINPKYGTTNYNQ
KFKGRVTLTVDQSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDNYPAWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGK
DATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEADK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="124">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>702</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..702</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1295">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..702</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1296">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-C7 L7H1-4-1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYNDGATYNQ
KFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN
TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVT
LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV
FGGGTKLTVLGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>687</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..687</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1297">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..687</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1298">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-C7 L7H1-5-1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYNDGATYNQ
KFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGK
DATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEADK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>461</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1299">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1300">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>GUCY2c-1608 -Knob</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDYYGSSLLQWYQQKPGKAPKLLIYAASKLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTRKAYTFGQGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA
SGFTFSDYYMTWVRQAPGKGLEWVAFIRNQARGYTSDHNPSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRPS
YYVLDYWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="127">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>465</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1301">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1302">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>GUCY2c-1608 -Hole</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTSSQSLFNVRSQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCKQSYDLFTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGFTFSSYWMHWVRQAPGKGLEWIGEIKPSNELTNVHEKFKDRFTISVDKAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCTRTIT
TTEGYWFFDVWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQV
SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="128">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1303">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1304">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>GUCY2C-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SYWMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1305">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1306">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>GUCY2C-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EIKPSNELTNVHEKFKD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1307">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1308">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>GUCY2C-HCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TITTTEGYWFFDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="131">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1309">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1310">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>GUCY2C-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASESVDYYGSSLLQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1311">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1312">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>GUCY2C-LCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AASKLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="133">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1313">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1314">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>GUCY2C-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQTRKAYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1315">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1316">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD3-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYYMT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="135">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1317">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1318">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD3-HCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FIRNQARGYTSDHNPSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="136">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1319">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1320">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD3-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DRPSYYVLDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="137">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1321">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1322">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD3-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TSSQSLFNVRSQKNYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="138">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1323">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
```

```
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1324">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD3-LCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WASTRES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1325">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1326">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>CD3-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KQSYDLFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1327">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1328">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>EGFR-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>TYGMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="141">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1329">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1330">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>EGFR-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VIWDDGSYKYYGDSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="142">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1331">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1332">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>EGFR-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DGITMVRGVMKDYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="143">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1333">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1334">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>EGFR-LCDR1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQDISSALV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="144">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1335">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1336">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>EGFR-LCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DASSLES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1337">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1338">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>EGFR-LCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQFNSYPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1339">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1340">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYWIT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1341">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1342">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-HCDR2</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DIYPGSGRTNYNEMFKN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="148">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1343">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1344">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RHYGTGYESFDV</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1345">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1346">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQDISNYLN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1347">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1348">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-LCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YTSRLHS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="151">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1349">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1350">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CD28-LCDR3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQGNTLPWT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="152">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1351">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1352">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>EGFR-VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="153">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1353">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1354">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>EGFR-VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
SGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="154">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1355">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1356">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD28-VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYWITWVRQAPGQGLEWMGDIYPGSGRTNYNE
MFKNRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRHYGTGYESFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="155">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1357">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1358">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD28-VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTIKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="156">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1359">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1360">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>97H2L3OT-ZAL-1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYWITWVRQAPGQGLEWMGDIYPGSGRTNYNE
MFKNRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRHYGTGYESFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDISID
EGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIR
SIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="157">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1361">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1362">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>97H2L3OT-ZAL-2</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTIKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGN
PFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="158">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1363">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1364">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>97H2L3OT-ZAL-3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="159">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1365">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1366">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>97H2L3OT-ZAL-4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
SGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="160">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1367">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1368">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD28-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SHWIQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="161">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1369">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1370">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EIFPGSGSTHYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="162">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1371">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1372">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LHYGTSYDAMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="163">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1373">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1374">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD28-LCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQGYTLPRT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="164">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1375">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1376">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CD28-VH</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAPGYTFTSHWIQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGSTHYNE
KFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLHYGTSYDAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="165">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1377">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1378">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CD28-VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGYTLPRTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="166">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1379">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1380">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>129H4L10T-ZAL-1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAPGYTFTSHWIQWVRQAPGQGLEWMGEIFPGSGSTHYNE
KFKGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLHYGTSYDAMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDISID
EGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIR
SIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="167">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1381">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1382">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>129H4L10T-ZAL-2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGYTLPRTFGGGTKVEIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGN
PFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_seq
uence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="168">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1383">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1384">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD28-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GYYMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="169">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1385">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1386">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EINPSTGDTTYNQKFKA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="170">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1387">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1388">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>PYYDLTPFLY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="171">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1389">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1390">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LASQTIGTWLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="172">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1391">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1392">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CD28-LCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AATTGAD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="173">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1393">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1394">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD28-LCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQLYSTPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="174">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1395">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1396">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CD28-VH</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYYMNWVRQAPGQRLEWMGEINPSTGDTTYNQ
KFKAKVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYYDLTPFLYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="175">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1397">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1398">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CD28-VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKSPKLLIYAATTGADGVPSRF
SGSGSGTKFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="176">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1399">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1400">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>94H6L12-ZALOT-1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYYMNWVRQAPGQRLEWMGEINPSTGDTTYNQ
KFKAKVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYYDLTPFLYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="177">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1401">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1402">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>94H6L12-ZALOT-2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKSPKLLIYAATTGADGVPSRF
SGSGSGTKFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="178">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1403">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1404">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>94H6L12-ZALOT-3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSSGAPRFLTRPKA
SVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQ
VDAEADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSe
q_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="179">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>210</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..210</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1405">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..210</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1406">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>94H6L12-ZALOT-4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
SGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGE
PTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="180">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1407">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1408">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VH2-L</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="181">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1409">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1410">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VH2-L</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="182">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1411">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1412">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.0</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVACAFTGEPTPEVTWSCGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="183">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1413">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1414">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="184">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1415">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1416">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIEALPSDISIDEGKCLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="185">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1417">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1418">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVASCFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="186">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1419">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1420">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIEALPSDISIDEGKVLCVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="187">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1421">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1422">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KAGIRGIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENT
DDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="188">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1423">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1424">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.6</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KAGIRGIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVACAFTGEPTPEVTWSCGGRKIHSQEQGRFHIENT
DDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="189">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1425">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1426">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.7</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="190">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1427">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1428">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.8</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIKDVQRQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="191">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1429">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1430">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>T.9</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIWPKIECLPIDLSIDEGKVLMVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGMEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="192">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1431">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1432">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.10</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="193">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1433">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1434">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.11</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTSGKKISSEEGGRFHIESTEDLTT
LIIMDVQKQDGGVYTLSLGNDLGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="194">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1435">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1436">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.12</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSEEGGRFHIESTEDLTT
LIIMDVQKQDGGVYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="195">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1437">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1438">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.13</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIESTEDLTT
LIIMDVQKQDGGVYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="196">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1439">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1440">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.14</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIESTEDLTT
LIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="197">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1441">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1442">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.15</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KAGIRGIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIEST
EDLTTLIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="198">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1443">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1444">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.16</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTT
LTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="199">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1445">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1446">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.17</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPIDISIDEGKCLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTT
LTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="200">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1447">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1448">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.18</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASCFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTT
LTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="201">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1449">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1450">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.0</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="202">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1451">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1452">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OL.0</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>QGSPPCFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGVYVCRARNAAGEAYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="203">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1453">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1454">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="204">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1455">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1456">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGCPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="205">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1457">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1458">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTCPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="206">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1459">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1460">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="207">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1461">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1462">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.5</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGCPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="208">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1463">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1464">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.6</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTCPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="209">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1465">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1466">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.7</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="210">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1467">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1468">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.8</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLH
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="211">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1469">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1470">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.9</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="212">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1471">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1472">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.10</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLH
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="213">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1473">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1474">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.11</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLTILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="214">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1475">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1476">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.12</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="215">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1477">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1478">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.13</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="216">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1479">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1480">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.14</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFRTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="217">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1481">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1482">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.15</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFRTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="218">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1483">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1484">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.16</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="219">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1485">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1486">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OL.1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGCYVCRARNAAGEAYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="220">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1487">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1488">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>OL.2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGVYVCRARNAACEAYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="221">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1489">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1490">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OL.3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGVYVCRARNAAGECYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="222">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1491">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1492">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OL.4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGCYVSRARNAAGEAYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="223">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1493">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1494">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OL.5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGVYVSRARNAACEAYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="224">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1495">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1496">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OL.6</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGVYVSRARNAAGECYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="225">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1497">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1498">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.17</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKSYTVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="226">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1499">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1500">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.18</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SEAPRFLTRPLAFVVSEGKDATLSSQIVGDPPPEVTWEKDQQPITAGARFRLAQDGDVYRLE
ILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="227">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1501">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1502">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.19</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLAFVVSVGKLAMLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLLQDGDLYRLK
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="228">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1503">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1504">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.20</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDKQPVTAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="229">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1505">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1506">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.21</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVTAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLTLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVGAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="230">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1507">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1508">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.22</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLSYVVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVTAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVGAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="231">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1509">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1510">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.23</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFLTRPLSYVVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVTAGARFRLAQDGD
LYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVGAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="232">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1511">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1512">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.24</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="233">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q1513">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q1514">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>0.25</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="234">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1515">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1516">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.26</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="235">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1517">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1518">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.27</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="236">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1519">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1520">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.28</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="237">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1521">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1522">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.29</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="238">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1523">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1524">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.30</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="239">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1525">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1526">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.31</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQCDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="240">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1527">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1528">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.32</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQCDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="241">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1529">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1530">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.33</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQCDAEA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="242">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1531">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1532">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Format 2-1 (N103QN106Q)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGQFGQSYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDS
eq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="243">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1533">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1534">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASTKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="244">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1535">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RTVAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="245">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="246">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1536">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1537">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="247">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1538">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1539">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="248">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1540">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1541">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>IgG1Fc-Knob
L234A/L235A/S354C/T366W</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="249">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1542">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1543">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>IgG1Fc-Hole
L234A/L235A/Y349C/T366S/L368A/Y407V</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="250">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1544">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1545">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M42-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYAVH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="251">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1546">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1547">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M42-HCDR2</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>VIWTGGNTRSNAAFMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="252">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1548">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1549">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M42-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NSLLDYAMDY</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="253">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1550">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1551">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M42-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASSFVGSGYLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="254">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1552">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1553">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M42-LCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>STSKLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="255">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1554">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1555">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M42-LCDR3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQSSGYPLT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="256">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1556">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1557">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M61-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYYMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="257">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1558">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1559">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M61-HCDR2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DINPNNGGTSDNQKFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="258">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1560">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1561">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M61-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GRGMVARYFDI</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="259">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1562">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1563">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M61-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASSSISSNFLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="260">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1564">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1565">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M61-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQGSGLPLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="261">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1566">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1567">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M64-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYGMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="262">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1568">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1569">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M64-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YISSGSSTIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="263">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1570">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1571">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M64-HCDR3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TRVYFYGSYWYFDV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="264">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1572">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1573">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M64-LCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SASSSVSYMY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="265">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1574">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1575">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M64-LCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DTSKLAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="266">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1576">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1577">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M64-LCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQWSSDPPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="267">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1578">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1579">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M93-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RYWMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="268">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1580">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1581">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M93-HCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MIDPSDSYTKYNQKFMG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="269">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1582">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1583">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M93-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SIKVAGWYFDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="270">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1584">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1585">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M93-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASQDVSSAVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="271">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1586">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1587">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M93-LCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SASYRST</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="272">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1588">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1589">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M93-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQHFSTTLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="273">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1590">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1591">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M42VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYAVHWVRQSPGKGLEWLGVIWTGGNTRSNAA
FMSRLTITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYFCAKNSLLDYAMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="274">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1592">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1593">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M42VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ENVLTQSPVIMSASPGEKVTMTCRASSFVGSGYLHWYQQKSGASPKLWIYSTSKLASGVPAR
FSGSGSGTSFFLTISRVEIEDAAAYYCQQSSGYPLTFGGGSKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="275">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1594">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1595">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M61VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPELVRPGASVKISCTASGYTITDYYMSWVKQSHGKSPEWIGDINPNNGGTSDNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAYMEYRSLTSEDSAVYYCARGRGMVARYFDIWGTGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="276">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1596">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1597">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M61VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EILLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSISSNFLHWYQEKPGFSPKLLIYRTSNLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTIGSMEAEDVATYYCQQGSGLPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="277">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1598">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1599">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M64VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARTRVYFYGSYWYFDVWGTGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="278">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1600">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1601">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M64VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTISSLEAEDAATYYCQQWSSDPPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="279">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1602">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1603">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M93VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTRYWMHGVKRRPGQGLEWIGMIDPSDSYTKYNQ
KFMGKAILTVDTSSSTAYMQFSSLTSEDSAVYYCARSIKVAGWYFDVWGTGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="280">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1604">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1605">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M93VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRSTGVPDRF
TGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAIYYCQQHFSTTLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="281">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1606">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1607">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-D2-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DHNMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="282">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1608">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1609">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-D2-HCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>VINPKYGTISNNQKFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="283">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1610">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1611">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-D2-HCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DDYPNYFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="284">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1612">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1613">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-D2-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SANSSVNYIY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="285">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1614">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1615">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-D2-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYHSFPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="286">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1616">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1617">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-D3-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TYGMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="287">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1618">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1619">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-D3-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WINTYSGVPTYADDFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="288">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1620">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1621">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-D3-HCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RGYSNLYYYALDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="289">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1622">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1623">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-D3-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASSSVNYMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="290">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1624">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1625">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-D3-LCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQWSSNPST</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="291">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1626">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1627">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-C6-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYGIT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="292">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1628">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1629">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-C6-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EIYPRSGNTYYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="293">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1630">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1631">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-C6-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AITTVVGDWYFDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="294">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1632">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1633">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-C6-LCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASESVSLIGTNLIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="295">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1634">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1635">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-C6-LCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>HASNLEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="296">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1636">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1637">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-C6-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LQSRKIRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="297">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1638">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1639">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-D9-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HISSGSSTIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="298">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1640">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1641">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-D9-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SRNYYGSRIFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="299">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1642">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1643">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>P1-D9-LCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LTSNLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="300">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1644">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1645">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-D9-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>QQWSSNPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="301">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1646">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1647">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-F10-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HISSGSSTIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="302">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1648">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1649">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-F10-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SRNYYGSRVFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="303">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1650">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1651">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P1-F10-LCDR1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASSSVNYMY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="304">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1652">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1653">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P1-F10-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQWNSNPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="305">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1654">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1655">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P2-C8-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYYMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="306">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1656">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1657">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P2-C8-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LINPYNGVTSYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="307">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1658">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1659">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P2-B9-HCDR2</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MIHPKSDSVNNNEKFKN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="308">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1660">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1661">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P2-B9-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGDSGYSMDY</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="309">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1662">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1663">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P2-B9-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASKKVTIFGSISALH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="310">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1664">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1665">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P2-B9-LCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NGAKLES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="311">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1666">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1667">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P2-B9-LCDR3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LQNKEVPYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="312">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1668">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1669">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-D2-HCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYFMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="313">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1670">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1671">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-D2-HCDR2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LINPYSGGTTYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="314">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1672">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
```

```
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1673">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-D2-HCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>PPRAYGDYAGY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="315">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1674">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1675">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-D2-LCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQSTHVPLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="316">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1676">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1677">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P3-B4-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RAGSSLYYYAMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="317">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1678">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1679">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P3-B4-LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASSSVSYML</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="318">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1680">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1681">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P3-E4-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NYWMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="319">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1682">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1683">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-E4-HCDR2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EIDPSDGYTDYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="320">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1684">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DNA_BIND</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1685">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-E4-HCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SLRGPITFGPFPY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="321">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1686">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1687">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-E4-LCDR1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASESVSIHGTHLMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="322">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1688">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1689">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-E4-LCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AASNLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="323">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1690">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1691">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P3-E4-LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QHSIEDPRT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="324">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1692">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1693">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P3-F6-HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYYMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="325">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1694">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1695">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P3-F6-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DINPNNGGTSYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="326">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1696">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1697">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P3-F6-HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KTWLPYASVY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="327">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1698">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1699">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-F6-LCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SQSTHVPPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="328">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1700">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1701">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>P3-D9-HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HISSGSSTIYYGDTVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="329">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1702">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1703">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-D9-LCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LTSSLAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="330">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1704">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1705">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P1-D2 VH</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDHNMNWVKQSNGKSLEWIGVINPKYGTISNNQ
KFKGKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTAEDSAVYYCARDDYPNYFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="331">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1706">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1707">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-D2 VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSANSSVNYIYWYQQKPGSSPKPWIYRTSNLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSFPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="332">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1708">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1709">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-D3 VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLIQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTYAD
DFKGRFAFSLETSANTAYLQINNLKNEDTATYFCARRGYSNLYYYALDYWGQGASVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="333">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1710">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1711">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-D3 VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVNYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPTRFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYFCQQWSSNPSTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="334">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1712">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1713">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P1-C6 VH</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYGITWVKRRTGQGLGWIGEIYPRSGNTYYNE
KFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARAITTVVGDWYFDVWGTGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="335">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1714">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1715">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-C6 VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSLIGTNLIHWYQQKPGQPPKLLIHHASNLEAGV
PARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAIYYCLQSRKIRTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="336">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1716">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1717">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-D9 VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFSFSDYGMHWVRQAPEKGLEWIAHISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARSRNYYGSRIFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="337">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1718">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1719">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P1-D9 VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPARMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSNLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPPTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="338">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1720">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1721">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P1-F10 VH</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSDYGMHWVRQAPEKGLEWVAHISSGSSTIYYAD
TVKGRFTISRDNVKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARSRNYYGSRVFDYWGQGTPLTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="339">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1722">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1723">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P1-F10 VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPALMSVSPGEKVTMTCSASSSVNYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSNLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWNSNPPTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="340">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1724">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1725">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>P2-C8 VH</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKVSGYTFTDYYMHWVKQSHGKSLEWIGLINPYNGVTSYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="341">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1726">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1727">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P2-C8 VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="342">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1728">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1729">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P2-B9 VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFSSYWMHWVKQRPGQGLEWIGMIHPKSDSVNNNE
KFKNKATLTVDKSSSTVYLQLSSLTSEDSAVYSCARGGDSGYSMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="343">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1730">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1731">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P2-B9 VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQKATISCKASKKVTIFGSISALHWYQQKPGQPPKLIYNGAKLESGV
SARFSDSGSQNRSPFGNQLSFTLTIDPVEADDAATYYCLQNKEVPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="344">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1732">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1733">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-D2 VH</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYFMHWVKQSHGKSLEWIGLINPYSGGTTYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARPPRAYGDYAGYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="345">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1734">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1735">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-D2 VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGTGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="346">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1736">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1737">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-B4 VH</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLVQSGPELKKPGEIVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTYAD
DFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCARRAGSSLYYYAMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="347">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1738">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1739">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-B4 VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMLWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="348">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1740">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1741">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-E4 VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQPGAELVMPGAAVKLSCKASGYTFINYWMHWLKQRPGQGLEWIGEIDPSDGYTDYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAISLRGPITFGPFPYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="349">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1742">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1743">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-E4 VL</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
PARFSGSGSETDFTLNIHPVAEEDAATYFCQHSIEDPRTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="350">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1744">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1745">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-F6 VH</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPNNGGTSYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARKTWLPYASVYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="351">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1746">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1747">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-F6 VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="352">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1748">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1749">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-D9 VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSDYGMHWVRQAPEKGLEWVAHISSGSSTIYYGD
TVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCTRSRNYYGSRVFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="353">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1750">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1751">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>P3-D9 VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPALMSVSPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSSLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTINNVEAEDAATYYCQQWSSNPPTFGSGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="354">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1752">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1753">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M81CHI-heavy chain</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EFQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDHNMNWVKQSNGKSLEWIGVMNPKFGTINYNQ
KFKDKATLTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCVRDDYPNYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="355">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1754">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1755">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>M81CHI-light chain</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVNYMYWYQQKPGSSPKSWIYRTSNLASGVSARFS
GSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHDYPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="356">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1756">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>CHAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1757">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-C7 CHI-heavy chain</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPVLLKPGASVKMSCKASGYTFTDHYIHWVKLSHGKSLEWIGVINPYNDGATYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARPPRAYGNYAGYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="357">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1758">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>DOMAIN</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1759">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>P3-C7 CHI-light chain</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFIGSGSRTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合分子，其包含至少一個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和至少一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 GUCY2C-VH 和輕鏈可變區 GUCY2C-VL，該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 CD3-VH 和輕鏈可變區 CD3-VL；其中

i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47、22、43、44、45 或 46 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：27 或 6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8、28、29 或 30 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 或 12 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：39

或 8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-1) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：250 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：251 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：252 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：253 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：254 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：255 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-2) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：256 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：257 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：258 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：259 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：260 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-3) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：262 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：263 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：266 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-4) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：267 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：268 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ

ID NO：269 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：270 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：271 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：272 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-5) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：281 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：282 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：283 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：284 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：285 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-6) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：286 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：287 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：288 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：289 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：290 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-7) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：291 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：292 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：293 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：294 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：295 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：296 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-8) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：297 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：298 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：299 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-9) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：301 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：302 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：303 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：299 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：304 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-10) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：305 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：306 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-11) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：128 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：307 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：308 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：309 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID

NO：310 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：311 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-12) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：312 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：313 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：314 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：315 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-13) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：286 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：287 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：316 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：317 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-14) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：318 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：319 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：320 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：321 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：322 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：323 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-15) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：324 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：325 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，

和包含 SEQ ID NO：326 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：327 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-16) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：328 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：302 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：329 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；

較佳地，

i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基

酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【請求項2】 如請求項 1 所述的抗原結合分子，其中

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：73 或 88 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：76 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3；

較佳地，該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：76 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的抗原結合分子，其中

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56、25 或 57 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54、55、26、48、49、50、51、52 或 53 的胺基酸序列；或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37、15 或 38 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33、16、31、32、34、35 或 36 的胺基酸序列；或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 或 17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 或 18 的胺基酸序列；

較佳地，

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54、55、48、49、50、51 或 52 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列，或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33、32、34 或 36 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列，或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，或

更佳地：

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列；或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列；或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的抗原結合分子，其中

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 或 89 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；

較佳地，

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的抗原結合分子，其中該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊或該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；

較佳地，

該 Titin 鏈包含選自由 SEQ ID NO：182 至 SEQ ID NO：200 組成的組的胺基酸序列，該 Obscurin 鏈包含選自由 SEQ ID NO：201 至 SEQ ID NO：241 組成的組的胺基酸序列；

更佳地，

該 Titin 鏈包含 SEQ ID NO：198 的胺基酸序列，該 Obscurin 鏈包含 SEQ ID NO：236 的胺基酸序列。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區較佳為 IgG Fc 區，進一步佳為 IgG1 Fc 區；

更佳地，該 Fc 區包含一個或多個能夠減少 Fc 區與 Fcγ 受體結合的胺基酸取代；

最佳地，該 Fc 區是人 IgG1 Fc 區，並且在 234 和 235 位置的胺基酸為 A，編號依據為 EU 索引。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 和 Fc2 各自獨立地具有一個或多個減少 Fc 區同源二聚化的胺基酸取代；

較佳地，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結構；

更佳地，該 Fc1 在 366 位置的胺基酸為 W；並且該 Fc2 在 366 位置的胺基酸為 S，在 368 位置的胺基酸為 A，和在 407 位置的胺基酸為 V，編號依據為 EU 索引；

最佳地，該 Fc1 包含 SEQ ID NO：79 或 85 的胺基酸序列；該 Fc2 包含 SEQ ID NO：80 或 86 的胺基酸序列。

【請求項8】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合模塊均是 scFv；

較佳地，

該抗原結合分子包含一條具有式(a)所示結構的第一鏈和一條具有式(b)所示結構的第二鏈，

(a) [GUCY2C-VL]-[連接子 1]-[CD3-VH]-[連接子 2]- [Fc1]，

(b) [CD3-VL]-[連接子 3]-[GUCY2C-VH]-[連接子 2]-[Fc2]，

其中該連接子 1、連接子 2 和連接子 3 是相同或不同的肽連接子；或連接子 1、連接子 2 和連接子 3 不存在；

式(a)和(b)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；

更佳地，其中

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；

最佳地，

i) 該抗原結合分子具有：

一條包含 SEQ ID NO：99 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：101 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列的第二鏈；或

ii) 該抗原結合分子具有：

一條包含 SEQ ID NO：102 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：103 的胺基酸序列的第二鏈；或

iii) 該抗原結合分子具有：

一條包含 SEQ ID NO：104 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：105 的胺基酸序列的第二鏈。

【請求項9】 如請求項 7 所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊，該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是 Fab；該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；

較佳地，

該抗原結合分子包含一條具有式(c)所示結構的第一鏈、一條具有式(d)所示結構的第二鏈、一條具有式(e)所示結構的第三鏈和一條具有式(f)所示結構的第四鏈，

(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

(e) [GUCY2C-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[Fc2]，

(f) [GUCY2C-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]，

其中該連接子 4 是肽連接子；或連接子 4 不存在；

式(c)、(d)、(e)和(f)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；

更佳地，其中

i) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：89 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列；或

ii) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

iii) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列；

最佳地，

該抗原結合分子具有：

i) 一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：113 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：242 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：113 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：108 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：111 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：112 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：114 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：115 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：110 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：116 的胺基酸序列的第四鏈；或

ii) 一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：106 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：107 的胺基酸序列的第四鏈；或

iii) 一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：120 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：117 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：118 的胺基酸序列的第四鏈。

【請求項10】 如請求項 7 所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是 Fab；

較佳地，

該抗原結合分子包含一條具有式(g)所示結構的第一鏈、一條具有式(f)所示結構的第二鏈、一條具有式(h)所示結構的第三鏈和一條具有式(d)所示結構的第四鏈，

(g) [GUCY2C-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[Fc1]，

(f) [GUCY2C-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]，

(h) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc2]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

其中該連接子 4 是肽連接子；或連接子 4 不存在；

式(g)、(f)、(h)和(d)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；

更佳地，其中

i) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

ii) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列；或

iii) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列；

最佳地，

該抗原結合分子具有：

i) 一條包含 SEQ ID NO：121 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：107 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

ii) 一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：111 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：112 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：113 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：114 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：115 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：116 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈；或

iii) 一條包含 SEQ ID NO：123 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：120 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：93 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：92 的胺基酸序列的第四鏈。

【請求項11】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含兩個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和兩個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 GUCY2C 和 CD3 的抗原結合模塊均是 scFv；

較佳地，

該抗原結合分子包含兩條具有式(i)所示結構的第一鏈和兩條具有式(j)所示結構的第二鏈，

(i) [GUCY2C-VH]-[CH1]-[CD3-VH]-[連接子 5]-[CD3-VL]-[連接子 6]-[Fc 區的一個亞基]，

(j) [GUCY2C-VL]-[CL]，

其中該連接子 5 和連接子 6 是肽連接子；或連接子 5 和連接子 6 不存在；

式(i)和(j)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；

更佳地，其中

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列；

最佳地，

該抗原結合分子具有：

兩條包含 SEQ ID NO：124 的胺基酸序列的第一鏈和兩條包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列的第二鏈；或

兩條包含 SEQ ID NO：124 的胺基酸序列的第一鏈和兩條包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列的第二鏈。

【請求項12】 如請求項 7 所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含兩個特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊和兩個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 GUCY2C 的抗原結合模塊是 Fab；該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；

較佳地，

該抗原結合分子包含兩條具有式(k)所示結構的第一鏈、兩條具有式(j)所示結構的第二鏈和兩條具有式(l)所示結構的第三鏈，

(k) [GUCY2C-VH]-[CH1]-[連接子 7]-[CD3-VH]-[連接子 4]-[Obscurin 鏈]-[Fc 區的一個亞基]，

(j) [GUCY2C-VL]-[CL]，

(l) [CD3-VL]-[連接子 4]-[Titin 鏈]，

其中該連接子 4 和連接子 7 是肽連接子；或連接子 4 和連接子 7 不存在；

式(k)、(j)和(l)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；

更佳地，其中

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列；並且該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列；

最佳地，

該抗原結合分子具有：

兩條包含 SEQ ID NO：125 的胺基酸序列的第一鏈，兩條包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列的第二鏈和兩條包含 SEQ ID NO：98 的胺基酸序列的第三鏈；或

兩條包含 SEQ ID NO：125 的胺基酸序列的第一鏈，兩條包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列的第二鏈和兩條包含 SEQ ID NO：98 的胺基酸序列的第三鏈。

【請求項13】一種抗 GUCY2C 抗體，其能夠特異性結合 GUCY2C，該抗 GUCY2C 抗體包含重鏈可變區 GUCY2C-VH 和輕鏈可變區 GUCY2C-VL，其中

(i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47、22、43、44、45 或 46 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

(ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：27 或 6 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8、28、29 或 30 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 或 12 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：39 或 8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-1) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：250 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：251 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：252 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：253 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：254 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：255 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-2) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：256 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：257 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：258 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：259 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：260 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-3) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：262 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：263 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：266 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-4) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：267 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：268 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：269 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：270 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：271 的

胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：272 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-5) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：281 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：282 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：283 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：284 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：285 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-6) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：286 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：287 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：288 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：289 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：290 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-7) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：291 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：292 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：293 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：294 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：295 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：296 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-8) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：297 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ

ID NO：298 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：299 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-9) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：301 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：302 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：303 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：299 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：304 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-10) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：305 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：306 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-11) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：128 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：307 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：308 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：309 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：310 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：311 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-12) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：312 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：313 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：314 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：315 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-13) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：286 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：287 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：316 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：317 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：265 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-14) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：318 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：319 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：320 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：321 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：322 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：323 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-15) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：324 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：325 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：326 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID

NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：327 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iv-16) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：261 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：328 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：302 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：264 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：329 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：300 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；

較佳地，

i) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：47 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

ii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：4 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：5 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：7 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：8 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：9 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3；或

iii) 該 GUCY2C-VH 具有：包含 SEQ ID NO：10 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR1，包含 SEQ ID NO：11 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 GUCY2C-HCDR3；和該 GUCY2C-VL 具有：包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR1，包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列的 GUCY2C-LCDR3。

【請求項14】如請求項 13 所述的抗 GUCY2C 抗體，其中

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56、25 或 57 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54、55、26、48、49、50、51、52 或 53 的胺基酸序列；或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37、15 或 38 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33、16、31、32、34、35 或 36 的胺基酸序列；或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 或 17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 或 18 的胺基酸序列；或

iv-1) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：273 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：274 的胺基酸序列；或

iv-2) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：275 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：276 的胺基酸序列；或

iv-3) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：277 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：278 的胺基酸序列；或

iv-4) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：279 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：280 的胺基酸序列；或

iv-5) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：330 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：331 的胺基酸序列；或

iv-6) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：332 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：的胺基酸序列；333 或

iv-7) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：334 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：335 的胺基酸序列；或

iv-8) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：336 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：337 的胺基酸序列；或

iv-9) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：338 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：339 的胺基酸序列；或

iv-10) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：340 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：341 的胺基酸序列；或

iv-11) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：342 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：343 的胺基酸序列；或

iv-12) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：344 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：345 的胺基酸序列；或

iv-13) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：346 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：347 的胺基酸序列；或

iv-14) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：348 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：349 的胺基酸序列；或

iv-15) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：350 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：351 的胺基酸序列；或

iv-16) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：352 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：353 的胺基酸序列；

較佳地，

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54、55、48、49、50、51 或 52 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列，或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33、32、34 或 36 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列，或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列；

更佳地：

i) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列；或

該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列；或

ii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列；或

iii) 該 GUCY2C-VH 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列，和該 GUCY2C-VL 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列。

【請求項15】 如請求項 13 或 14 所述的抗 GUCY2C 抗體，其是鼠源抗體、嵌合抗體或人源化抗體。

【請求項16】 如請求項 13 至 15 中任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體包含重鏈恆定區和輕鏈恆定區；較佳地，該重鏈恆定區為人 IgG1 恆定區，輕鏈恆定區選自人抗體 κ 和 λ 鏈恆定區；更佳地，該重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：58 的胺基酸序列，該輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO：59 的胺基酸序列。

【請求項17】 如請求項 13 至 16 中任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體包含重鏈和輕鏈，其中

該重鏈包含與 SEQ ID NO：64 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：65 或 66 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：60 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：61 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：62 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：63 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列；

較佳地，該重鏈包含與 SEQ ID NO：64 的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：65 或 66 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：60 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：62 的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列。

【請求項18】 如請求項 13 至 17 中任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，其中該抗 GUCY2C 抗體是抗體片段；較佳地，該抗體片段為 Fab、Fab'、F(ab')2、Fd、Fv、scFv、dsFv 或 dAb。

【請求項19】 一種醫藥組成物，其含有：

治療有效量的如請求項 1 至 12 中任一項所述的抗原結合分子，或如請求項 13 至 18 中任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，以及一種或更多種藥學上可接受的載體、稀釋劑、緩衝劑或賦形劑。

【請求項20】 一種分離的核酸，其編碼如請求項 1 至 12 中任一項所述的抗原結合分子或如請求項 13 至 18 中任一項所述的抗 GUCY2C 抗體。

【請求項21】 一種宿主細胞，其包含如如請求項 20 所述的分離的核酸。

【請求項22】 一種治療疾病的方法，該方法包括向受試者施用治療有效量的如請求項 1 至 12 中任一項所述的抗原結合分子，或如請求項 13 至 18 中任一項所述的抗 GUCY2C 抗體，或如請求項 19 所述的醫藥組成物；

較佳地，該疾病是腫瘤；更佳地，該腫瘤為胃癌、胃腸癌、腸癌、胃腺癌、小腸癌、結直腸癌、食道癌、肛門癌、肝癌、膽囊癌、膽管癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、尿道上皮癌、乳腺癌、膀胱癌、胸腺癌、黑色素瘤、膠質瘤、肉瘤、

骨肉瘤、卵巢癌、甲狀腺癌、肺鱗狀細胞癌、肺腺癌、宮頸鱗狀細胞癌、子宮內膜癌、肺癌、皮膚癌、頭頸癌、腦癌、多形性膠質母細胞瘤、胃食管癌、胃食管腺癌、肝臟轉移性腺癌、多發性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病或 B 細胞淋巴瘤；最佳地，其中該腫瘤的細胞或靠近該腫瘤的血管內皮細胞表達 GUCY2C。

【請求項23】 如請求項 22 所述的治療疾病的方法，其中該方法進一步包括使用第二治療劑；較佳地，該第二治療劑包括抗腫瘤藥劑、放射療法、抗體藥物綴合物、雙特異性抗體、與抗腫瘤藥劑綴合的雙特異性抗體、免疫檢查點抑制劑或其組合。

【請求項24】 如請求項 23 所述的治療疾病的方法，其中該第二治療劑是特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體，其包含至少一個特異性結合 CD28 的抗原結合模塊和至少一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊，該特異性結合 CD28 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 CD28-VH 和輕鏈可變區 CD28-VL，該特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 EGFR-VH 和輕鏈可變區 EGFR-VL；

較佳地，

i) 該 CD28-VH 具有：包含 SEQ ID NO：146 的胺基酸序列的 CD28-HCDR1，包含 SEQ ID NO：147 的胺基酸序列的 CD28-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：148 的胺基酸序列的 CD28-HCDR3；並且該 CD28-VL 具有：包含 SEQ ID NO：149 的胺基酸序列的 CD28-LCDR1，包含 SEQ ID NO：150 的胺基酸序列的 CD28-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：151 的胺基酸序列的 CD28-LCDR3；或

ii) 該 CD28-VH 具有：包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的 CD28-HCDR1，包含 SEQ ID NO：161 的胺基酸序列的 CD28-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：162

的胺基酸序列的 CD28-HCDR3；並且該 CD28-VL 具有：包含 SEQ ID NO：149 的胺基酸序列的 CD28-LCDR1，包含 SEQ ID NO：150 的胺基酸序列的 CD28-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：163 的胺基酸序列的 CD28-LCDR3；或

iii) 該 CD28-VH 具有：包含 SEQ ID NO：168 的胺基酸序列的 CD28-HCDR1，包含 SEQ ID NO：169 的胺基酸序列的 CD28-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：170 的胺基酸序列的 CD28-HCDR3；並且該 CD28-VL 具有：包含 SEQ ID NO：171 的胺基酸序列的 CD28-LCDR1，包含 SEQ ID NO：172 的胺基酸序列的 CD28-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：173 的胺基酸序列的 CD28-LCDR3；

更佳地，

i) 該 CD28-VH 包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列，和該 CD28-VL 包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列；或

ii) 該 CD28-VH 包含 SEQ ID NO：164 的胺基酸序列，和該 CD28-VL 包含 SEQ ID NO：165 的胺基酸序列；或

iii) 該 CD28-VH 包含 SEQ ID NO：174 的胺基酸序列，和該 CD28-VL 包含 SEQ ID NO：175 的胺基酸序列。

【請求項25】 如請求項 24 所述的治療疾病的方法，其中該特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 EGFR-VH 和輕鏈可變區 EGFR-VL，其中

該 EGFR-VH 具有：包含 SEQ ID NO：140 的胺基酸序列的 EGFR-HCDR1，包含 SEQ ID NO：141 的胺基酸序列的 EGFR-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：142 的胺基酸序列的 EGFR-HCDR3；並且該 EGFR-VL 具有：包含 SEQ ID NO：143 的胺基酸序列的 EGFR-LCDR1，包含 SEQ ID NO：144 的胺基酸序列的 EGFR-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：145 的胺基酸序列的 EGFR-LCDR3；

更佳地，

該 EGFR-VH 包含 SEQ ID NO：152 的胺基酸序列，和該 EGFR-VL 包含 SEQ ID NO：153 的胺基酸序列。

【請求項26】 如請求項 25 所述的治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含 Fc 區；

較佳地，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結構；

更佳地，該 Fc1 在 366 位置的胺基酸為 W；並且該 Fc2 在 366 位置的胺基酸為 S，在 368 位置的胺基酸為 A，和在 407 位置的胺基酸為 V，編號依據為 EU 索引；

最佳地，該 Fc1 包含 SEQ ID NO：248 的胺基酸序列；該 Fc2 包含 SEQ ID NO：249 的胺基酸序列。

【請求項27】 如請求項 26 所述的治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一個特異性結合 CD28 的抗原結合模塊和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊，該特異性結合 CD28 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；該特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊是 Fab；

較佳地，

該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一條具有式(m)所示結構的第一鏈、一條具有式(n)所示結構的第二鏈、一條具有式(o)所示結構的第三鏈和一條具有式(p)所示結構的第四鏈，

(m) [CD28-VH]-[連接子 8]-[Titin 鏈]-[Fc1]，

(n) [CD28-VL]-[連接子 8]-[Obscurin 鏈]，

(o) [EGFR-VH]-[CH1]-[Fc2]，

(p) [EGFR-VL]-[CL]，

其中該連接子 8 是肽連接子；或該連接子 8 不存在；

式(m)、(n)、(o)和(p)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；

最佳地，

該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體具有：一條包含 SEQ ID NO：156 的胺基酸序列的第一鏈，一條包含 SEQ ID NO：157 的胺基酸序列的第二鏈，一條包含 SEQ ID NO：158 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第四鏈；或

該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體具有：一條包含 SEQ ID NO：166 的胺基酸序列的第一鏈，一條包含 SEQ ID NO：167 的胺基酸序列的第二鏈，一條包含 SEQ ID NO：158 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第四鏈。

【請求項28】 如請求項 26 所述的治療疾病的方法，其中該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一個特異性結合 CD28 的抗原結合模塊和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊，該特異性結合 CD28 的抗原結合模塊是 Fab；該特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；

較佳地，

該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一條具有式(q)所示結構的第一鏈、一條具有式(r)所示結構的第二鏈、一條具有式(s)所示結構的第三鏈和一條具有式(t)所示結構的第四鏈，

(q) [CD28-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(r) [CD28-VL]-[CL]，

(s) [EGFR-VH]-[連接子 8]-[Obscurin 鏈]-[Fc2]，

(t) [EGFR-VL]-[連接子 8]-[Titin 鏈]，

其中該連接子 8 是肽連接子；或該連接子 8 不存在；

式(q)、(r)、(s)和(t)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；

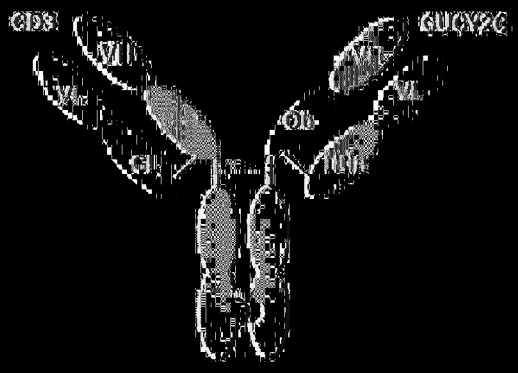
更佳地，

該特異性結合 CD28 和 EGFR 的雙特異性抗體具有：一條包含 SEQ ID NO：176 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：177 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：178 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：179 的胺基酸序列的第四鏈。

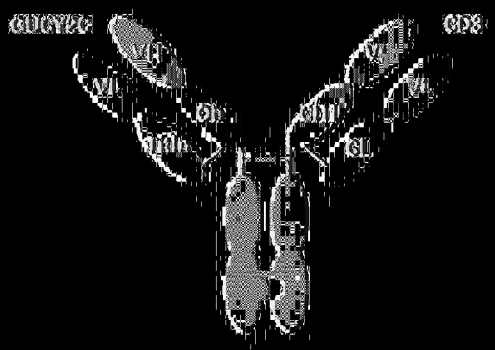
【発明の詳細な説明】



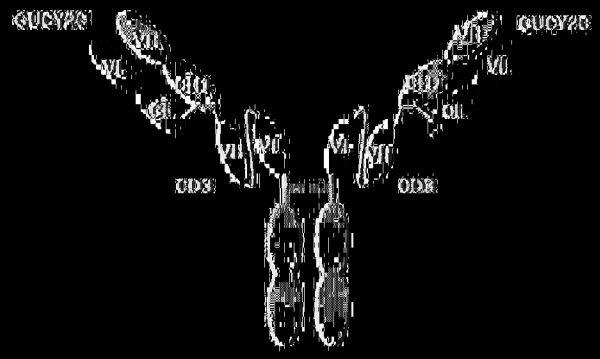
【図1A】



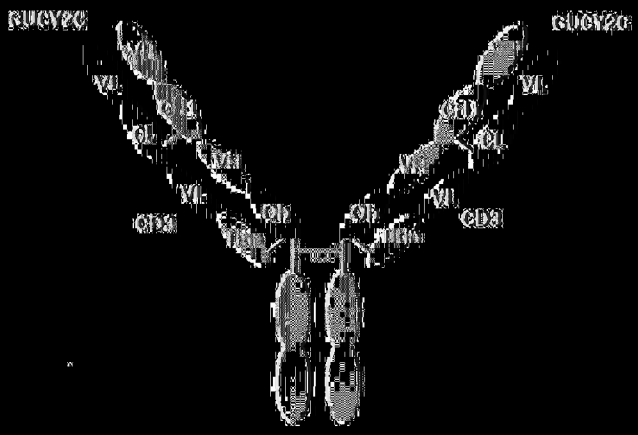
【図1B】



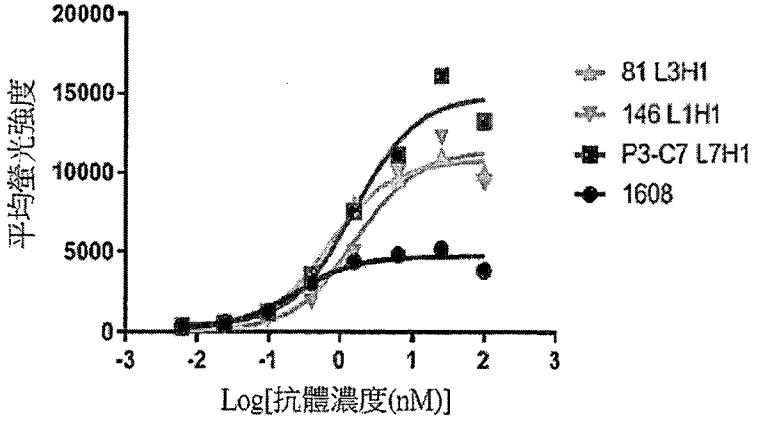
【図1C】



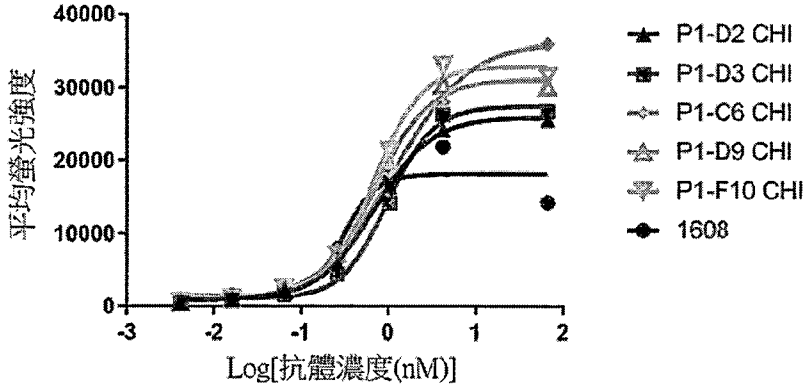
[図1D]



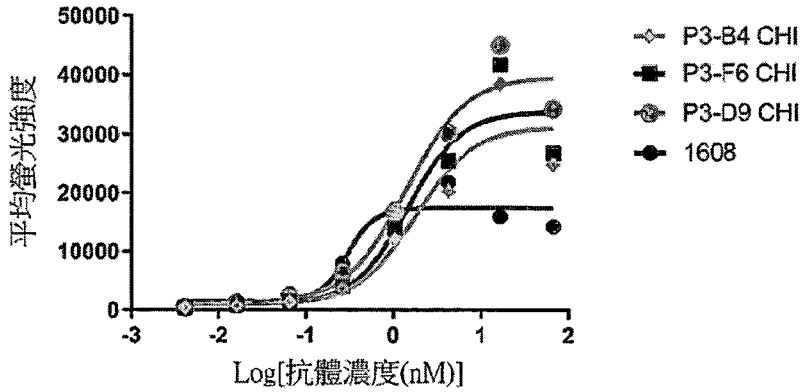
[図1E]


20000
15000
10000
5000
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
平均螢光強度
Log[抗體濃度(nM)]
81 L3H1
146 L1H1
P3-C7 L7H1
1608

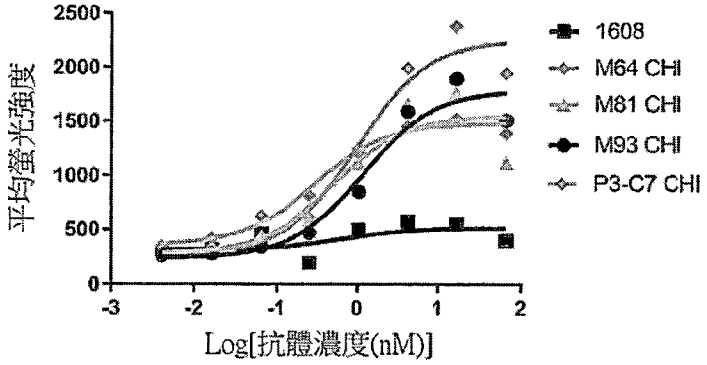
【圖2A】


40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
2
平均螢光強度
Log[抗體濃度(nM)]
P1-D2 CHI
P1-D3 CHI
P1-C6 CHI
P1-D9 CHI
P1-F10 CHI
1608

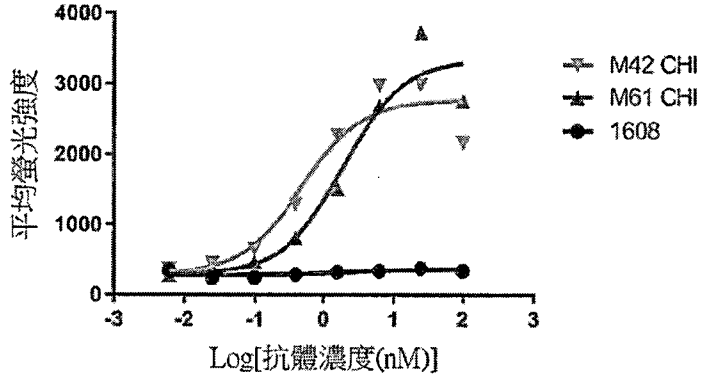
【圖2B】


50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
2
平均螢光強度
Log[抗體濃度(nM)]
P3-B4 CHI
P3-F6 CHI
P3-D9 CHI
1608

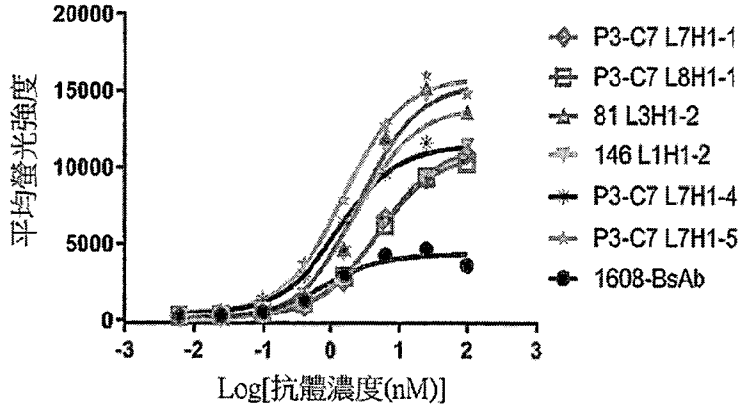
【圖2C】


平均螢光強度
2500
2000
1500
1000
500
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log[抗體濃度(nM)]
1608
M64 CHI
M81 CHI
M93 CHI
P3-C7 CHI

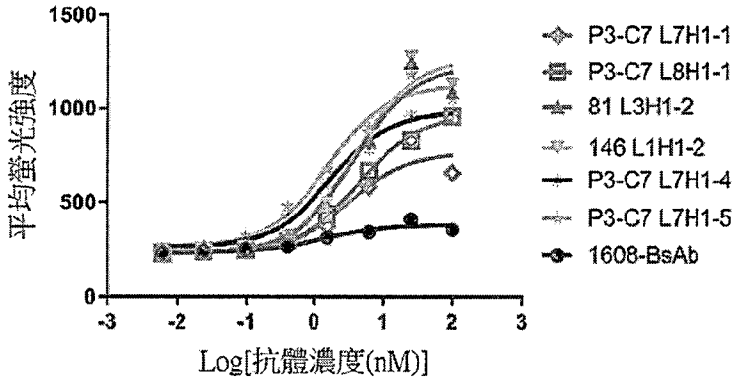
【圖2D】


平均螢光強度
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
Log[抗體濃度(nM)]
M42 CHI
M61 CHI
1608

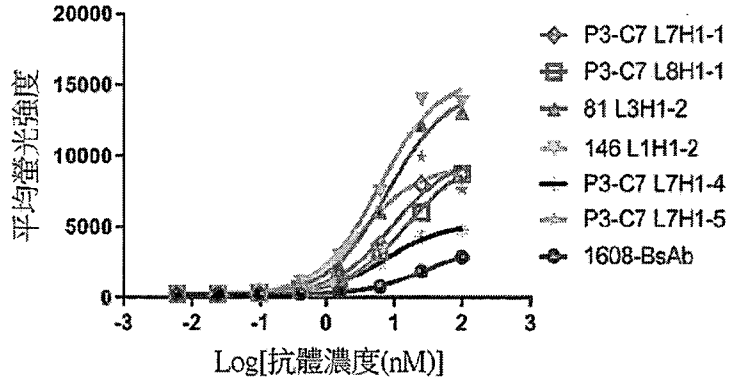
【圖2E】


平均螢光強度
20000
15000
10000
5000
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
Log[抗體濃度(nM)]
P3-C7 L7H1-1
P3-C7 L8H1-1
81 L3H1-2
146 L1H1-2
P3-C7 L7H1-4
P3-C7 L7H1-5
1608-BsAb

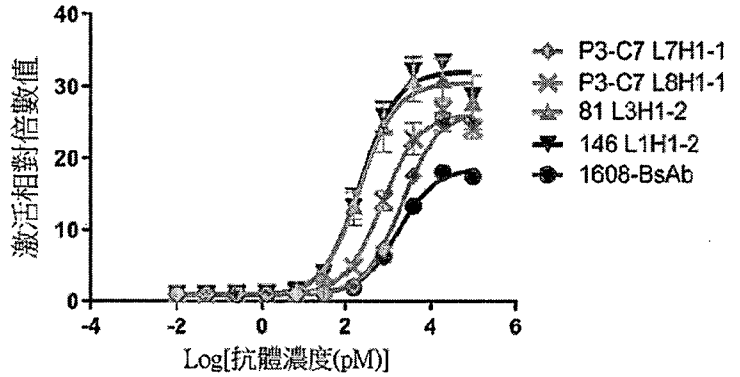
【圖3A】


平均螢光強度
1500
1000
500
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
Log[抗體濃度(nM)]
P3-C7 L7H1-1
P3-C7 L8H1-1
81 L3H1-2
146 L1H1-2
P3-C7 L7H1-4
P3-C7 L7H1-5
1608-BsAb

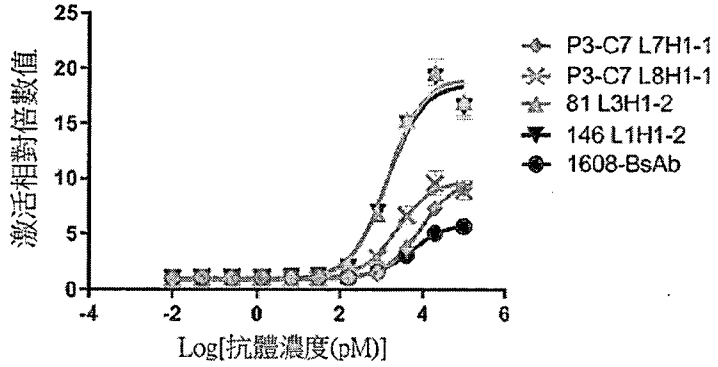
【圖3B】


平均螢光強度
20000
15000
10000
5000
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
Log[抗體濃度(nM)]
P3-C7 L7H1-1
P3-C7 L8H1-1
81 L3H1-2
146 L1H1-2
P3-C7 L7H1-4
P3-C7 L7H1-5
1608-BsAb

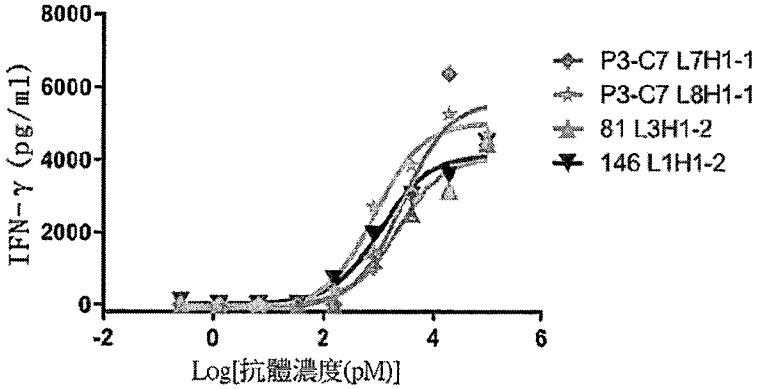
【圖3C】


激活相對倍數值
40
30
20
10
0
-4
-2
0
2
4
6
Log[抗體濃度(pM)]
P3-C7 L7H1-1
P3-C7 L8H1-1
81 L3H1-2
146 L1H1-2
1608-BsAb

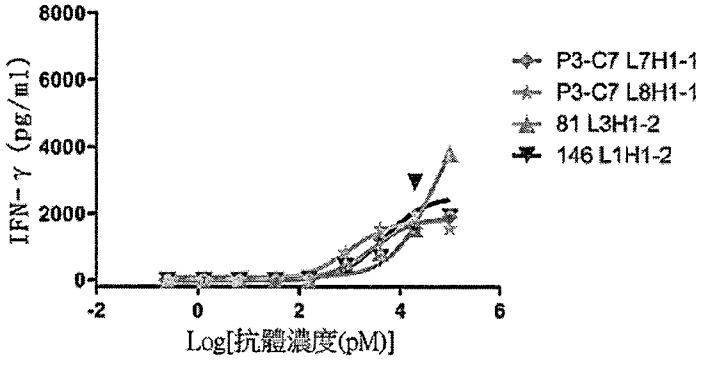
【圖4A】


激活相對倍數值
25
20
15
10
5
0
-4
-2
0
2
4
6
Log[抗體濃度(pM)]
P3-C7 L7H1-1
P3-C7 L8H1-1
81 L3H1-2
146 L1H1-2
1608-BsAb

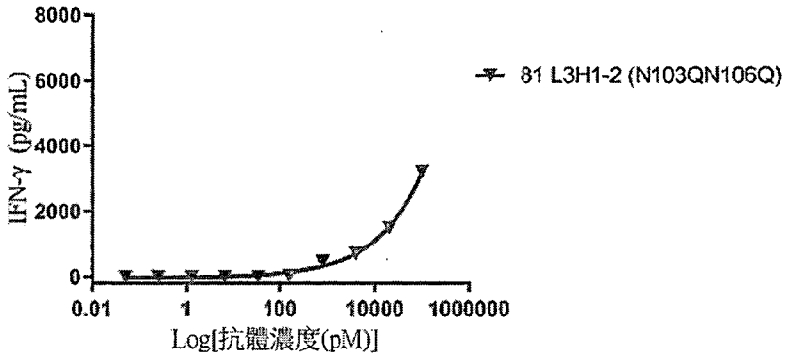
【圖4B】


IFN-γ (pg/ml)
8000
6000
4000
2000
0
-2
0
2
4
6
Log[抗體濃度(pM)]
P3-C7 L7H1-1
P3-C7 L8H1-1
81 L3H1-2
146 L1H1-2

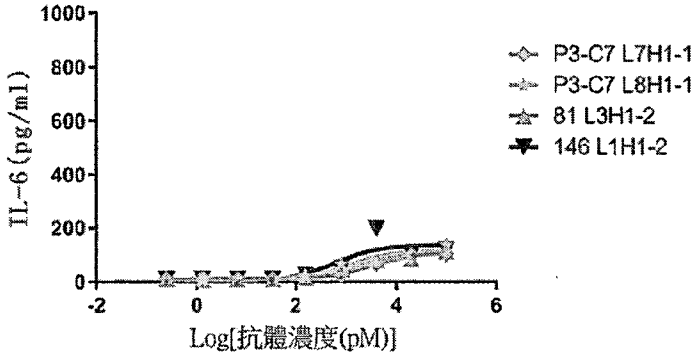
【圖5A】


IFN-γ (pg/ml)
8000
6000
4000
2000
0
-2
0
2
4
6
Log[抗體濃度(pM)]
P3-C7 L7H1-1
P3-C7 L8H1-1
81 L3H1-2
146 L1H1-2

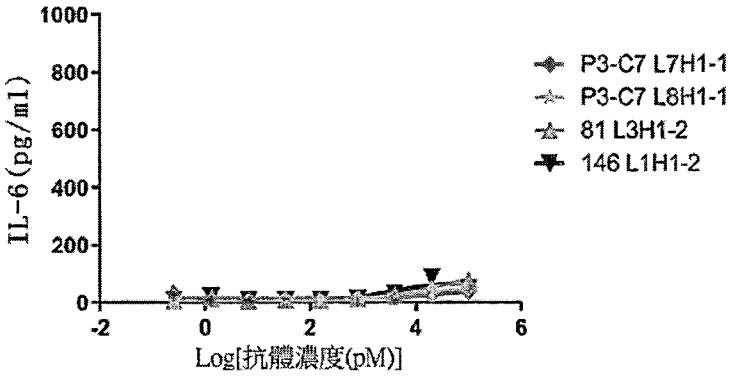
【圖5B】


8000
6000
4000
2000
0
IFN-γ (pg/mL)
0.01
1
100
10000
1000000
Log[抗體濃度(pM)]
81 L3H1-2 (N103QN106Q)

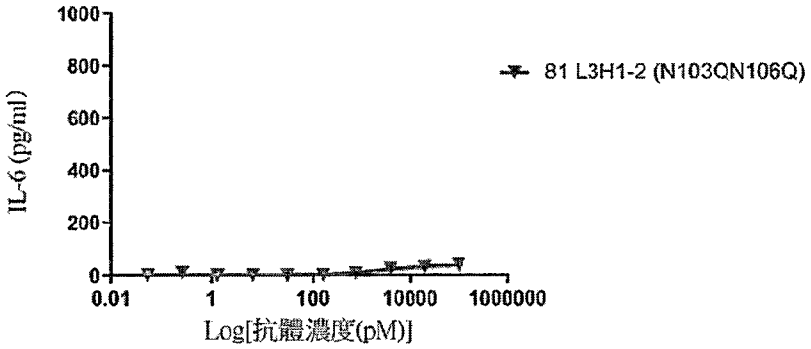
【圖5C】


1000
800
600
400
200
0
IL-6 (pg/ml)
-2
0
2
4
6
Log[抗體濃度(pM)]
P3-C7 L7H1-1
P3-C7 L8H1-1
81 L3H1-2
146 L1H1-2

【圖6A】


1000
800
600
400
200
0
IL-6 (pg/ml)
-2
0
2
4
6
Log[抗體濃度(pM)]
P3-C7 L7H1-1
P3-C7 L8H1-1
81 L3H1-2
146 L1H1-2

【圖6B】


1000
800
600
400
200
0
IL-6 (pg/ml)
0.01
1
100
10000
1000000
Log[抗體濃度(pM)]
81 L3H1-2 (N103QN106Q)

【圖6C】