202328187

(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 202328187 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：111132949　(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 31 日

(51)Int. Cl.：*C07K16/28 (2006.01)*　*A61K39/395 (2006.01)*

A61K47/68 (2017.01)　*A61P21/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/09/01　美國　63/239,630

2022/07/11　美國　63/388,088

(71)申請人：美商百健ＭＡ公司 (美國) BIOGEN MA INC.　(US)

美國

(72)發明人：達琦立　利多　伊辛 DALKILIC-LIDDLE, ISIN (US)；史密斯　班傑明　A SMITH, BENJAMIN A. (US)；漢夫　卡爾　J　M HANF, KARL J. M. (US)；錢　芳 QIAN, FANG (US)；佩賓斯基　R　伯瑞克 PEPINSKY, R. BLAKE (US)；卡麥隆　湯瑪士　O CAMERON, THOMAS O. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：42 項　圖式數：10　共 297 頁

(54)名稱

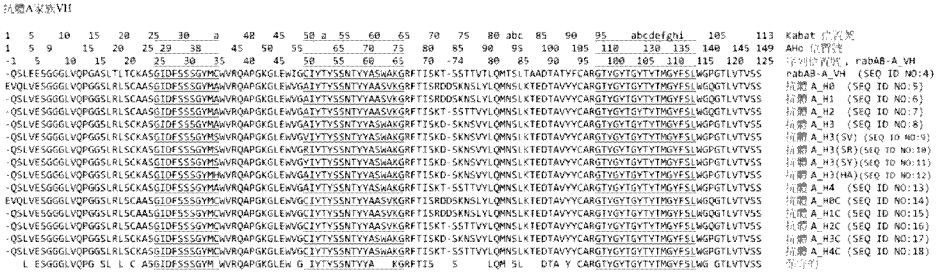
抗運鐵蛋白受體抗體及其用途

(57)摘要

本揭露提供抗運鐵蛋白受體抗體、包含其之組合物、及其使用方法。本揭露亦提供編碼該等抗運鐵蛋白受體抗體之多核苷酸及載體、及包含該等多核苷酸及載體之細胞、製備該等抗體之方法、及包含該等抗體之分子。

The present disclosure provides anti-transferrin receptor antibodies, compositions comprising the same and methods of their use. This disclosure also provides polynucleotides and vectors encoding the anti-transferrin receptor antibodies and cells comprising the same, methods of making the antibodies, and molecules comprising the antibodies.

指定代表圖：



【圖 1A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗運鐵蛋白受體抗體及其用途

【英文發明名稱】ANTI-TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES AND USES THEREOF

【中文】

本揭露提供抗運鐵蛋白受體抗體、包含其之組合物、及其使用方法。本揭露亦提供編碼該等抗運鐵蛋白受體抗體之多核苷酸及載體、及包含該等多核苷酸及載體之細胞、製備該等抗體之方法、及包含該等抗體之分子。

【英文】

The present disclosure provides anti-transferrin receptor antibodies, compositions comprising the same and methods of their use. This disclosure also provides polynucleotides and vectors encoding the anti-transferrin receptor antibodies and cells comprising the same, methods of making the antibodies, and molecules comprising the antibodies.

【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】抗運鐵蛋白受體抗體及其用途

【英文發明名稱】ANTI-TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭露係關於抗運鐵蛋白受體抗體、包含其之組合物、及其用途。本揭露亦提供了編碼抗運鐵蛋白受體抗體之相關多核苷酸及載體以及包含該等多核苷酸及載體之細胞。

【先前技術】

【0002】 運鐵蛋白受體(TfR)係一種細胞膜相關醣蛋白，其參與細胞對鐵之攝取及細胞生長之調節。鐵攝取經由與 TfR 之交互作用所介導之負載鐵之運鐵蛋白(Tf)之內化而發生。運鐵蛋白受體 1 (TfR1；亦稱為 CD71 或 p90)係一種高親和力普遍表現之受體，其在肌肉發育及去神經誘導之肌肉性萎縮中起重要作用(Li Y 等人, Neural Regen Res 2021;16:1308-16)。鑒於 TfR 普遍存在於肌肉組織中，在體內將藥物遞送至肌肉可藉由靶向 TfR 來達成(Schnyder A 等人, Biochem J. 2004 年 1 月 1 日;377(Pt 1):61-7)。TfR 可由對受體之細胞外域具有特異性的單株抗體靶向。(Daniels TR 等人, Clin Immunol. 2006 年 11 月;121(2):144-58)。

【0003】 肌肉靶向呈現了對於在肌肉中攝取及在其他組織中有限攝取的一些特定挑戰。由於肌肉中之血管內皮起到類似於藥物攝取之障壁的作用，所以肌肉性組織被認為係難以進行藥物遞送的組織(Ebner DC 等人, Current pharmaceutical design. 21. 10.2174/1381612820666140929095755 及 US20190240346)。

【0004】 因此，需要開發用於將藥物遞送至肌肉中之更有效的方法，諸如新穎且改進之抗 TfR 抗體，其可用於治療一系列肌肉相關疾病，包括肌肉性失養

症及溶小體儲積症。此外，此類抗體亦可用於非肌肉病症之基因療法。鑒於 TfR1 表現普遍存在於非肌肉組織(諸如肝細胞、腫瘤細胞、免疫細胞、及血腦障壁之內皮細胞)中，亦需要開發靶向這些組織的抗體，以實現藥物遞送及/或治療目的。

【發明內容】

【0005】 本揭露係關於用於治療肌肉病症、動脈硬化性疾病、心臟相關疾病、及溶小體儲積症之抗運鐵蛋白受體抗體以及其使用方法。本揭露之抗體亦可用於靶向腦組織、肝組織、腫瘤細胞、及免疫細胞。

【0006】 在第一態樣中，本揭露展示了一種抗體，其結合人類運鐵蛋白受體，該抗體包含重鏈可變區(VH)，其包含 VH 互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、及 VH CDR3，其中：該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMX (SEQ ID NO:149)，其中 X 係任何胺基酸；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 XIYTYSSNTYYAXXXKG (SEQ ID NO:151)，其中 X 係任何胺基酸；且該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；且其中該抗體包含輕鏈可變區(VL)，其包含 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3，其中：該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASXLXS (SEQ ID NO:153)，其中 X 係任何胺基酸；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)。

【0007】 在一些實施例中，該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMX$_1$ (SEQ ID NO:150)，其中 X$_1$ 係 C、A、或 H；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_2$IYTYSSNTYYAX$_3$X$_4$X$_5$KG (SEQ ID NO:152)，其中 X$_2$ 係 C 或 A，其中 X$_3$ 係 S 或 A，其中 X$_4$ 係 W 或 S，且其中 X$_5$ 係 A 或 V；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASX$_6$LX$_7$S (SEQ ID NO:154)，其中 X$_6$ 係 T 或 S，且其中 X$_7$ 係 A 或 E；且該 VL CDR3 包含

胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)。在一些實施例中，該 VH-CDR1、該 VH-CDR2、及該 VH-CDR3 各自對應於圖 1A 中針對單個 VH 殖株所示之 VH CDR，且其中該 VL-CDR1、該 VL-CDR2、及該 VL-CDR3 各自對應於圖 1C 中針對單個 VL 殖株所示之 VL CDR。在一些實施例中，該 VH-CDR1、該 VH-CDR2、該 VH-CDR3、該 VL-CDR1、該 VL-CDR2、及該 VL-CDR3 各自對應於**表 1A** 中針對單個殖株所示之 VH 及 VL CDR。

【0008】 在一些實施例中，(a)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASTLAS (SEQ ID NO:109)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)；(b)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMH (SEQ ID NO:102)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 AIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:105)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASSLES (SEQ ID NO:108)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)；(c)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASSLES (SEQ ID NO:108)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)；或(d)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列

CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASSLES (SEQ ID NO:108)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)。

【0009】 在一些實施例中，(i)該 VH 與 SEQ ID NO:12 或 15-18 中任一者具有至少 80%、85%、90%、95%、99%、或 100%一致性；且(ii)該 VL 與 SEQ ID NO:35-37 中任一者具有至少 80%、85%、90%、95%、99%、或 100%一致性。在一些實施例中，該 VH 包含 SEQ ID NO:4、12、或 15-18 中任一者之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:34-37 之胺基酸序列。

【0010】 在一些實施例中，(a)該 VH 包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列；(b)該 VH 包含 SEQ ID NO:12 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列；(c)該 VH 包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列；(d)該 VH 包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列；(e)該 VH 包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列；或(f)該 VH 包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列。

【0011】 在第二態樣中，本揭露展示了一種抗體，其結合人類運鐵蛋白受體且與包含以下之抗體競爭結合人類運鐵蛋白受體：(a)包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列之 VL；(b)包含 SEQ ID NO:12 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 VL；(c)包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 VL；(d)包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 VL；

(e)包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 VL；或(f)包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 VL。

【0012】 在第三態樣中，本揭露展示了一種抗體，其結合人類運鐵蛋白受體，該抗體包含重鏈可變區(VH)，其包含 VH 互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、及 VH CDR3，其中：該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIX (SEQ ID NO:155)，其中 X 係任何胺基酸；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 XINTDADSTNYAXXXXG (SEQ ID NO:157)，其中 X 係任何胺基酸；且該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；且其中該抗體包含輕鏈可變區(VL)，其包含 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3，其中：該 VL CDR1 包含胺基酸序列 XASQNIGSNLA (SEQ ID NO:159)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLXS (SEQ ID NO:161)，其中 X 係任何胺基酸；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QXTVRGGAYGXA (SEQ ID NO:163)，其中 X 係任何胺基酸。

【0013】 在第三態樣之一些實施例中，該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIX$_1$ (SEQ ID NO:156)，其中 X$_1$ 係 C、A、或 H；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_2$INTDADSTNYAX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$G (SEQ ID NO:158)，其中 X$_2$ 係 C 或 A，其中 X$_3$ 係 S 或 D，其中 X$_4$ 係 W 或 S，其中 X$_5$ 係 A 或 V，且其中 X$_6$ 係 R 或 K；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 X$_7$ASQNIGSNLA (SEQ ID NO:160)，其中 X$_7$ 係 Q 或 R；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLX$_8$S (SEQ ID NO:162)，其中 X$_8$ 係 A 或 E；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QX$_9$TVRGGAYGX$_{10}$A (SEQ ID NO:164)，其中 X$_9$ 係 C、Q、A、S、T、或 V，且其中 X$_{10}$ 係 N 或 L。

【0014】 在第三態樣之一些實施例中，該 VH-CDR1、該 VH-CDR2、及該 VH-CDR3 各自對應於圖 1B 中針對單個 VH 殖株所示之 VH CDR，且其中該

VL-CDR1、該 VL-CDR2、及該 VL-CDR3 各自對應於圖 1D 中針對單個 VL 殖株所示之 VL CDR。在第三態樣之一些實施例中，該 VH-CDR1、該 VH-CDR2、該 VH-CDR3、該 VL-CDR1、該 VL-CDR2、及該 VL-CDR3 各自對應於**表 2A** 中針對單個殖株所示之 VH 及 VL CDR。

【0015】 在第三態樣之一些實施例中，(a)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNIGSNLA (SEQ ID NO:121)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLAS (SEQ ID NO:123)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)；(b)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:118)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLES (SEQ ID NO:122)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)；(c)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLES (SEQ ID NO:122)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)；(d)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列

RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLES (SEQ ID NO:122)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:125)；(e)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLES (SEQ ID NO:122)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QTTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:126)；或(f)該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLES (SEQ ID NO:122)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QVTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:127)。

【0016】 在第三態樣之一些實施例中，(i)該 VH 與 SEQ ID NO:30-33 中任一者具有至少 80%、85%、90%、95%、99%、或 100%一致性；且(ii)該 VL 與 SEQ ID NO:41-44 中任一者具有至少 80%、85%、90%、95%、99%、或 100%一致性。在一些實施例中，該 VH 包含 SEQ ID NO:30-33 中任一者之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 41-44 中任一者之胺基酸序列。

【0017】 在第三態樣之一些實施例中，(a)該 VH 包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列；(b)該 VH 包含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列；(c)該 VH 包含 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列；(d)該 VH 包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列；(e)該 VH 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:41 之胺

基酸序列；(f)該 VH 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列；(g)該 VH 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；或(h)該 VH 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列。

【0018】 在第四態樣中，本揭露展示了一種抗體，其結合人類運鐵蛋白受體且與包含以下之抗體競爭結合人類運鐵蛋白受體：(a)包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列之 VL；(b)包含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 VL；(c)包含 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 VL；(d)包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 VL；(e)包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 VL；(f)包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列之 VL；(g)包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列之 VL；或(h)包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列之 VL。

【0019】 在上文態樣中任一者之一些實施例中，抗體係 Fab 片段或 Fab'片段。在一些實施例中，抗體係雙特異性抗體、單鏈抗體、Fab 片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、Fsc 片段、Fv 片段、scFv、$sc(Fv)_2$、或雙功能抗體(diabody)。

【0020】 在一些實施例中，抗體包含重鏈(CH)恆定域及輕鏈(CL)恆定域。在一些實施例中，該 CH 域包含 CH1 域，其包含 SEQ ID NO:45-52 中任一者中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，該 CH1 域包含 SEQ ID NO:45、47、及 49 中任一者中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，該 CH1 域與包含 SEQ ID NO:53-55 及 57 中任一者中所示之胺基酸序列之鉸鏈融合。在一些實施例中，該 CH1 域包含 SEQ ID NO:51 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，該 CH1 域

與包含胺基酸序列 ES 或 SEQ ID NO:56 中所示之胺基酸序列之鉸鏈融合。在一些實施例中，該 CH1 域與包含胺基酸序列 ES、ESK、或 SEQ ID NO: 53-90 中任一者中所示之胺基酸序列之鉸鏈融合。在一些實施例中，該 CL 域包含 SEQ ID NO:91 或 92 中所示之胺基酸序列。

【0021】 在一些實施例中，該抗體包含：(i)包含 SEQ ID NO:93 中所示之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO:94 中所示之胺基酸序列之輕鏈；(ii)包含 SEQ ID NO:95 中所示之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列之輕鏈；(iii)包含 SEQ ID NO:97 中所示之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列之輕鏈；(iv)包含 SEQ ID NO:98 中所示之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列之輕鏈；或(v)包含 SEQ ID NO:99 中所示之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO:100 中所示之胺基酸序列之輕鏈。

【0022】 在另一態樣中，本揭露展示了一種抗體，其在完全或部分位於 SEQ ID NO:1 之胺基酸 K231-E369 內的表位處結合人類運鐵蛋白受體。在一些實施例中，該抗體結合一或多個選自由 SEQ ID NO:1 之殘基 K231、D245、L246、Y247、T248、P249、E350、G351、D352、C353、P354、S355、D356、K358、T359、D360、S361、R364、M365、V366、T367、及 E369 組成之群的殘基。在一些實施例中，該抗體結合 SEQ ID NO:1 內一或多個選自由 K231、D245 至 P249、E244 至 V250、E350 至 S361、M349 至 T362、R364 至 E369、及 C363 至 S370 組成之群的胺基酸。

【0023】 在另一態樣中，本揭露展示了一種抗體，其在完全或部分位於 SEQ ID NO:1 之胺基酸 D139-K145 及 G490-E582 內的表位處結合人類運鐵蛋白受體。在一些實施例中，該抗體結合一或多個選自由 SEQ ID NO:1 之殘基 D139、T141、K145、G490、T491、V517、T518、Y573、K574、I577、E578、R579、I580、P581、及 E582 組成之群的殘基。在一些實施例中，該抗體結合一或多個在以下

序列中任一者內之胺基酸：SEQ ID NO:1 之 D139 至 E369、D139 至 E582、T141 至 E369、T141 至 E582、K145 至 E369、K145 至 E582、K231 至 E369、K231 至 E582、D245 至 E369、D245 至 E582、E350 至 E369、E350 至 E582、K358 至 E369、K358 至 E582、R364 至 E369、R364 至 E582、G490 至 E582、V517 至 E582、K573 至 E582、I577 至 E582、或 Y573 至 E582。在一些實施例中，該抗體結合一或多個在以下序列中任一者內之胺基酸：SEQ ID NO:1 之 D139 至 T141、D139 至 K145、T141 至 K145、T138 至 K145、T138 至 L146、G490 至 T491、L489 至 T491、L489 至 S492、V517 至 T518、P516 至 T518、P516 至 G519、Y573 至 E582、Y573 至 L583、T572 至 E582、或 T572 至 L583。

【0024】　在另一態樣中，本揭露展示了一種或多種核酸，其編碼上文態樣中任一者之抗體。在另一態樣中，本揭露展示了一種或多種表現載體，其包含一種或多種核酸，該一種或多種核酸可操作地連接至啟動子。在另一態樣中，本揭露展示了一種經分離之細胞，其包含一種或多種核酸或一種或多種表現載體。

【0025】　在另一態樣中，本揭露展示了一種經分離之細胞，其包含：第一表現載體，其包含編碼第一多肽之第一核酸，該第一多肽包含本揭露之抗體之 VH，該第一核酸可操作地連接至啟動子；及第二表現載體，其包含編碼第二多肽之第二核酸，該第二多肽包含本揭露之抗體之 VL，該第二核酸可操作地連接至啟動子。

【0026】　在另一態樣中，本揭露展示了製備本揭露之抗體之方法，其包含培養本揭露之細胞以及分離抗體。在另一態樣中，本揭露展示了一種醫藥組合物，其包含本揭露之抗體及醫藥學上可接受之載劑。在另一態樣中，本揭露展示了一種綴合物，其包含本揭露之抗體及劑。

【0027】　在一些實施例中，該劑係核酸。在一些實施例中，該核酸係 mRNA、siRNA、反義寡核苷酸、微小 RNA (miRNA)、導引 RNA (gRNA)、或胺基磷酸

酯 N-嗎啉基寡聚物(PMO)。在一些實施例中，核酸係反義寡核苷酸。在一些實施例中，劑經由連接子連接至抗體。

【0028】 在另一態樣中，本揭露展示了一種在體內遞送一劑之方法，該方法包含向人類個體投與本揭露之綴合物。在一些實施例中，(a)該人類個體患有肌肉性疾病、肌肉性萎縮疾病、動脈硬化性疾病、心臟相關疾病、或溶小體儲積症，且該方法將該劑遞送至肌肉組織；(b)該人類個體患有神經病症(例如，腦病)，且該方法將該劑遞送至腦組織；(c)該人類個體患有肝病，且該方法將該劑遞送至肝細胞；(d)該人類個體患有癌症，且該方法將該劑遞送至腫瘤細胞；或(e)該人類個體患有免疫疾患，且該方法將該劑遞送至免疫細胞。

【圖式簡單說明】

【0029】

圖 1A-1D 係抗體 A 及抗體 B 抗 TfR1 抗體家族之 VH 及 VL 序列與聯合 CDR (加底線)之比對。

圖 2A-2D 係抗體 A 及抗體 B 抗 TfR1 抗體家族之 VH 及 VL 序列與 Chothia CDR (加底線)之比對。

圖 3 係以 3.4 Å 解析度建立至 cryo-EM 密度中的在存在內源性配體運鐵蛋白之情況下與人類運鐵蛋白受體結合之人源化抗體 A Fab 之原子模型。

圖 4 係運鐵蛋白受體頂端域序列與抗體 A 表位之部分比對。如在結合人類運鐵蛋白受體胞外域之抗體 A 之 cryo-EM 結構中所觀察，在抗體 A Fab 之 5 Å 內的殘基以灰色高亮顯示。與人類運鐵蛋白受體不同的表位殘基以粗體顯示。嚴格保守的殘基以星號表示，高度保守的殘基以冒號表示，且中等保守的殘基以句點表示。序列來源：人類(智人(*Homo sapiens*)，Uniprot P02786.2)；石蟹獼猴(*Macaca fascicularis*，Uniprot G8F602)；小鼠(*Mus musculus*，GenBank NP_035768.1)。

圖 5 係以 3.96 Å 解析度建立至 cryo-EM 密度中的在存在內源性配體運鐵蛋白之情況下與人類運鐵蛋白受體結合之人源化抗體 B Fab 之原子模型。

圖 6 係運鐵蛋白受體蛋白酶樣域序列與抗體 B 表位之部分比對。如在結合石蟹獼猴運鐵蛋白受體胞外域之抗體 B 之 cryo-EM 結構中所觀察，在抗體 B 之 5 Å 內的殘基以灰色高亮顯示。與人類運鐵蛋白受體不同的表位殘基以粗體顯示。嚴格保守的殘基以星號表示，高度保守的殘基以冒號表示，且中等保守的殘基以句點表示。序列來源：人類(智人(*Homo sapiens*)，Uniprot P02786.2)；石蟹獼猴 (*Macaca fascicularis*，Uniprot G8F602)；小鼠 (*Mus musculus*，GenBank NP_035768.1)。

圖 7A 描繪對應於蛋白質索引 1 (「A」)、蛋白質索引 2 (「B」)、蛋白質索引 3 (「C」)、及蛋白質索引 4 (「D」)的抗體之結構。

圖 7B 描繪對應於蛋白質索引 5、6、7、8、9、10、11、及 12 的抗體之結構。

圖 7C 描繪對應於蛋白質索引 13、14、15、16、17、18、19、及 20 的抗體之結構。

圖 7D 描繪對應於蛋白質索引 21 的抗體之結構。

圖 7E 描繪對應於蛋白質索引 22 的抗體之結構。

圖 8A 係描繪藉由結合石蟹獼猴運鐵蛋白受體(cyTfR)的蛋白質索引 1、2、3、及 4 之別之抗體的圖。

圖 8B 係描繪藉由結合人類運鐵蛋白受體(huTfR)的蛋白質索引 1、2、3、及 4 之別之抗體的圖。

圖 9A 係描繪運鐵蛋白藉由蛋白質索引 1 及 2 所識別之抗體結合人類運鐵蛋白受體而置換的圖。

圖 9B 係描繪運鐵蛋白藉由蛋白質索引 3 及 4 所識別之抗體結合人類運鐵蛋白受體而置換的圖。

圖 10 係描繪運鐵蛋白藉由蛋白質索引 3 (「x」)及蛋白指數 14 (三角形)識別之抗體結合人類運鐵蛋白受體而置換的圖。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0030】 本申請案主張 2021 年 9 月 1 日提交之美國臨時申請案第 63/239,630 號及 2022 年 7 月 11 日提交之美國臨時申請案第 63/388,088 號之優先權。前述申請案之內容均以引用之方式整體併入本文。

【0031】 本揭露提供特異性結合運鐵蛋白受體 1 (TfR1)之抗體。亦提供了包含抗體之相關多肽、多核苷酸、載體、細胞、組合物、及綴合物，製備抗體之方法，以及遞送組合物及綴合物之方法。本揭露亦提供使用新穎抗 TfR 抗體之方法。

定義

【0032】 除非本文另外定義，否則說明書中所用之技術及科學用語具有一般熟習此項技術者通常理解的含義。出於解釋本說明書之目的，以下術語描述將適用，且適當時，以單數使用之術語亦將包括複數，且反之亦然。若所示之術語之任何描述與以引用方式併入本文中之任何文件有衝突，則應以下文所示之術語描述為準。

【0033】 如本文所用之術語「抗體」係指透過至少一個抗原結合位點識別並結合靶標的免疫球蛋白分子。「抗體」在本文中以最廣泛的意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括「抗體片段」及「抗原結合片段」。因此，術語「抗體」包括但不限於重組抗體、單株抗體、嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體、雙特異性抗體、多特異性抗體、雙功能體、三功能體(tribody)、四功能體(tetrabody)、單鏈 Fv (scFv)抗體、及抗體片段，只要它們表現出所要抗原結合活性即可。

【0034】 術語「完整抗體」或「全長抗體」係指結構與天然抗體結構實質上

類似的抗體。這包括例如包含兩條輕鏈及兩條重鏈之抗體，各輕鏈包含可變區及輕鏈恆定區(CL)，各重鏈包含可變區及至少重鏈恆定區 CH1、CH2、及 CH3 以及在 CH1 與 CH2 區之間的鉸鏈區。

【0035】 如本文所用之術語「抗原結合片段」係指除完整抗以外的包含抗體之一部分及抗原結合位點的分子。抗體片段之實例包括但不限於 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、單鏈抗體分子(例如，scFv、$sc(Fv)_2$)、雙硫鍵連接之 scFv (dsscFv)、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、微抗體(minibody)、雙可變域抗體(DVD)、單可變域抗體(例如，駱駝抗體)、及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0036】 如本文所用之術語「單株抗體」係指參與高特異性識別及結合單個抗原決定位或表位的實質上同質的抗體群體。術語「單株抗體」涵蓋完整及全長單株抗體以及抗體片段(例如，Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv)、單鏈抗體(例如，scFv)、包含抗體片段之融合蛋白、及任何其他包含至少一個抗原結合位點的經修飾之免疫球蛋白分子。此外，「單株抗體」係指藉由多種技術製備之此類抗體，技術包括但不限於融合瘤產生、噬菌體文庫顯示、重組表現、及基因轉殖動物。

【0037】 術語「嵌合抗體」係指其中重鏈及/或輕鏈之一部分來源於第一來源或物種，而重鏈及/或輕鏈之其餘部分來源於不同來源或物種的抗體。

【0038】 如本文所用之術語「人源化抗體」係指包含人類重鏈可變區及輕鏈可變區的抗體，其中天然 CDR 胺基酸殘基經非人類(例如，小鼠、大鼠、兔、或非人類靈長類動物)抗體之對應 CDR 之殘基替代，其中非人類抗體具有所要特異性、親和力、及/或活性。在一些實施例中，人類重鏈或輕鏈可變區之一或多個框架區胺基酸殘基經非人類抗體之對應殘基替代。此外，人源化抗體可包含在人類抗體或非人類抗體中不存在的胺基酸殘基。在一些實施例中，進行這些修飾以進一步完善及/或最佳化抗體特徵。在一些實施例中，人源化抗體包含免疫球蛋白恆定區(例如，CH1、鉸鏈、CH2、CH3、Fc)之至少一部分，通常係人類

免疫球蛋白。

【0039】 如本文所用之術語「人類抗體」係指具有對應於人類所產生之抗體及/或使用熟習此項技術者對於製備人類抗體已知的任何技術製備之抗體之胺基酸序列的抗體。這些技術包括但不限於噬菌體顯示文庫、酵母顯示文庫、基因轉殖動物、重組蛋白產生、及 B 細胞融合瘤技術。

【0040】 術語「表位」及「抗原決定位」在本文中可互換使用，且係指抗原或靶標之能夠由具體抗體識別且結合的那部分。當抗原或靶標係多肽時，表位可由藉由蛋白質之三級折疊而並列之連續胺基酸及非連續胺基酸形成。由連續胺基酸形成之表位(亦稱為線性表位)通常在蛋白質變性時保留，而由三級折疊形成之表位(亦稱為構形表位)通常在蛋白質變性時喪失。表位通常包括至少 3 個，且更通常至少 5、6、7、或 8-10 個以獨特的空間構形的胺基酸。可使用網際網路上可供使用之大量軟體生物資訊學工具中任一者預測表位。可使用 X 射線結晶學或電子顯微鏡(例如，冷凍電子顯微鏡)以藉由分析抗原/抗體複合物之胺基酸殘基交互作用來表徵靶蛋白上之表位。

【0041】 如本文所用之術語「特異性結合」或「結合」係指抗體與具體抗原、表位、蛋白質、或靶分子之交互作用和與替代物質相比更頻繁、更快速、持續時間更長、親和力更大、或上述之一些組合。特異性結合抗原的抗體可例如藉由免疫檢定、ELISA、表面電漿子共振(SPR)、或熟習此項技術者已知之其他技術來鑑別。在一些實施例中，特異性結合抗原(例如，人類 TfR1)的抗體可結合相關抗原(例如，石蟹獼猴 TfR1)。特異性結合抗原的抗體可以比其對不同抗原的親和力高的親和力結合靶抗原。不同抗原可係相關抗原。在一些實施例中，特異性結合抗原的抗體可以係其對不同抗原的親和力的至少 20 倍、至少 30 倍、至少 40 倍、至少 50 倍、至少 60 倍、至少 70 倍、至少 80 倍、至少 90 倍、或至少 100 倍的親和力結合靶抗原。在一些實施例中，特異性結合具體抗原的抗體

以使用本文所述之檢定或此項技術中已知之其他檢定不可偵測出結合的低親和力結合不同抗原。在一些實施例中，親和力係使用如本文所述之 Biacore 系統中之 SPR 技術或如熟習此項技術者已知進行量測。

【0042】　術語「多肽」、及「肽」、及「蛋白質」在本文中可互換使用，且係指任何長度的胺基酸聚合物。聚合物可係線性或支化的，其可包含經修飾之胺基酸，且它可由非胺基酸中斷。該等術語亦涵蓋天然或藉由介入修飾之胺基酸聚合物；例如，雙硫鍵形成、醣基化、脂化、乙醯化、磷酸化、或任何其他操作或修飾。此定義亦包括例如含有一或多種胺基酸類似物(包括但不限於非自然胺基酸)以及此項技術中已知之其他修飾之多肽。應當理解，因為本揭露之多肽可基於抗體，所以術語「多肽」涵蓋呈單鏈之多肽及二或更多條締合鏈之多肽。

【0043】　術語「多核苷酸」、及「核酸」、及「核酸分子」在本文中可互換使用，且係指任何長度的核苷酸聚合物，且包括 DNA 及 RNA。核苷酸可係去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼基、及/或它們的類似物、或可藉由 DNA 或 RNA 聚合酶併入至聚合物中的任何受質。

【0044】　在二或更多種核酸或多肽之情境下之術語「相同」或百分比「一致性」係指當出於最大對應性進行比較及比對(必要時，引入空位)時，二或更多個序列或子序列相同或具有指定百分比的相同核苷酸或胺基酸殘基，不將任何保守胺基酸取代視為序列一致性之一部分。百分比一致性可使用序列比較軟體或演算法或藉由目測來測量。可用於獲得胺基酸或核苷酸序列之比對的各種演算法及軟體係此項技術中已知的。這些包括但不限於 BLAST、ALIGN、Megalign、BestFit、GCG Wisconsin Package、及其變型。在一些實施例中，本揭露之兩種核酸或多肽實質上相同，意謂當出於最大對應性進行比較及比對時，如使用序列比較演算法或藉由目測所量測，它們具有至少 70%、至少 75%、至少 80%、

至少 85%、至少 90%、且在一些實施例中至少 95%、96%、97%、98%、99%核苷酸或胺基酸殘基一致性。在一些實施例中，一致性存在於至少約 10、至少約 20、至少約 20-40、至少約 40-60 個核苷酸或胺基酸殘基、至少約 60-80 個核苷酸或胺基酸殘基長度或其之間的任何整數值的序列區域內。在一些實施例中，一致性存在於比 60-80 個核苷酸或胺基酸殘基長(諸如至少約 80-100 個核苷酸或胺基酸殘基)的區域內，且在一些實施例中，序列在所比較之序列全長(例如(i)核苷酸序列之編碼區或(ii)胺基酸序列)上實質上相同。

【0045】 如本文所用之片語「保守胺基酸取代」係指其中一個胺基酸殘基經具有類似側鏈的另一胺基酸殘基替代的取代。具有類似側鏈的胺基酸殘基之家族已在此項技術中經大致定義，其包括鹼性側鏈(例如，離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如，天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電荷之極性測量(例如，甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如，丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、β 支化側鏈(例如，蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)、及芳族側鏈(例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。例如，苯丙胺酸取代酪胺酸被視為保守取代。一般而言，多肽及/或抗體序列中之保守取代不消除多肽或抗體與靶結合位點之結合。鑑別不消除結合的核苷酸及胺基酸保守取代的方法係此項技術中熟知的。

【0046】 如本文所用之術語「載體」意謂能夠在宿主細胞中遞送且通常表現一或多種感興趣之基因或序列的構築體。載體之實例包括但不限於病毒載體、裸 DNA 或 RNA 表現載體、質體、黏質體、或噬菌體載體、與陽離子縮合劑締合之 DNA 或 RNA 表現載體、及封裝在脂質體中之 DNA 或 RNA 表現載體。

【0047】 如本文所用之術語「經分離之」係指以自然界中不存在的形式的多肽、可溶性蛋白質、抗體、多核苷酸、載體、細胞、或組合物。「經分離之」抗體實質上不含其所來源的細胞來源之材料。在一些實施例中，經分離之多肽、

可溶性蛋白質、抗體、多核苷酸、載體、細胞、或組合物係已純化至其不再為其在自然界中存在的形式之程度的那些。在一些實施例中，經分離之多肽、可溶性蛋白質、抗體、多核苷酸、載體、細胞、或組合物係實質上純的。多肽、可溶性蛋白質、抗體、多核苷酸、載體、細胞、或組合物可自天然來源(例如，組織)或自諸如經工程改造之細胞株的來源分離。

【0048】　如本文所用之術語「實質上純的」係指至少 50%純(即，不含污染物)、至少 90%純、至少 95%純、至少 98%純、或至少 99%純的材料。

【0049】　如本文所用之術語「醫藥學上可接受之」係指由管理機構批准或可由其批准或在美國藥典、歐洲藥典、或其他公認的用於動物(包括人類)的藥典中列出的物質。

【0050】　如本文所用之術語「醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、或佐劑」係指可與至少一種本揭露之抗體一起施用於個體，且通常係安全、無毒，且對治療劑之藥理活性沒有影響的賦形劑、載劑、或佐劑。一般而言，熟習此項技術者及美國 FDA 認為醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、或佐劑係任何調配物之非活性成分。

【0051】　如本文所用之術語「醫藥組合物」係指以允許抗體之生物活性有效的形式的製劑。醫藥調配物或組合物通常包含額外組分，諸如醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、佐劑、緩衝劑等。

【0052】　如本文所用之術語「綴合物」係指其中兩種物質由共價鍵連接(例如，本揭露之抗體與治療劑連接)的組合。在綴合物中，兩種物質可直接連接，或可經由連接子連接。在本揭露中，兩種物質中之一者係本揭露之抗體，且另一者係藥物(例如，生理活性物質)。連接子可係可切割連接子或不可切割連接子。

【0053】　如本文所用之術語「有效量」或「治療有效量」係指到達感興趣之組織所需的本揭露之抗體之量，或係指足以降低及/或改善(i)個體之疾病、病症、

或疾患及/或(ii)個體之症狀之嚴重程度及/或持續時間的綴合物、融合蛋白或多肽、或包含本揭露之抗體及治療劑的複合物之量。該術語亦涵蓋以下所必需的綴合物之量：(i)減少或改善給定疾病、病症、或疾患之增進或進展；(ii)減少或改善給定疾病、病症、或疾患之復發、發展、或發作；及/或(iii)提高或增強另一劑或療法(例如，除本文所提供之綴合物之外的劑)之預防或治療效果。

【0054】 如本文所用之術語「治療效果」係指劑(例如，抗體、綴合物、融合蛋白、或多肽、或包含本揭露之抗體之複合物)降低及/或改善(i)個體之疾病、病症、或疾患及/或(ii)個體之症狀之嚴重程度及/或持續時間的效果及/或能力。該術語亦涵蓋劑(例如，綴合物) (i)減少或改善給定疾病、病症、或疾患之增進或進展；(ii)減少或改善給定疾病、病症、或疾患之復發、發展、或發作；及/或(iii)提高或增強另一劑或療法(例如，除本文所提供之綴合物之外的劑)之預防或治療作用的能力。

【0055】 如本文所用，體積「約」或「大約」一值或參數包括(且描述)關於該值或參數的實施例。、例如，提及「約 X」之描述包括「X」之描述。「約 X」意謂 X 的+/-10%。所以，「約 10」意謂在 9 至 11 之間的值。

TfR1 及抗 TfR1 抗體

【0056】 運鐵蛋白受體(亦稱為 CD71)係一種以不同水準在人體各種部位中表現之跨膜醣蛋白，其功能係介導細胞自血漿醣蛋白運鐵蛋白攝取鐵。自運鐵蛋白攝取鐵涉及運鐵蛋白與運鐵蛋白受體之結合、胞吞囊泡內運鐵蛋白藉由受體介導之內化、及鐵藉由內體 pH 降低而自蛋白質釋放。Ponka P, Lok CN.. Int J Biochem Cell Biol. 1999 Oct;31(10):1111-37 及 Xiaopeng Mo, Brain Targeted Drug Delivery System, 2019。TfR 在肌肉(例如，心肌及腓腸肌)中高度表現。去鐵運鐵蛋白(apotransferrin) (亦即，非離子綴合物)當結合兩個 Fe3+離子以形成全運鐵蛋白(holotransferrin) (亦即，離子綴合物)時，結合 TfR。TfR 與全運鐵蛋白之複合

物藉由受體介導之胞吞作用易位至細胞中。CD71 及運鐵蛋白在內體環境中解離，且運鐵蛋白移動至細胞中，而 CD71 被再循環至細胞膜。因此，運鐵蛋白被認為係藉由與 TfR 適當結合及適當解離而易位至細胞中。運鐵蛋白受體系統已被開發用於將癌症藥物及蛋白質、治療基因遞送至惡性腫瘤細胞中，並將其他治療劑跨過血腦障壁遞送至腦。

【0057】 在人類及石蟹獼猴中，表徵了兩種運鐵蛋白受體 TfR1 及 TfR2。TfR1 係一種高親和力普遍表現之受體，而 TfR2 之表現限於某些細胞型且不受細胞內鐵濃度的影響。TfR2 以係 TfR1 之 1/25-1/30 之親和力結合運鐵蛋白。本揭露之抗體結合 TfR1。

【0058】 人類 TfR1 (UniProt 編號 P02786.2)、石蟹獼猴 TfR1 (「cyno」 TfR1) (Genbank 編號 XP_005545315.1)、及小鼠 TfR1 (Genbank 編號 NP_035768.1)之代表性胺基酸(aa)序列在本文分別呈 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、及 SEQ ID NO: 3 提供。如本文所用，提及 TfR1 之胺基酸位置係指包括訊息序列之胺基酸序列之編號。人類 TfR1、石蟹獼猴 TfR1、及小鼠 TfR1 之序列如下：

人類 TfR1 (UniProt 編號 P02786.2；SEQ ID NO: 1)

MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAVDEEENADN
NTKANVTKPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLGYCKGVEPKTECERLAG
TESPVREEPGEDFPAARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFTGTIKLLNENSYVPRE
AGSQKDENLALYVENQFREFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNG
RLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVR
AGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSFFGHAHLGTGDPYTP
GFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCR
MVTSESKNVKLTVSNVLKEIKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAWGPGA
AKSGVGTALLLKLAQMFSDMVLKDGFQPSRSIIFASWSAGDFGSVGATEWLE

GYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQ

FLYQDSNWASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDT

YKELIERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTHDVELNLDYERYNSQLLSFVRDL

NQYRADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFVMKKLND

RVMRVEYHFLSPYVSPKESPFRHVFWGSGSHTLPALLENLKLRKQNNGAFNE

TLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF

石蟹獼猴 TfR1 (UniProt 編號 G8F602；SEQ ID NO: 2)

MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAVDDEENADN

NTKANGTKPKRCGGNICYGTIAVIIFFLIGFMIGYLGYCKGVEPKTECERLAG

TESPAREEPEEDFPAAPRLYWDDLKRKLSEKLDTTDFTSTIKLLNENLYVPRE

AGSQKDENLALYIENQFREFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGG

LVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRA

GKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKADLSFFGHAHLGTGDPYTPG

FPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCKM

VTSENKSVKLTVSNVLKETKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAWGPGAA

KSSVGTALLLKLAQMFSDMVLKDGFQPSRSIIFASWSAGDFGSVGATEWLEG

YLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQDVKHPVTGRSL

YQDSNWASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYK

ELVERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTHDTELNLDYERYNSQLLLFLRDLN

QYRADVKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKFVMKKLND

RVMRVEYYFLSPYVSPKESPFRHVFWGSGSHTLSALLESLKLRRQNNSAFNE

TLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF

小鼠 TfR1 (Genbank 編號 NP_035768.1；SEQ ID NO: 3)

MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAADEEENADN

NMKASVRKPKRFNGRLCFAAIALVIFFLIGFMSGYLGYCKRVEQKEECVKLA
ETEETDKSETMETEDVPTSSRLYWADLKTLLSEKLNSIEFADTIKQLSQNTYT
PREAGSQKDESLAYYIENQFHEFKFSKVWRDEHYVKIQVKSSIGQNMVTIVQ
SNGNLDPVESPEGYVAFSKPTEVSGKLVHANFGTKKDFEELSYSVNGSLVIV
RAGEITFAEKVANAQSFNAIGVLIYMDKNKFPVVEADLALFGHAHLGTGDPY
TPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGKMEGSCPARWNIDSSC
KLELSQNQNVKLIVKNVLKERRILNIFGVIKGYEEPDRYVVVGAQRDALGAG
VAAKSSVGTGLLLKLAQVFSDMISKDGFRPSRSIIFASWTAGDFGAVGATEW
LEGYLSSLHLKAFTYINLDKVVLGTSNFKVSASPLLYTLMGKIMQDVKHPVD
GKSLYRDSNWISKVEKLSFDNAAYPFLAYSGIPAVSFCFCEDADYPYLGTRL
DTYEALTQKVPQLNQMVRTAAEVAGQLIIKLTHDVELNLDYEMYNSKLLSF
MKDLNQFKTDIRDMGLSLQWLYSARGDYFRATSRLTTDFHNAEKTNRFVM
REINDRIMKVEYHFLSPYVSPRESPFRHIFWGSGSHTLSALVENLKLRQKNITA
FNETLFRNQLALATWTIQGVANALSGDIWNIDNEF

【0059】　本揭露提供結合 TfR1 之抗體。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合 TfR1 之片段。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合 TfR1 之細胞外域。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合 TfR1 之蛋白酶樣域、螺旋域、及/或頂端域。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合 TfR1 上之構形表位。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合位於 TfR1 之頂端域處的構形表位。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合位於 TfR1 之蛋白酶樣域處的構形表位。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合位於 TfR1 之螺旋域處的構形表位。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合人類 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合石蟹獼猴 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合人類 TfR1 及石蟹獼猴 TfR1。

【0060】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體完全或部分在 SEQ ID NO:1 之胺基酸

K231-E369 內結合人類 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體在包含在 SEQ ID NO:1 之 K231-E369 內之胺基酸的表位處結合人類 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合在 SEQ ID NO:1 之 K231-E369 內之胺基酸內之至少一個胺基酸。

【0061】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體完全或部分在 SEQ ID NO:1 之胺基酸 D139-K145 及 G490-E582 內結合人類 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體在包含在 SEQ ID NO:1 之 D139-K145 及 G490-E582 內之胺基酸的表位處結合人類 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合在 SEQ ID NO:1 之 D139-K145 及 G490-E582 內之至少一個胺基酸。

【0062】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體特異性結合人類或石蟹獼猴 TfR1 之不連續表位。在一種情況下，抗 TfR1 抗體特異性結合人類 TfR1，其中抗體結合一或多個選自由殘基 K231、D245、L246、Y247、T248、P249、E350、G351、D352、C353、P354、S355、D356、K358、T359、D360、S361、R364、M365、V366、T367、及 E369 組成之群的殘基。在另一情況下，抗 TfR1 抗體特異性結合石蟹獼猴 TfR1，其中抗體結合一或多個選自由殘基 K231、D245、L246、D247、S248、P249、E350、G351、D352、C353、P354、S355、D356、K358、T359、D360、S361、K364、M365、V366、T367、及 E369 組成之群的殘基。在一種情況下，抗 TfR1 抗體特異性結合人類 TfR1，其中抗體結合一或多個選自由殘基 D139、T141、K145、G490、T491、V517、T518、Y573、K574、I577、E578、R579、I580、P581、及 E582 組成之群的殘基。在另一情況下，抗 TfR1 抗體特異性結合石蟹獼猴 TfR1，其中抗體結合一或多個選自由殘基 D139、T141、K145、G490、T491、V517、T518、Y573、K574、V577、E578、R579、I580、P581、及 E582 組成之群的殘基。

【0063】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體在 SEQ ID NO:1 之胺基酸 D139 至 E582 內之一或多個胺基酸處結合人類 TfR1，其中該一或多個胺基酸在以下序列

中任一者內：D139 至 E369、D139 至 E582、T141 至 E369、T141 至 E582、K145 至 E369、K145 至 E582、K231 至 E369、K231 至 E582、D245 至 E369、D245 至 E582、E350 至 E369、E350 至 E582、K358 至 E369、K358 至 E582、R364 至 E369、R364 至 E582、G490 至 E582、V517 至 E582、K573 至 E582、I577 至 E582、及/或 Y573 至 E582。

【0064】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體在 SEQ ID NO:1 之以下胺基酸中之一或多者處結合人類 TfR1：K231、D245 至 P249、E244 至 V250、E350 至 S361、M349 至 T362、R364 至 E369、及/或 C363 至 S370。

【0065】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合在 SEQ ID NO:1 之胺基酸 K231 至 S370 內之一或多個胺基酸。

【0066】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體在 SEQ ID NO:1 之胺基酸 D139 至 L583 內之一或多個胺基酸處結合人類 TfR1，其中該一或多個胺基酸在以下序列中任一者內：D139 至 T141、D139 至 K145、T141 至 K145、T138 至 K145、T138 至 L146、G490 至 T491、L489 至 T491、L489 至 S492、V517 至 T518、P516 至 T518、P516 至 G519、Y573 至 E582、Y573 至 L583、T572 至 E582、及/或 T572 至 L583。

【0067】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合跨越人類 TfR1 (SEQ ID NO:1) 之胺基酸 607-760 之區域內之一或多個殘基，例如，抗體結合跨越人類 TfR1 之胺基酸 607-730、607-700、607-670、640-760、640-730、640-700、670-760、670-730、700-760、或 730-760 之區域內之一或多個殘基。

【0068】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合跨越人類 TfR1 (SEQ ID NO:1) 之胺基酸 189-383 之區域內之一或多個殘基，例如，抗體結合跨越人類 TfR1 之胺基酸 189-350、189-320、189-290、189-260、189-230、220-383、220-350、220-320、220-290、220-260、230-383、230-350、230-320、230-290、230-260、240-383、

240-350、240-320、240-290、240-260、250-383、250-350、250-320、250-290、280-383、280-350、280-320、310-383、310-350、330-383、330-370、340-370、340-383、350-370、或 350-383 之區域內之一或多個殘基。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合跨越人類 TfR1 之胺基酸 208-348 之區域內之一或多個殘基。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合跨越人類 TfR1 之胺基酸 340-370 之區域內之一或多個殘基。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合跨越人類 TfR1 之胺基酸 190-230 之區域內之一或多個殘基。

【0069】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合跨越人類 TfR1 (SEQ ID NO:1) 之胺基酸 122-188 之區域內之一或多個殘基，例如，抗體結合跨越人類 TfR1 之胺基酸 122-170、122-150、130-188、130-170、130-150、140-188、140-170、150-188、或 150-170 之區域內之一或多個殘基。

【0070】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體結合跨越人類 TfR1 (SEQ ID NO:1) 之胺基酸 384-606 之區域內之一或多個殘基，例如，抗體結合跨越人類 TfR1 之胺基酸 384-570、384-540、384-510、384-480、384-450、384-420、410-606、410-570、410-540、410-510、410-480、410-450、440-606、440-570、440-540、440-510、440-480、470-606、470-590、470-570、470-540、470-510、490-606、490-590、490-570、490-540、490-510、510-606、510-590、510-570、510-540、540-606、540-590、540-570、570-590、或 570-606 之區域內之一或多個殘基。

【0071】 在一些實施例中，抗 TfR1 Ab (例如，本文所述之抗體 A 或抗體 B) 結合 TfR1 之細胞外域。在一些實施例中，抗 TfR1 Ab (例如，本文所述之抗體 A 或抗體 B)結合 TfR1 之蛋白酶樣域、螺旋域、及/或頂端域。在一些實施例中，抗 TfR1 Ab (例如，本文所述之抗體 A 或抗體 B)結合 TfR1 之構形表位。在一些實施例中，抗 TfR1 Ab (例如，本文所述之抗體 A 或抗體 B)結合位於 TfR1 之頂端域處的構形表位。在一些實施例中，抗 TfR1 Ab (例如，本文所述之抗體 A 或

抗體 B)結合位於 TfR1 之蛋白酶樣域處的構形表位。在一些實施例中，抗 TfR1 Ab (例如，本文所述之抗體 A 或抗體 B)結合位於 TfR1 之螺旋域處的構形表位。在一些實施例中，抗 TfR1 Ab (例如，本文所述之抗體 A 或抗體 B)結合人類 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 Ab (例如，本文所述之抗體 A 或抗體 B)結合石蟹獼猴 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 Ab (例如，本文所述之抗體 A 或抗體 B)結合人類 TfR1 及石蟹獼猴 TfR1。

【0072】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係重組抗體。在一些實施例中，抗體係單株抗體。在一些實施例中，抗體係嵌合抗體。在一些實施例中，抗體係人源化抗體。在一些實施例中，抗體係人類抗體。在一些實施例中，抗體係 IgA、IgD、IgE、IgG、或 IgM 抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG 抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG2 抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG3 抗體。在一些實施例中，抗體係 IgG4 抗體。在一些情況下，抗體包含人類 κ 輕鏈恆定區。在其他實施例中，抗體包含人類 λ 輕鏈恆定區。在一些實施例中，抗體係包含抗原結合位點之抗體片段。在一些實施例中，抗體係 scFv。在一些實施例中，抗體係雙硫鍵連接之 scFv。在一些實施例中，抗體係雙特異性抗體或多特異性抗體。在一些實施例中，抗體係單價抗體。在一些實施例中，抗體係單特異性抗體。在一些實施例中，抗體係二價抗體。

【0073】 在一些情況下，抗體係 Fab、Fab'、$F(ab)_2$、scFv、$sc(Fv)_2$、雙功能抗體、或奈米抗體(nanobody)。在一些實施例中，抗體或抗原結合片段(例如，Fab)之鏈間雙硫鍵經移除。Fab 或 Fab'含有重鏈可變(VH)域及輕鏈可變(VL)域。

【0074】 在一些實施例中，抗體經分離。在一些實施例中，抗體係實質上純的。

【0075】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係單株抗體。單株抗體可藉由熟習此項技術者已知之任何方法製備。在一些實施例中，單株抗體係使用熟習此項技

術者已知之融合瘤方法製備。例如，使用融合瘤方法，如上文所述使小鼠、大鼠、家兔、倉鼠、或其他適當的宿主動物免疫。在一些實施例中，在體外使淋巴球免疫。在一些實施例中，免疫抗原係人類蛋白質或其片段。在一些實施例中，免疫抗原係石蟹獼猴蛋白質或其片段。

【0076】　免疫之後，淋巴球經分離並與使用例如聚乙二醇與合適的骨髓瘤細胞株融合。融合瘤細胞係使用如此項技術中已知之專用培養基選擇，且未經融合之淋巴球及骨髓瘤細胞不在選擇過程中存活。產生針對所選抗原之單株抗體之融合瘤可藉由多種方法鑑別，方法包括但不限於免疫沉澱、免疫墨點、及體外結合檢定(例如，流動式細胞測量術、FACS、ELISA、SPR (例如，Biacore)、及放射免疫檢定)。一旦鑑別了產生具有所要特異性、親和力、及/或活性之抗體之融合瘤細胞，可藉由有限稀釋或其他技術對殖株進行次選殖。融合瘤可使用標準方法以體外培養形式或在體內呈動物之腹水腫瘤進行繁殖。可根據標準方法自培養基或腹水純化出單株抗體，標準方法包括但不限於親和力層析術、離子交換層析術、凝膠電泳、及透析。

【0077】　在一些實施例中，單株抗體係使用如熟習此項技術者已知之重組DNA 技術製成。例如，藉由諸如 RT-PCR，使用特異性擴增抗體重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸引子，自成熟 B 細胞或融合瘤細胞分離編碼抗體之多核苷酸，且使用標準技術確定其序列。然後將編碼重鏈及輕鏈之經分離之多核苷酸選殖至合適的表現載體中，當將表現載體轉染至不另外產生免疫球蛋白的宿主細胞(諸如，大腸桿菌(*E. coli*)、猴 COS 細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、或融合瘤細胞)時，其產生單株抗體。

【0078】　在一些實施例中，自表現所要物種之可變域或 CDR 之噬菌體顯示文庫分離重組單株抗體。噬菌體文庫之篩選可藉由此項技術中已知之各種技術完成。

【0079】 在一些實施例中，單株抗體藉由使用重組 DNA 技術來修飾以生成替代抗體。在一些實施例中，小鼠單株抗體之輕鏈及重鏈之恆定域經人類抗體之恆定區替代以生成嵌合抗體。在一些實施例中，恆定區經截短或移除以生成單株抗體之所要抗體片段。在一些實施例中，使用可變區之定點誘變或高密度誘變以最佳化單株抗體之特異性及/或親和力。

【0080】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係人源化抗體。用於生成人源化抗體之各種方法係此項技術中已知的。在一些實施例中，人源化抗體包含一或多個自非人類來源引入至其序列中的胺基酸殘基。在一些實施例中，人源化係藉由以一或多個非人類 CDR 序列取代人類抗體之對應 CDR 序列來進行。在一些實施例中，人源化抗體係藉由以非人類抗體(例如，小鼠抗體)之所有六個 CDR 取代人類抗體之對應 CDR 來構築。

【0081】 將人類重鏈可變區及/或輕鏈可變區用於生成人源化抗體的選擇可基於多種因素且藉由此項技術中已知之多種方法來進行。在一些實施例中，使用「最佳擬合」方法，在該方法中針對已知人類可變區序列之整個文庫篩選非人類(例如，嚙齒動物)抗體之可變區之序列。選擇與非人類(例如，嚙齒動物)序列最類似的人類序列作為人源化抗體之人類可變區框架。在一些實施例中，選擇來源於具有輕鏈或重鏈之具體子群之所有人類抗體之共通序列的具體可變區框架作為可變區框架。在一些實施例中，可變區框架序列來源於最豐富的人類亞類之共通序列。在一些實施例中，將人類生殖系基因用作可變區框架序列之來源。

【0082】 其他人源化方法包括但不限於：(i)稱為「超級人源化(superhumanization)」的方法，其描述為將 CDR 直接轉移至人類生殖系框架；(ii)稱為人類字符串內容(Human String Content，HSC)，其係基於「抗體人類性(antibody humanness)」之度量；(iii)基於生成人源化變異體之大型文庫(包括噬菌

體、核糖體、及酵母顯示文庫)的方法；及(iv)基於框架區改組的方法。

【0083】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係「人類抗體」。可使用此項技術中已知之各種技術製備人類抗體。在一些實施例中，人類抗體係自經體外免疫之經免疫之人類 B 淋巴球生成。在一些實施例中，人類抗體係自分離自經免疫之個體之淋巴球生成。在任何情況下，可生成產生針對靶抗原的抗體之細胞並分離。在一些實施例中，人類抗體選自噬菌體文庫，其中噬菌體文庫表現人類抗體。替代地，可使用噬菌體顯示技術以自未經免疫之供體之免疫球蛋白可變區基因庫體外產生人類抗體及抗體片段。抗體噬菌體文庫之生成及使用之技術係此項技術中熟知的。一旦鑑別出抗體，便可採用此項技術中已知之親和力成熟策略(包括但不限於鏈改組及定點誘變)以生成較高親和力人類抗體。在一些實施例中，人類抗體在含有人類免疫球蛋白基因座之基因轉殖小鼠中產生。免疫之後，這些小鼠能夠在不產生內源性免疫球蛋白之情況下產生全部人類抗體庫。

【0084】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係雙特異性抗體。雙特異性抗體能夠識別及結合至少兩個不同的抗原或表位。不同的表位可在同一分子內(例如，兩個表位在 TfR1 上)或不同分子上(例如，一個表位在 TfR1 上且一個表位在不同的靶標上)。在一些實施例中，與單獨抗體或多於一種抗體之組合相比，雙特異性抗體具有增強的效力。在一些實施例中，與單獨抗體或多於一種抗體之組合相比，雙特異性抗體具有降低的毒性。熟習此項技術者已知，任何治療劑可具有獨特的藥物動力學(PK)(例如，循環半衰期)。在一些實施例中，雙特異性抗體具有同步兩種活性結合劑之 PK 的能力，其中兩種單獨結合劑具有不同的 PK 概況。在一些實施例中，雙特異性抗體具有將兩種劑之作用集中於個體之共同區域(例如，組織)中的能力。在一些實施例中，雙特異性抗體具有將兩種劑之作用集中於共同靶標(例如，特定細胞型)的能力。在一些實施例中，雙特異性抗體具有將兩種劑之作用靶向多於一種生物途徑或功能的能力。在一些實施例中，雙

特異性抗體具有靶向兩種不同的細胞並使其更靠近在一起的能力。

【0085】 在一些實施例中，雙特異性抗體具有減少之毒性及/或副作用。在一些實施例中，與兩種單獨抗體之混合物或呈單一劑之抗體相比，雙特異性抗體具有減少之毒性及/或副作用。在一些實施例中，雙特異性抗體具有增加之治療指數。在一些實施例中，與兩種單獨抗體之混合物或呈單一劑之抗體相比，雙特異性抗體具有增加之治療指數。

【0086】 用於製備雙特異性抗體之若干技術係熟習此項技術者已知的。在一些實施例中，雙特異性抗體包含重鏈恆定區，其在係兩條重鏈之間的界面之一部分的胺基酸中具有修飾。進行這些修飾以增強異二聚體形成且通常減少或消除同二聚體形成。在一些實施例中，雙特異性抗體係使用杵臼(knobs-into-holes，KIH)策略生成。參見例如，Ridgway 等人, Protein Eng. 1996;9(7):617-21 及 Klein 等人, MAbs. 2012;4(6):653-663。

【0087】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含輕鏈恆定區，其在係兩條輕鏈之間的界面之一部分的胺基酸中具有修飾。進行這些修飾以減少或消除輕鏈錯配。參見例如，Lewis 等人, Nat Biotech 2014;32(2):191-98。在一些實施例中，雙特異性抗體包含 scFv，其共價連接 VH 及 VL 並移除 CH1 及 CL。在一些實施例中，雙特異性抗體包含 scFab 或 Fcab (參見例如，Wozniak-Knopp 等人, PEDS 2010;23(4):289-97)、單域抗體(例如，具有來自駱駝物種或鯊魚的 VHH)、或 Duet Mabs(參見例如，Mazor 等人, Mabs 2015;7(2):377-89)。

【0088】 雙特異性抗體可係完整抗體或包含抗原結合位點之抗體片段。

【0089】 本揭露中考慮了具有多於兩種特異性之抗 TfR1 抗體。在一些實施例中，生成了三特異性或四特異性抗體。考慮了具有多於兩個化合價之抗 TfR1 抗體。在一些實施例中，生成了三價或四價抗體。

【0090】 抗體之 CDR 由熟習此項技術者使用多種方法/系統進行定義。這些

系統及/或定義已發展並完善了多年，且包括 Kabat、Chothia、IMGT、AbM、及 Contact。Kabat 定義係基於序列變異性且被普遍使用。Chothia 定義係基於結構環區之位置。IMGT 系統係基於序列變異性及可變域結構內的位置。AbM 定義係 Kabat 與 Chothia 之間的折衷。Contact 定義係基於對可用抗體晶體結構的分析。示範性系統係 Kabat 及 Chothia 之組合。軟體程式(例如，abYsis)係熟習此項技術者可用且已知的，用於分析抗體序列及確定 CDR。

【0091】 圖 1A-1D 中所述之 CDR 序列包括 Kabat CDR 定義(Kabat, E. A., Wu, T. T., Perry, H. M., Gottesman, K. S.及 Foeller, C. (1991). Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版. National Institutes of Health, Bethesda, MD)及 Chothia CDR 定義(Chothia, C.及 Lesk, A.M. J. Mol. Biol (1987) 196, 901-917) (Chothia, C 等人, Nature (1989) 342, 877-883) (Al-Lazikani, B., Lesk, A.M.及 Chothia, C. J. Mol. Biol (1997) 273, 927-948)中所有位置之聯合。CDR 之這種「聯合」定義亦被 Bujotzek 等人(Bujotzek A1, Dunbar J, Lipsmeier F, Schäfer W, Antes I, Deane CM, Georges G. (2015) 「Prediction of VH-VL domain orientation for antibody variable domain modeling」, Proteins Apr;83(4):681-95. doi: 10.1002/prot.24756))稱為「Wolfguy」定義。在一些實施例中，CDR 定義係基於 Kabat 及 Chothia 定義之組合(示範性系統)。然而，應當理解，提及特定抗體之一或多個重鏈 CDR 及/或一或多個輕鏈 CDR 將涵蓋如熟習此項技術者已知之所有 CDR 定義。在一種情況下，基於 Wolfguy 或聯合定義，本文所述之方法中所用之抗 TfR1 抗體包含本文所揭示之任一抗體 A 殖株或本文所揭示之任一抗體 B 殖株之六個 CDR。在一種情況下，基於 Chothia 定義，本文所述之任何方法中所用之抗 TfR1 抗體包含本文所揭示之任一抗體 A 殖株或本文所揭示之任一抗體 B 殖株之六個 CDR。在一種情況下，基於 Kabat 定義，本文所述之方法中所用之抗 TfR1 抗體包含本文所揭示之任一抗體 A 殖株或本文所揭示之任一抗體 B 殖株

之六個 CDR。在一種情況下，基於 AbM 定義，本文所述之方法中所用之抗 TfR1 抗體包含本文所揭示之任一抗體 A 殖株或本文所揭示之任一抗體 B 殖株之六個 CDR。在一種情況下，基於 IMGT 定義，本文所述之方法中所用之抗 TfR1 抗體包含本文所揭示之任一抗體 A 殖株或本文所揭示之任一抗體 B 殖株之六個 CDR。在一種情況下，基於 Contact 定義，本文所述之方法中所用之抗 TfR1 抗體包含本文所揭示之任一抗體 A 殖株或本文所揭示之任一抗體 B 殖株之六個 CDR。

【0092】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係包含本文所述之任一種抗體之一個、兩個、三個、四個、五個、及/或六個 CDR 的抗 TfR1 抗體。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)**表 1A** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個重鏈 CDR；及/或(ii)來自**表 1A** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)來自**表 2A** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個重鏈 CDR；及/或(ii)來自**表 2A** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個輕鏈 CDR。

【0093】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係包含本文所述之任一種抗體之一個、兩個、三個、四個、五個、及/或六個 CDR 的抗 TfR1 抗體。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)**表 1B** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個重鏈 CDR；及/或(ii)來自**表 1B** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)來自**表 2B** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個重鏈 CDR；及/或(ii)來自**表 2B** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個輕鏈 CDR。

【0094】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自**表 1A** 中呈現之任一種殖株之三個重鏈 CDR 及三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自**表 2A** 中呈現之任一種殖株之三個重鏈 CDR 及三個輕鏈 CDR。

【0095】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自**表 1B** 中呈現之任一種殖株之三個重鏈 CDR 及三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自**表 2B** 中呈現之任一種殖株之三個重鏈 CDR 及三個輕鏈 CDR。

【0096】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)**表 3A** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個重鏈 CDR；及/或(ii)來自**表 3B** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)來自**表 4A** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個重鏈 CDR；及/或(ii)來自**表 4B** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個輕鏈 CDR。

【0097】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)**表 3C** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個重鏈 CDR；及/或(ii)來自**表 3D** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)來自**表 4C** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個重鏈 CDR；及/或(ii)來自**表 4D** 中呈現之任一種殖株之一個、兩個、及/或三個輕鏈 CDR。

【0098】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)來自**表 3A** 中呈現之任一種殖株之三個重鏈 CDR；及(ii)來自**表 3B** 中呈現之任一種殖株之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)來自**表 4A** 中呈現之任一種殖株之三個重鏈 CDR；及(ii)來自**表 4B** 中呈現之任一種殖株之三個輕鏈 CDR。

【0099】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)來自**表 3C** 中呈現之任一種殖株之三個重鏈 CDR；及(ii)來自**表 3D** 中呈現之任一種殖株之三個輕鏈 CDR。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)來自**表 4C** 中呈現之任一種殖株之三個重鏈 CDR；及(ii)來自**表 4D** 中呈現之任一種殖株之三個輕鏈 CDR。

表 1A：抗體 A 殖株之聯合 CDR

殖株	**H2C/L0**	**H3C/L0**	**H4C/L0**	**H1C/L0**	**H3C(HA)/L0**	**RabAB-A**
重鏈 CDR1	GIDFSSSGYMC (SEQ ID	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)	GIDFSSSGYMH (SEQ ID NO:102)	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)

	NO:101)					
重鏈 CDR2	CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)	CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)	CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)	CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)	AIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:105)	CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)
重鏈 CDR3	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
輕鏈 CDR1	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)
輕鏈 CDR2	RASSLES (SEQ ID NO:108)	RASSLES (SEQ ID NO:108)	RASSLES (SEQ ID NO:108)	RASSLES (SEQ ID NO:108)	RASSLES (SEQ ID NO:108)	RASTLAS (SEQ ID NO:109)
輕鏈 CDR3	QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)	QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)	QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)	QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)	QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)	QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)

表 1B：抗體 A 殖株之 Chothia CDR

殖株	**H2C/L0**	**H3C/L0**	**H4C/L0**	**H1C/L0**	**H3C(HA)/L0**	**RabAB-A**
重鏈 CDR1	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)
重鏈 CDR2	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYSS (SEQ ID NO:112)
重鏈 CDR3	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
輕鏈 CDR1	SQNINSY (SEQ ID NO:114)	SQNINSY (SEQ ID NO:114)	SQNINSY (SEQ ID NO:114)	SQNINSY (SEQ ID NO:114)	SQNINSY (SEQ ID NO:114)	SQNINSY (SEQ ID NO:114)
輕鏈 CDR2	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS
輕鏈 CDR3	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)

表 2A：抗體 B 殖株之聯合 CDR

殖株	H4C/L2	H1C/L2	H3C/L2	H4C (C90S)/L2	H4C (C90T)/L2	H4C (C90V)/L2	H2C/L2	Rab 抗體 B
重鏈 CDR1	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)
重鏈 CDR2	CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)	CINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:118)	CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)	CINTDADSTNYASWSWARG (SEQ ID NO:117)	CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)	CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)	CINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:118)	CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)
重鏈 CDR3	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)	QNNVFDPPGYNL (SEQ ID NO:119)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
輕鏈 CDR1	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	QASQNIGSNLA (SEQ ID NO:121)
輕鏈 CDR2	DASKLES (SEQ ID NO:122)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	DASKLAS (SEQ ID NO:123)
輕鏈 CDR3	QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)	QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)	QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)	QSTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:125)	QTTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:126)	QVTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:127)	QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)	QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)

表 2B：抗體 B 殖株之 Chothia CDR

殖株	H4C/L2	H1C/L2	H3C/L2	H4C (C90S)/L2	H4C (C90T)/L2	H4C (C90V)/L2	H2C/L2	Rab 抗體 B
重鏈 CDR1	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)
重鏈 CDR2	TDAD (SEQ ID NO:129)	TDAD (SEQ ID NO:129)	TDAD (SEQ ID NO:129)	TDAD (SEQ ID NO:129)	TDAD (SEQ ID NO:129)	TDAD (SEQ ID NO:129)	TDAD (SEQ ID NO:129)	TDAD (SEQ ID NO:129)
重鏈 CDR3	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)	NNVFDPGGYN (SEQ ID NO:130)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
輕鏈 CDR1	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)
輕鏈 CDR2	DAS	DAS	DAS	DAS	DAS	DAS	DAS	DAS
輕鏈 CDR3	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)

表 3A：抗體 A 殖株之聯合重鏈 CDR

殖株	重鏈 CDR1	重鏈 CDR2	重鏈 CDR3
H0	GIDFSSSGYMA (SEQ ID NO:133)	AIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:135)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H1	GIDFSSSGYMA (SEQ ID NO:133)	AIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:135)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H2	GIDFSSSGYMA (SEQ ID NO:133)	AIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:135)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H3	GIDFSSSGYMA (SEQ ID NO:133)	AIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:105)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H3(SV)	GIDFSSSGYMS (SEQ ID NO:134)	VIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:136)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H3(SR)	GIDFSSSGYMS (SEQ ID NO:134)	RIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:137)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)

H3(SY)	GIDFSSSGYMS (SEQ ID NO:134)	YIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:138)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H3(HA)	GIDFSSSGYMH (SEQ ID NO:102)	AIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:105)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H4	GIDFSSSGYMA (SEQ ID NO:133)	AIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:105)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H0C	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)	CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H1C	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)	CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H2C	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)	CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H3C	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)	CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
H4C	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)	CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)
RabAb	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)	CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)

表 3B：抗體 A 殖株之聯合輕鏈 CDR

殖株	L0	L1	L2	RabAb-A
輕鏈 CDR1	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)
輕鏈 CDR2	RASSLES (SEQ ID NO:108)	RASTLAS (SEQ ID NO:109)	RASTLAS (SEQ ID NO:109)	RASTLAS (SEQ ID NO:109)
輕鏈 CDR3	QSYYYSGSSN YNA (SEQ ID NO:110)	QSYYYSGSSNY NA (SEQ ID NO:110)	QSYYYSGSSNY NA (SEQ ID NO:110)	QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)

表 3C：抗體 A 殖株之 Chothia 重鏈 CDR

殖株	重鏈 CDR1	重鏈 CDR2	重鏈 CDR3
H0	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H1	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H2	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H3	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H3(SV)	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H3(SR)	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H3(SY)	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H3(HA)	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H4	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H0C	GIDFSSSG	TYSS	TYGYTGYTYTMGYFS

	(SEQ ID NO:111)	(SEQ ID NO:112)	(SEQ ID NO:113)
H1C	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H2C	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H3C	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
H4C	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)
RabAb	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	TYSS (SEQ ID NO:112)	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)

表 3D：抗體 A 殖株之 Chothia 輕鏈 CDR

殖株	**L0**	**L1**	**L2**	**RabAb-A**
輕鏈 CDR1	SQNINSY (SEQ ID NO:114)	SQNINSY (SEQ ID NO:114)	SQNINSY (SEQ ID NO:114)	SQNINSY (SEQ ID NO:114)
輕鏈 CDR2	RAS	RAS	RAS	RAS
輕鏈 CDR3	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)

表 4A：抗體 B 殖株之聯合重鏈 CDR

殖株	重鏈 CDR1	重鏈 CDR2	重鏈 CDR3
H0	GFSFSNSYWIA (SEQ ID NO:139)	AINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:142)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H1	GFSFSNSYWIA (SEQ ID NO:139)	AINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:142)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H1(SV)	GFSFSNSYWIS (SEQ ID NO:140)	VINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:143)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H1(SR)	GFSFSNSYWIS (SEQ ID NO:140)	RINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:144)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H1(SY)	GFSFSNSYWIS (SEQ ID NO:140)	YINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:145)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H1(HA)	GFSFSNSYWIH (SEQ ID NO:141)	AINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:142)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H2	GFSFSNSYWIA (SEQ ID NO:139)	AINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:142)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H3	GFSFSNSYWIA (SEQ ID NO:139)	AINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:146)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H4	GFSFSNSYWIA (SEQ ID NO:139)	AINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:146)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H0C	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	CINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:118)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H1C	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	CINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:118)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H2C	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	CINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:118)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H3C	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
H4C	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)	CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
RabAb	GFSFSNSYWIC	CINTDADSTNYASWARG	QNNVFDPGYNL

	(SEQ ID NO:116)	(SEQ ID NO:117)	(SEQ ID NO:119)

表 4B：抗體 B 殖株之聯合輕鏈 CDR

殖株	輕鏈 CDR1	輕鏈 CDR2	輕鏈 CDR3
L0	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	QQTVRGGAYGLA (SEQ ID NO:147)
L1	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	QATVRGGAYGLA (SEQ ID NO:148)
L2	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)
L2(C90S)	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	QSTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:125)
L2(C90T)	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	QTTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:126)
L2(C90V)	RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)	DASKLES (SEQ ID NO:122)	QVTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:127)
rabAB-B	QASQNIGSNLA (SEQ ID NO:121)	DASKLAS (SEQ ID NO:123)	QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)

表 4C：抗體 B 殖株之 Chothia 重鏈 CDR

殖株	重鏈 CDR1	重鏈 CDR2	重鏈 CDR3
H0	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H1	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H1(SV)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H1(SR)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H1(SY)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H1(HA)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H2	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H3	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H4	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H0C	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H1C	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H2C	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H3C	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
H4C	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
RabAb	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)	TDAD (SEQ ID NO:129)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)

表 4D：抗體 B 殖株之 Chothia 輕鏈 CDR

殖株	輕鏈 CDR1	輕鏈 CDR2	輕鏈 CDR2
L0	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	DAS	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)
L1	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	DAS	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)
L2	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	DAS	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)
L2(C90S)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	DAS	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)
L2(C90T)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	DAS	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)
L2(C90V)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	DAS	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)
rabAB-B	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)	DAS	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)

【0100】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自本文所述之抗體之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3 及/或輕鏈可變區 CDR1、CDR2、及 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自本文所述之抗體之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3 及輕鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含本文所述之抗體之人源化型式或人源化變異體。

【0101】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自本文所揭示之任一抗體 A 殖株、其人源化型式、或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3 及/或輕鏈可變區 CDR1、CDR2、及 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自本文所揭示之任一抗體 A 殖株之重鏈 CDR1、重鏈可變區 CDR2、及重鏈可變區 CDR3。在其他實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自本文所揭示之任一抗體 A 殖株之輕鏈可變區 CDR1、輕鏈可變區 CDR2、及輕鏈可變區 CDR3。在某些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自本文所揭示之抗體任一抗體 A 殖株之重鏈 CDR1、重鏈可變區 CDR2、重鏈可變區 CDR3、輕鏈可變區 CDR1、輕鏈可變區 CDR2、及輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係本文所揭示之任一抗體 A 殖株之人源化型式。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係本文所揭示之任一抗體 A 殖株之變異體。

【0102】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自本文所揭示之任一抗體 B 殖株、其人源化型式、或其變異體之重鏈 CDR1、CDR2、及 CDR3 及/或輕鏈可變區 CDR1、CDR2、及 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自本文所揭示之任一抗體 B 殖株之重鏈 CDR1、重鏈可變區 CDR2、及重鏈可變區 CDR3。在其他實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自本文所揭示之任一抗體 B 殖株之輕鏈可變區 CDR1、輕鏈可變區 CDR2、及輕鏈可變區 CDR3。在某些實施例中，抗 TfR1 抗體包含來自本文所揭示之抗體任一抗體 B 殖株之重鏈 CDR1、重鏈可變區 CDR2、重鏈可變區 CDR3、輕鏈可變區 CDR1、輕鏈可變區 CDR2、及輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係抗體 B 之人源化型式。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係抗體 B 殖株之變異體。

【0103】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係本文所述之抗 TfR1 抗體之變異體，其包含一至三十個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體之變異體包含一至二十五個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體之變異體包含一至二十個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體之變異體包含一至十五個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體之變異體包含一至十個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體之變異體包含一至五個保守胺基酸取代。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體之變異體包含一至三個保守胺基酸取代。在一些實施例中，保守胺基酸取代在抗體之 CDR 中。在一些實施例中，保守胺基酸取代不在抗體之 CDR 中。在一些實施例中，保守胺基酸取代在抗體之框架區中。

【0104】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(a)包含 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)之重鏈可變區 CDR1、包含 CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)之重鏈可變區 CDR2、及包含 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)之重鏈可變區 CDR3；及/或(b)包含 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)

之輕鏈可變區 CDR1、包含 RASSLES (SEQ ID NO:108)之輕鏈可變區 CDR2、及包含 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)之輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含有包含 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)之重鏈可變區 CDR1、包含 CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)之重鏈可變區 CDR2、及包含 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)之重鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含有包含 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)之輕鏈可變區 CDR1、包含 RASSLES (SEQ ID NO:108)之輕鏈可變區 CDR2、及包含 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)之輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(a)包含 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)之重鏈可變區 CDR1、包含 CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)之重鏈可變區 CDR2、及包含 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)之重鏈可變區 CDR3；及(b)包含 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)之輕鏈可變區 CDR1、包含 RASSLES (SEQ ID NO:108)之輕鏈可變區 CDR2、及包含 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)之輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(a)重鏈可變區，其包含有包含 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)之重鏈 CDR1、包含 CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)之重鏈 CDR2、及包含 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)之重鏈 CDR3；或(b)輕鏈可變區，其包含有包含 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)之輕鏈 CDR1、包含 RASSLES (SEQ ID NO:108)之輕鏈 CDR2、及包含 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)之輕鏈 CDR3。

【0105】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：包含 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)之重鏈可變區 CDR1 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體；包含 CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)之重鏈可變區 CDR2 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體；包含 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID

NO:106)之重鏈可變區 CDR3 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體；包含 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)之輕鏈可變區 CDR1 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體；包含 RASSLES (SEQ ID NO:108)之輕鏈可變區 CDR2 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體；及包含 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)之輕鏈可變區 CDR3 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體。在一些實施例中，CDR 包含一個胺基酸取代。在一些實施例中，CDR 包含兩個胺基酸取代。在一些實施例中，CDR 包含三個胺基酸取代。在一些實施例中，CDR 包含四個胺基酸取代。在一些實施例中，一或多個胺基酸取代係保守取代。在一些實施例中，CDR 係重鏈 CDR1。在一些實施例中，CD 係重鏈可變區 CDR2。在一些實施例中，CDR 係重鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，CDR 係輕鏈可變區 CDR1。在一些實施例中，CDR 係輕鏈可變區 CDR2。在一些實施例中，CDR 係輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，一或多個取代係作為人源化過程之一部分進行。在一些實施例中，一或多個取代係作為生殖系人源化過程之一部分進行。在一些實施例中，一個或多個取代係作為親和力突變過程之一部分進行。在一些實施例中，一個或多個取代係作為最佳化過程之一部分進行。

【0106】 在一些實施例中，本揭露之抗 TfR1 抗體包含重鏈可變區(VH)，其包含 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3，其中該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMX (SEQ ID NO:149)，其中 X 係任何胺基酸；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 XIYTYSSNTYYAXXXKG (SEQ ID NO:151)，其中 X 係任何胺基酸；且該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；且其中該抗體包含輕鏈可變區(VL)，其包含 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3，其中：該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASXLXS (SEQ ID NO:153)，其中 X 係任何胺基酸；且

該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)。在一些實施例中，該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMX$_1$ (SEQ ID NO:150)，其中 X$_1$ 係 C、A、或 H；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_2$IYTYSSNTYYAX$_3$X$_4$X$_5$KG (SEQ ID NO:152)，其中 X$_2$ 係 C 或 A，其中 X$_3$ 係 S 或 A，其中 X$_4$ 係 W 或 S，且其中 X$_5$ 係 A 或 V；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASX$_6$LX$_7$S (SEQ ID NO:154)，其中 X$_6$ 係 T 或 S，且其中 X$_7$ 係 A 或 E；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)。

【0107】 在本文所述之方法之一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈可變區，其包含具有本文所揭示之任一抗體 A 殖株之三個 VH CDR 且與 SEQ ID NO:16 中所示之序列具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%一致性的胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含具有本文所揭示之任一抗體 A 殖株之三個 VL CDR 且與 SEQ ID NO:35 中所示之序列具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%一致性的胺基酸序列。

【0108】 在本文所述之方法之一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:16 中所示之序列至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%的一致性；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:35 中所示之序列至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%的一致性。在本文所述之方法之一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含在 SEQ ID NO:16 中所示之序列中具有一或多個(例如，1 個、2 個、或 3 個)取代、缺失、或插入的重鏈可變區及在 SEQ ID NO:35 中所示之序列中具有一或多個取代、缺失、或插入的輕鏈可變區。在本文所述之方法之一些實施例中，抗 TfR1 抗體包

含：重鏈可變區，其包含具有本文所揭示之任一抗體 A 殖株之三個 VH CDR 且與**圖 1A** 中所示之 VH 序列中任一者具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%一致性的胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含具有本文所揭示之任一抗體 B 殖株之三個 VL CDR 且與**圖 1C** 中所示之序列中任一者具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%一致性的胺基酸序列。

【0109】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:16 具有至少約 80%序列一致性的重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO:35 具有至少 80%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:16 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、或至少約 99%序列一致性的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:35 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、或至少約 99%序列一致性的輕鏈可變區。

【0110】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:16 具有至少約 80%序列一致性的重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO:35 具有至少約 80%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:16 具有至少約 80%序列一致性的重鏈可變區及與 SEQ ID NO:35 具有至少約 80%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:16 具有至少約 90%序列一致性的重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO:35 具有至少約 90%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:16 具有至少約 90%序列一致性的重鏈可變區及與 SEQ ID NO:35 具有至少約 90%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:16 具有至少約 95%序列一致性的重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO:35 具有至少約 95%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:16 具有

至少約95%序列一致性的重鏈可變區及與SEQ ID NO:35具有至少約95%序列一致性的輕鏈可變區。

【0111】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:16。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:35。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：之重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:16；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:35。

【0112】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列的重鏈可變區之 CDR1、CDR2、及 CDR3 及具有 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列的輕鏈可變區之 CDR1、CDR2、及 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)重鏈可變區，其包含具有 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列的重鏈可變區之 CDR1、CDR2、及 CDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含具有 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列的輕鏈可變區之 CDR1、CDR2、及 CDR3。

【0113】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(a)包含 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)之重鏈可變區 CDR1、包含 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)之重鏈可變區 CDR2、及包含 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)之重鏈可變區 CDR3；及/或(b)包含 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)之輕鏈可變區 CDR1、包含 DASKLES (SEQ ID NO:122)之輕鏈可變區 CDR2、及包含 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)之輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含有包含 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)之重鏈可變區 CDR1、包含 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)之重鏈可變區 CDR2、及包含 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)之重鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含有包含 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)之輕鏈可變區 CDR1、包含 DASKLES (SEQ ID NO:122)之輕鏈可變區 CDR2、及包含 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)之輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗

TfR1 抗體包含：(a)包含 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)之重鏈可變區 CDR1、包含 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)之重鏈可變區 CDR2、及包含 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)之重鏈可變區 CDR3；及(b)包含 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)之輕鏈可變區 CDR1、包含 DASKLES (SEQ ID NO:122)之輕鏈可變區 CDR2、及包含 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)之輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(a)重鏈可變區，其包含有包含 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)之重鏈 CDR1、包含 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)之重鏈 CDR2、及包含 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)之重鏈 CDR3；或(b)輕鏈可變區，其包含有包含 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)之輕鏈 CDR1、包含 DASKLES (SEQ ID NO:122)之輕鏈 CDR2、及包含 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)之輕鏈 CDR3。

【0114】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(a)包含 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)之重鏈可變區 CDR1 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體；包含 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)之重鏈可變區 CDR2 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體；包含 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)之重鏈可變區 CDR3 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體；包含 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)之輕鏈可變區 CDR1 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體；包含 DASKLES (SEQ ID NO:122)之輕鏈可變區 CDR2 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體；及包含 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)之輕鏈可變區 CDR3 或其包含 1、2、3、或 4 個胺基酸取代之變異體。在一些實施例中，CDR 包含一個胺基酸取代。在一些實施例中，CDR 包含兩個胺基酸取代。在一些實施例中，CDR 包含三個胺基酸取代。在一些實施例中，CDR 包含四個胺基酸取代。在一些實施例中，一或多個胺基酸取代係保守取代。

在一些實施例中，CDR 係重鏈 CDR1。在一些實施例中，CD 係重鏈可變區 CDR2。在一些實施例中，CDR 係重鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，CDR 係輕鏈可變區 CDR1。在一些實施例中，CDR 係輕鏈可變區 CDR2。在一些實施例中，CDR 係輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，一或多個取代係作為人源化過程之一部分進行。在一些實施例中，一或多個取代係作為生殖系人源化過程之一部分進行。在一些實施例中，一個或多個取代係作為親和力突變過程之一部分進行。在一些實施例中，一個或多個取代係作為最佳化過程之一部分進行。

【0115】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含重鏈可變區(VH)，其包含 VH CDR1、VH CDR2、及 VH CDR3，其中該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIX (SEQ ID NO:155)，其中 X 係任何胺基酸；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 XINTDADSTNYAXXXXG (SEQ ID NO:157)，其中 X 係任何胺基酸；且該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；且其中該抗體包含輕鏈可變區(VL)，其包含 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3，其中：該 VL CDR1 包含胺基酸序列 XASQNIGSNLA (SEQ ID NO:159)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLXS (SEQ ID NO:161)，其中 X 係任何胺基酸；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QXTVRGGAYGXA (SEQ ID NO:163)，其中 X 係任何胺基酸。在一些實施例中，該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIX$_1$ (SEQ ID NO:156)，其中 X$_1$ 係 C、A、或 H；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_2$INTDADSTNYAX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$G (SEQ ID NO:158)，其中 X$_2$ 係 C 或 A，其中 X$_3$ 係 S 或 D，其中 X$_4$ 係 W 或 S，其中 X$_5$ 係 A 或 V，且其中 X$_6$ 係 R 或 K；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 X$_7$ASQNIGSNLA (SEQ ID NO:160)，其中 X$_7$ 係 Q 或 R；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLX$_8$S (SEQ ID NO:162)，其中 X$_8$ 係 A 或 E；且該 VL CDR3

包含胺基酸序列 $QX_9TVRGGAYGX_{10}A$ (SEQ ID NO:164)，其中 X_9 係 C、Q、A、S、T、或 V，且其中 X_{10} 係 N 或 L。

【0116】 在本文所述之方法之一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈可變區，其包含具有本文所揭示之任一抗體 B 殖株之三個 VH CDR 且與 SEQ ID NO:33 中所示之序列具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%一致性的胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含具有本文所揭示之任一抗體 B 殖株之三個 VL CDR 且與 SEQ ID NO:41 中所示之序列具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%一致性的胺基酸序列。

【0117】 在本文所述之方法之一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:33 中所示之序列至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%的一致性；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:41 中所示之序列至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%的一致性。

【0118】 在本文所述之方法之一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含在 SEQ ID NO:33 中所示之序列中具有一或多個取代、缺失、或插入的重鏈可變區及在 SEQ ID NO:41 中所示之序列中具有一或多個取代、缺失、或插入的輕鏈可變區。

【0119】 在本文所述之方法之一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈可變區，其包含具有本文所揭示之任一抗體 B 殖株之三個 VH CDR 且與**圖 1B** 中所示之 VH 序列中任一者具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%一致性的胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含具有本文所揭示之任一抗體 B 殖株之三個 VL CDR 且與**圖 1D** 中所示之序列中任一者具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%一致性的胺基酸序列。

【0120】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:33 具有至少約 80%序列一致性的重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO:41 具有至少 80%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:33 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、或至少約 99%序列一致性的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:41 具有至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%、或至少約 99%序列一致性的輕鏈可變區。

【0121】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:33 具有至少約 80%序列一致性的重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO:41 具有至少約 80%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:33 具有至少約 80%序列一致性的重鏈可變區及與 SEQ ID NO:41 具有至少約 80%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:33 具有至少約 90%序列一致性的重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO:41 具有至少約 90%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:33 具有至少約 90%序列一致性的重鏈可變區及與 SEQ ID NO:41 具有至少約 90%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:33 具有至少約 95%序列一致性的重鏈可變區及/或與 SEQ ID NO:41 具有至少約 95%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:33 具有至少約 95%序列一致性的重鏈可變區及與 SEQ ID NO:41 具有至少約 95%序列一致性的輕鏈可變區。

【0122】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:33。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:41。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:33；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:41。

【0123】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列的重鏈可變區之 CDR1、CDR2、及 CDR3 及具有 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列的輕鏈可變區之 CDR1、CDR2、及 CDR3。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：(i)重鏈可變區，其包含具有 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列的重鏈可變區之 CDR1、CDR2、及 CDR3；及(ii)輕鏈可變區，其包含具有 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列的輕鏈可變區之 CDR1、CDR2、及 CDR3。

【0124】 本揭露之人源化 VH/VL 構築體包括但不限於**圖 1A-1D** 中所描繪之 SEQ ID NO。

抗 TfR1 抗體之恆定區

【0125】 在一些實施例中，本文所述之抗 TfR1 抗體之可變區與恆定區融合。恆定區具有重鏈恆定(CH)域(例如，CH1、鉸鏈、CH2、及/或 CH3 域或其任何組合)及輕鏈恆定(CL)域。在一些實施例中，CH 域來自 IgG1 分子或 IgG4 分子。在一些實施例中，CH 域來自 IgG2 分子、IgG3 分子、或 IgG 分子。本文所述之抗 TfR1 抗體之 VH 可與如以下**表 5** 中所示之以下重鏈恆定(CH)構築體中任一者融合。本文所述之抗 TfR1 抗體之 VL 可與如以下**表 5** 中所示之以下輕鏈恆定(CL)構築體中任一者融合。在一些實施例中，VH/CH1 (來自 IgG1 的 CH1)構築體進一步與以下**表 5** 中所示之鉸鏈區(例如，ES)融合。在一些實施例中，VH/CH1 (來自 IgG1 的 CH1)構築體進一步與包含胺基酸序列 E、EP、EPK、或 SEQ ID NO:58-74 中任一者之鉸鏈區融合。在一些實施例中，VH/CH1 (來自 IgG4 的 CHl)構築體進一步與以下**表 5** 中所示之鉸鏈區(例如，ES)融合。在一些實施例中，VH/CH1 (來自 IgG4 的 CH1)構築體進一步與包含胺基酸序列 E、ES、ESK、或 SEQ ID NO:75-90 中任一者之鉸鏈區融合。在一些實施例中，VH/VL-CH1/CL 構築體不含有鉸鏈。在一些實施例中，鉸鏈區係此項技術中已知的任一鉸鏈區。在一些實施例中，鉸鏈區係天然存在的，例如來自天然存在之 IgG1、IgG2、IgG3、

或 IgG4 分子。在其他實施例中，鉸鏈區含有相對於天然存在之鉸鏈的修飾。

【0126】　在一些實施例中，本揭露之抗 TfR1 抗體係至少一或多個恆定區已經修飾或缺失的抗體。在一些實施例中，抗體可包含對重鏈恆定域(CH1、CH2、或 CH3)及/或對輕鏈恆定區(CL)的一或多個修飾。在一些實施例中，經修飾之抗體之重鏈恆定區包含至少一個人類恆定區。在一些實施例中，經修飾之抗體之重鏈恆定區包含多於一個人類恆定區。在一些實施例中，VH 與此項技術中已知的任一 CH1 構築體融合，且 VL 與此項技術中已知的任一 CL 融合。在一些實施例中，構築體之輕鏈恆定(CL)區係天然存在之人類 κ 恆定區。在一些實施例中，對恆定區的修飾包含一或多個區域中一或多個胺基酸之添加、缺失、或取代。在一些實施例中，一或多個區域部分或整個地自經修飾之抗體之恆定區缺失。在一些實施例中，整個 CH2 及 CH3 域自抗體移除。在一些實施例中，經缺失之恆定區經短胺基酸間隔區(spacer)替代，該間隔區提供一些通常由不存在的恆定區賦予之分子靈活性。在一些實施例中，經修飾之抗體包含 CH1 域，其與抗體之鉸鏈區直接融合。在一些實施例中，經修飾之抗體包含 Fab，其與 Fc 之底部融合。

【0127】　在一些實施例中，本揭露之抗 TfR1 抗體包含連接子(例如，如以下**表 5** 中所示之連接子)。在一些實施例中，連接子位於本揭露之抗 TfR1 抗體之 Fc 區與 Fab 區之間。

表 5：恆定區及鉸鏈序列

域	序列
IgG1 或 IgG4 CH1	
IgG1 CH1 (無鉸鏈) (SEQ ID NO:45)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
IgG1 CH1 (鉸鏈加底線) (SEQ ID NO:46)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG**C**LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVN**HKPSNTKVDK**KVE**P**K**S**C**D**K**T**H**T**C**PP
IgG1 CH1 (無鉸鏈) (SEQ ID NO:47)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG**C**LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVN**HKPSNTKVDKR**V

IgG1 CH1 (鉸鏈加底線) (SEQ ID NO:48)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVN**HKPSNTKVDKR**VESKYGPPCP
IgG1 CH1 (無鉸鏈) (SEQ ID NO:49)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVN**HKPSNTKVDK**KV
IgG1 CH1 (鉸鏈加底線) (SEQ ID NO:50)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVN**HKPSNTKVDK**KVEPKSC
IgG4 CH1 (無鉸鏈) (SEQ ID NO:51)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVD**HKPSNTKVDK**RV
IgG4 CH1 (鉸鏈加底線) (SEQ ID NO:52)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVD**HKPSNTKVDK**RVES
Fc hIgG1.agly DelPG (SEQ ID NO:198)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
Fc hIgG1.agly DelG (SEQ ID NO:199)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
Fc hIgG1.agly (SEQ ID NO:200)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
鉸鏈 Fc hIgG1.agly (SEQ ID NO:201)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
鉸鏈 Fc hIgG1.agly(杵) (SEQ ID NO:202)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
Fc hIgG1.agly(杵) (SEQ ID NO:203)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS

	KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
鉸鏈 Fc hIgG1.agly(臼) (SEQ ID NO:195)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
鉸鏈區	
IgG1 鉸鏈 A (SEQ ID NO:53)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
IgG1 鉸鏈 B (SEQ ID NO:54)	EP**K**S**C**DKTHT**C**PP
IgG1 鉸鏈 C (SEQ ID NO:55)	EP**K**S**C**
IgG4 鉸鏈 D (SEQ ID NO:56)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGP
IgG4 鉸鏈 E (SEQ ID NO:57)	ESKYGPP**C**P
IgG4 鉸鏈 F	ES
IgG1 鉸鏈 G (SEQ ID NO:58)	EPKS
IgG1 鉸鏈 H (SEQ ID NO:59)	EPKSCD
IgG1 鉸鏈 I (SEQ ID NO:60)	EPKSCDK
IgG1 鉸鏈 J (SEQ ID NO:61)	EPKSCDKT
IgG1 鉸鏈 K (SEQ ID NO:62)	EPKSCDKTH
IgG1 鉸鏈 L (SEQ ID NO:63)	EPKSCDKTHT
IgG1 鉸鏈 M (SEQ ID NO:64)	EPKSCDKTHTC
IgG1 鉸鏈 N (SEQ ID NO:65)	EPKSCDKTHTCP
IgG1 鉸鏈 O (SEQ ID NO:66)	EPKSCDKTHTCPPC
IgG1 鉸鏈 P (SEQ ID NO:67)	EPKSCDKTHTCPPCP
IgG1 鉸鏈 Q (SEQ ID NO:68)	EPKSCDKTHTCPPCPA
IgG1 鉸鏈 R (SEQ ID NO:69)	EPKSCDKTHTCPPCPAP
IgG1 鉸鏈 S (SEQ ID NO:70)	EPKSCDKTHTCPPCPAPE
IgG1 鉸鏈 T (SEQ ID NO:71)	EPKSCDKTHTCPPCPAPEL
IgG1 鉸鏈 U (SEQ ID NO:72)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELL
IgG1 鉸鏈 V (SEQ ID NO:73)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
IgG1 鉸鏈 W (SEQ ID NO:74)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
IgG4 鉸鏈 X	ESK
IgG4 鉸鏈 Y (SEQ ID NO:75)	ESKY
IgG4 鉸鏈 Z (SEQ ID NO:76)	ESKYG
IgG4 鉸鏈 ZA (SEQ ID NO:77)	ESKYGP
IgG4 鉸鏈 ZB (SEQ ID NO:78)	ESKYGPP
IgG4 鉸鏈 ZC (SEQ ID NO:79)	ESKYGPPC
IgG4 鉸鏈 ZD (SEQ ID NO:80)	ESKYGPPCPP
IgG4 鉸鏈 ZE (SEQ ID NO:81)	ESKYGPPCPPC
IgG4 鉸鏈 ZF (SEQ ID NO:82)	ESKYGPPCPPCP
IgG4 鉸鏈 ZG (SEQ ID NO:83)	ESKYGPPCPPCPA
IgG4 鉸鏈 ZH (SEQ ID NO:84)	ESKYGPPCPPCPAP
IgG4 鉸鏈 ZI (SEQ ID NO:85)	ESKYGPPCPPCPAPE
IgG4 鉸鏈 ZJ (SEQ ID NO:86)	ESKYGPPCPPCPAPEF
IgG4 鉸鏈 ZK (SEQ ID NO:87)	ESKYGPPCPPCPAPEFL

IgG4 鉸鏈 ZL (SEQ ID NO:88)	ESKYGPPCPPCPAPEFLG
IgG4 鉸鏈 ZM (SEQ ID NO:89)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGG
IgG4 鉸鏈 ZN (SEQ ID NO:90)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGP
CL 域	
人類 κCL (SEQ ID NO:91)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
人類 κCL (Δ C214) (SEQ ID NO:92)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
連接子	
連接子 S	S
連接子 SG2	SGG
連接子 SG4 (SEQ ID NO:204)	SGGGG
連接子 SG4SG4 (SEQ ID NO:205)	SGGGGSGGGG
連接子 SG4SG4SG4 (SEQ ID NO:206)	SGGGGSGGGGSGGGG
連接子 G3SG5 (SEQ ID NO:207)	GGGSGGGGG
連接子 G4SG4SG4S (SEQ ID NO:208)	GGGGSGGGGSGGGGS
連接子 TG	TG

【0128】　可與本文所述之抗體可變區組合的其他示範性恆定區(例如，鉸鏈區)包括但不限於 Peters SJ 等人, J Biol Chem. 2012 Jul 13;287(29):24525-33；及 Heads JT 等人, Protein Sci. 2012 Sep;21(9):1315-22 (其以引用之方式整體併入本文)中所述之鉸鏈區。

【0129】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1796 (SEQ ID NO:192)；及第二多肽，其包含 TOC1775 (SEQ ID NO:94)。

【0130】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1797 (SEQ ID NO:193)；第二多肽，其包含 TOC1801 (SEQ ID NO:195)；及第三多肽，其包含 TOC1775 (SEQ ID NO:94)。

【0131】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1798 (SEQ ID NO:180)；及第二多肽，其包含 TOC1775 (SEQ ID NO:94)。

【0132】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1799

(SEQ ID NO:194)；第二多肽，其包含 TOC1801 (SEQ ID NO:195)；及第三多肽，其包含 TOC1775 (SEQ ID NO:94)。

【0133】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1785 (SEQ ID NO:174)；及第二多肽，其包含 TOC1715 (SEQ ID NO:196)。

【0134】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1786 (SEQ ID NO:175)；及第二多肽，其包含 TOC1715 (SEQ ID NO:196)。

【0135】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1787 (SEQ ID NO:176)；及第二多肽，其包含 TOC1715 (SEQ ID NO:196)。

【0136】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1710 (SEQ ID NO:177)；及第二多肽，其包含 TOC1715 (SEQ ID NO:196)。

【0137】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1711 (SEQ ID NO:178)；及第二多肽，其包含 TOC1715 (SEQ ID NO:196)。

【0138】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1712 (SEQ ID NO:179)；及第二多肽，其包含 TOC1715 (SEQ ID NO:196)。

【0139】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1713 (SEQ ID NO:180)；及第二多肽，其包含 TOC1715 (SEQ ID NO:196)。

【0140】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1714 (SEQ ID NO:181)；及第二多肽，其包含 TOC1715 (SEQ ID NO:196)。

【0141】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1788 (SEQ ID NO:182)；及第二多肽，其包含 TOC1721 (SEQ ID NO:197)。

【0142】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1789 (SEQ ID NO:183)；及第二多肽，其包含 TOC1721 (SEQ ID NO:197)。

【0143】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1790 (SEQ ID NO:184)；及第二多肽，其包含 TOC1721 (SEQ ID NO:197)。

【0144】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1791 (SEQ ID NO:185)；及第二多肽，其包含 TOC1721 (SEQ ID NO:197)。

【0145】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1792 (SEQ ID NO:186)；及第二多肽，其包含 TOC1721 (SEQ ID NO:197)。

【0146】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1793 (SEQ ID NO:187)；及第二多肽，其包含 TOC1721 (SEQ ID NO:197)。

【0147】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1794 (SEQ ID NO:188)；及第二多肽，其包含 TOC1721 (SEQ ID NO:197)。

【0148】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：第一多肽，其包含 TOC1795 (SEQ ID NO:189)；及第二多肽，其包含 TOC1721 (SEQ ID NO:197)。

【0149】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含多肽，其包含 TOC1728 (SEQ ID NO:190)。

【0150】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含多肽，其包含 TOC1729 (SEQ ID NO:191)。

【0151】 本文亦提供與本文所述之一或多種抗體競爭結合人類 TfR1 的抗體。在一些實施例中，本揭露之抗體結合與本文所述之抗 TfR1 抗體之一相同的表位。在一些實施例中，抗體結合與本文所述之抗 TfR1 抗體之一所結合之表位重疊的表位。在一些實施例中，使用如本文所述之表位分箱方法鑑別與本文所述之一或多種抗體競爭結合 TfR1 的抗體。

【0152】 在一些實施例中，抗體與本文所述之抗 TfR1 抗體競爭結合 TfR1。在一些實施例中，抗體與本文所述之抗 TfR1 抗體競爭結合人類 TfR1。在一些實施例中，抗體與參考抗體競爭結合 TfR1 (例如，人類 TfR1)，其中參考抗體包含：(a)重鏈可變區，其包含有包含 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)之重鏈可變區 CDR1、包含 CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)之重鏈可變區

CDR2、及包含 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)之重鏈可變區 CDR3；及(b)包含 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)之輕鏈可變區 CDR1、包含 RASSLES (SEQ ID NO:108)之輕鏈可變區 CDR2、及包含 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)之輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗體與參考抗體競爭結合 TfR1 (例如，人類 TfR1)，其中參考抗體包含：重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:16；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:35。

【0153】 在一些實施例中，抗體與參考抗體競爭結合 TfR1 (例如，人類 TfR1)，其中參考抗體包含：(a)重鏈可變區，其包含有包含 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)之重鏈可變區 CDR1、包含 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)之重鏈可變區 CDR2、及包含 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)之重鏈可變區 CDR3；及(b)輕鏈可變區，其包含有包含 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)之輕鏈可變區 CDR1、包含 DASKLES (SEQ ID NO:122)之輕鏈可變區 CDR2、及包含 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)之輕鏈可變區 CDR3。在一些實施例中，抗體與參考抗體競爭結合 TfR1 (例如，人類 TfR1)，其中參考抗體包含：重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:33；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:41。

【0154】 在一些實施例中，本文所述之抗 TfR1 抗體包含至少一或多個恆定區已經修飾或缺失的抗體。在一些實施例中，抗體可包含對一或多個重鏈恆定區(CH1、鉸鏈、CH2、或 CH3)及/或對輕鏈恆定區(CL)的一或多個修飾。在一些實施例中，經修飾之抗體之重鏈恆定區包含至少一個人類恆定區。在一些實施例中，經修飾之抗體之重鏈恆定區包含多於一個人類恆定區。在一些實施例中，對恆定區的修飾包含一或多個區域中一或多個胺基酸之添加、缺失、或取代。在一些實施例中，一或多個區域部分或整個地自經修飾之抗體之恆定區或鉸鏈區缺失。在一些實施例中，整個 CH2 域自抗體移除。在一些實施例中，經缺失之恆定區經短胺基酸間隔區替代，該間隔區提供一些通常由不存在的恆定區賦

予之分子靈活性。在一些實施例中，經修飾之抗體包含 CH3 域，其與抗體之鉸鏈區直接融合。在一些實施例中，經修飾之抗體包含插入在鉸鏈區與經修飾之 CH2 及/或 CH3 域之間的肽間隔區。

【0155】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:93 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:94 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:93 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的重鏈及與 SEQ ID NO:94 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:93 具有至少 90%序列一致性的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:94 具有至少 90%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:93 具有至少 90%序列一致性的重鏈及與 SEQ ID NO:94 具有至少 90%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含重鏈，其包含 SEQ ID NO:93 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含輕鏈，其包含 SEQ ID NO:94 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO:93 中所示之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO:94 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:93 之重鏈及/或 SEQ ID NO:94 之輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:93 之重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係包含 SEQ ID NO:94 之輕鏈的抗體。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:93 之重鏈及 SEQ ID NO:94 之輕鏈。

【0156】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:93 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:94 之一個、兩個、或三

個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:93 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的重鏈及具有對 SEQ ID NO:94 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的輕鏈。

【0157】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:95 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:96 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:95 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的重鏈及與 SEQ ID NO:96 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:95 具有至少 90%序列一致性的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:96 具有至少 90%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:95 具有至少 90%序列一致性的重鏈及與 SEQ ID NO:96 具有至少 90%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含重鏈，其包含 SEQ ID NO:95 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含輕鏈，其包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO:95 中所示之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:95 之重鏈及/或 SEQ ID NO:96 之輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:95 之重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係包含 SEQ ID NO:96 之輕鏈的抗體。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:95 之重鏈及 SEQ ID NO:96 之輕鏈。

【0158】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:95 之一個、

兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:96 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:95 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的重鏈及具有對 SEQ ID NO:96 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的輕鏈。

【0159】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:97 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:96 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:97 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的重鏈及與 SEQ ID NO:96 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:97 具有至少 90%序列一致性的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:96 具有至少 90%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:97 具有至少 90%序列一致性的重鏈及與 SEQ ID NO:96 具有至少 90%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含重鏈，其包含 SEQ ID NO:97 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含輕鏈，其包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO:97 中所示之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:97 之重鏈及/或 SEQ ID NO:96 之輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:97 之重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係包含 SEQ ID NO:96 之輕鏈的抗體。在一些實施例中，

抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:97 之重鏈及 SEQ ID NO:96 之輕鏈。

【0160】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:97 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:96 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:97 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的重鏈及具有對 SEQ ID NO:96 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的輕鏈。

【0161】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:98 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:96 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:98 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的重鏈及與 SEQ ID NO:96 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:98 具有至少 90%序列一致性的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:96 具有至少 90%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:98 具有至少 90%序列一致性的重鏈及與 SEQ ID NO:96 具有至少 90%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含重鏈，其包含 SEQ ID NO:98 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含輕鏈，其包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO:98 中所示之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:98 之重鏈及/或 SEQ ID NO:96

之輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:98 之重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係包含 SEQ ID NO:96 之輕鏈的抗體。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:98 之重鏈及 SEQ ID NO:96 之輕鏈。

【0162】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:98 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:96 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含具有對 SEQ ID NO:98 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的重鏈及具有對 SEQ ID NO:96 之一個、兩個、或三個、或更多個修飾(例如，取代、缺失、或插入)之胺基酸序列的輕鏈。

【0163】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:99 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:100 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:99 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的重鏈及與 SEQ ID NO:100 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:99 具有至少 90%序列一致性的重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:100 具有至少 90%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含與 SEQ ID NO:99 具有至少 90%序列一致性的重鏈及與 SEQ ID NO:100 具有至少 90%序列一致性的輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含重鏈，其包含 SEQ ID NO:99 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含輕鏈，其包含 SEQ ID NO:100 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ

ID NO:99 中所示之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO:100 中所示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:99 之重鏈及/或 SEQ ID NO:100 之輕鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:99 之重鏈。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體係包含 SEQ ID NO:100 之輕鏈的抗體。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體包含 SEQ ID NO:99 之重鏈及 SEQ ID NO:100 之輕鏈。

【0164】　本揭露進一步包括與本文所述之重組抗體、單株抗體、嵌合抗體、人源化抗體、及人類抗體、或其抗體片段實質上同源的其他變異體及等效物。在一些實施例中，期望提高抗體之結合親和力。在一些實施例中，期望調節抗體之生物學特性，其包括但不限於特異性、熱穩定性、表現水準、效應功能、醣基化、免疫原性、及/或溶解性。熟習此項技術者應理解，胺基酸變化可改變抗體之轉譯後過程，諸如改變醣基化位點之數目或位置或者改變膜錨定特徵。

【0165】　抗體之效應功能可藉由胺基酸突變及/或域取代(例如，包括但不限於 Dumet 等人, MABS 2019; 11(8):1341-50 中所述之彼等)來調節。額外特徵，諸如藥物動力學(例如，Dall'acqua 等人, J of Immunology 2002;169 (9) 5171-80)、醣基化、免疫原性、溶解性、及穩定性，可藉由以突變或取代對 Fc 進行修飾來工程改造。此外，新穎的抗原特異性可經工程改造至恆定域中以得到新的互補位(paratope)(例如，Wozniak-Knopp 等人, PEDS 2010;23(4):289-97)。Fab 之親和力或親合力可藉由改變抗體之域之間的鍵聯來調節，諸如自抗體之頂部部分移除 Fab 並藉由零至 40 個胺基酸之任一長度且融和至 Fab 之 VH 或 VL 域之 N 末端中之連接子將 Fab 連接至 Fc C 末端，產生「顛倒的」抗體，其結合抗原之親和力或親合力可能經調節且效應功能經調節(例如，Weber 等人, Cell Reports 2018;22:149-62)。

【0166】　變異可係編碼抗體或多肽之一或多個核苷酸之取代、缺失、或插入，其導致胺基酸序列與天然抗體或多肽序列相比有所變化。在一些實施例中，胺

基酸取代係一個胺基酸經另一個具有類似結構及/或化學特性之胺基酸替代(諸如白胺酸經絲胺酸替代)的結果，例如保守胺基酸替代。插入或缺失可視情況在約 1 至 5 個胺基酸之範圍內。在一些實施例中，取代、缺失、或插入包括相對於親體分子少於 25 個胺基酸取代、少於 20 個胺基酸取代、少於 15 個胺基酸取代、少於 10 個胺基酸取代、少於 5 個胺基酸取代、少於 4 個胺基酸取代、少於 3 個胺基酸取代、或少於 2 個胺基酸取代。在一些實施例中，胺基酸序列中生物學上有用及/或相關的變異可藉由在序列中系統地進行插入、缺失、或取代並測試所得變異體蛋白與親體蛋白相比的活性來確定。

【0167】 在一些實施例中，變異體可包括在抗體或多肽之胺基末端及/或羧基末端添加胺基酸殘基。額外胺基酸殘基之長度可在一個殘基至一百或更多個殘基之範圍內。在一些實施例中，變異體包含 N 末端甲硫胺醯基殘基。在一些實施例中，變異體包含額外多肽/蛋白質(例如，Fc 區)以產生融合蛋白。在一些實施例中，變異體經設計成可偵測的並且可包含可偵測之標記及/或蛋白質(例如，螢光標籤或酶)。

【0168】 在一些實施例中，不參與維持抗體之適當構形的半胱胺酸殘基經取代或缺失以調節抗體之特徵，例如，提高氧化穩定性及/或防止異常的雙硫鍵交聯。相反地，在一些實施例中，添加一或多個半胱胺酸殘基以產生雙硫鍵以提高穩定性。

【0169】 在一些實施例中，本揭露之抗體包含不能在相同的重鏈之間形成雙硫鍵的變異體鉸鏈區(例如，減少同二聚體形成)。在一些實施例中，抗體包含具有導致靜電交互作用改變的胺基酸變化的重鏈。在一些實施例中，抗體包含具有導致疏水/親水交互作用改變的胺基酸變化的重鏈。

【0170】 在一些實施例中，本揭露之抗體經「去免疫」。抗體之去免疫通常由引入特定胺基酸突變(例如，取代、缺失、添加)組成，該等突變導致預測 T 細

胞表位之移除，而不顯著降低抗體之結合親和力或其他所要特徵。

【0171】　本文所述之變異體抗體或多肽可以使用此項技術中已知的方法生成，包括但不限於定點誘變、丙胺酸掃描誘變、及 PCR 誘變。

【0172】　在一些實施例中，本文所述之抗 TfR1 抗體經化學修飾。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體藉由醣基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護/阻隔基的衍生化、蛋白水解切割、及/或與細胞配體或其他蛋白質的鍵聯經化學修飾。許多化學修飾中任一者可藉由已知技術進行。

【0173】　一般來說，抗原-抗體交互作用係非共價且可逆的，藉由氫鍵、疏水交互作用、靜電、及凡得瓦力之組合形成。當描述抗原-抗體複合物之強度時，經常使用術語親和力及/或親合力。抗體與其抗原的結合係可逆過程，且結合之親和力通常報導為平衡解離常數(K_D)。K_D 係抗體解離速率(koff)(抗體與抗原解離的速度)與抗體締合速率(kon)(抗體與抗原結合的速度)之比。在一些實施例中，K_D 值係藉由量測特定抗體/抗原交互作用之 kon 及 koff 比率，然後使用這些值之比率計算 K_D 值來確定。在一些實施例中，K_D 值用於評估單獨抗體/抗原交互作用的強度並將其排序。抗體之 K_D 越低，抗體對其靶標的親和力越高。在一些實施例中，在 Biacore 系統中使用 SPR 技術量測親和力。親和力給出了抗體-抗原複合物之總體強度之量度。它取決於三個主要參數：(i)抗體對靶標的親和力；(ii)抗體及抗原之價；及(iii)交互作用的部分之結構排列。

抗 TfR1 抗體之結合特徵

【0174】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體在約 100 nM 至約 0.1 nM 之 K_D 範圍(單價親和力)內結合 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 1 μM 或更小、約 100 nM 或更小、約 40 nM 或更小、約 20 nM 或更小、約 10 nM 或更小、約 1 nM 或更小、約 0.1 nM 或更小、50 pM 或更小、10 pM 或更小、或 1 pM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 20 nM 或更小之

K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 10 nM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 1 nM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 0.5 nM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 0.1 nM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 50 pM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中抗 TfR1 抗體以約 25 pM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 10 pM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 1 pM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗體與 TfR1 之解離常數係使用固定在 Biacore 晶片(結合劑流過晶片)上的 TfR1 蛋白或其片段確定之解離常數。在一些實施例中，結合劑(例如，抗體)對於 TfR1 之解離常數係使用在 Biacore 晶片(可溶性 TfR1 流過晶片)上捕獲之結合劑確定之解離常數。

【0175】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 5 nM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 3 nM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 2 nM 或更小之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 0.01 nM 至約 2.5 nM 之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 0.1 nM 至約 5 nM 之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 1 nM 至約 5 nM 之 K_D (單價親和力)結合 Tfr1。

【0176】 在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 1 μM 至約 1 nM 之半數最大有效濃度(EC_{50})範圍(單價親和力)結合 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 1 μM 或更小、約 100 nM 或更小、約 40 nM 或更小、約 20 nM 或更小、約 10 nM 或更小、約 1 nM 或更小、或約 0.1 nM 或更小之 EC_{50} (單價親和力)結合 Tfr1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 1 μM 或更小、約 100 nM 或更小、約 40 nM

或更小、約 20 nM 或更小、約 10 nM 或更小、約 1 nM 或更小、或約 0.1 nM 或更小之 EC_{50} (單價親和力)結合 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以約 40 nM 或更小、約 20 nM 或更小、約 10 nM 或更小、約 1 nM 或更小、或約 0.1 nM 或更小之 EC_{50} (單價親和力)結合石蟹獼猴 TfR1 及/或人類 TfR1。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體以 0.1 nM 至 3 nM、0.1 nM 至 2 nM、0.1 nM 至 1 nM、0.5 nM 至 3 nM、0.5 nM 至 2 nM、或 0.5 nM 至 1 nM 之 EC_{50} (單價親和力)結合 TfR1。

【0177】 在一些實施例中，EC_{50} 值藉由使用螢光活化細胞分選(FACS)將抗 TfR1 抗體結合表現 TfR1 之細胞來確定。在一些實施例中，EC_{50} 值藉由在塗佈有 huTfR1 胞外域之盤上之檢定來確定，檢定包括但不限於酶聯免疫吸附檢定(ELISA)及 Meso Scale Discovery (MSD)。

製備抗 TfR1 抗體之方法

【0178】 本文所述之抗 TfR1 抗體可藉由此項技術中已知的任一合適方法產生。此類方法之範圍係自直接蛋白質合成方法至構築編碼多肽序列之 DNA 序列並在合適宿主中表現那些序列。在一些實施例中，DNA 序列係使用重組技術藉由分離或合成編碼感興趣之野生型蛋白質之 DNA 序列來構築。視情況，序列可藉由定點誘變來誘變以提供其功能變異體。在一些實施例中，編碼感興趣之多肽之 DNA 序列係藉由化學合成使用寡核苷酸合成儀構築。寡核苷酸可基於所要多肽之胺基酸序列並選擇那些在產生感興趣之重組多肽之宿主細胞中佔優勢的密碼子來設計。可應用標準方法以合成編碼感興趣之經分離之多肽之多核苷酸序列。例如，可使用完整胺基酸序列構築反向轉譯之基因。此外，可合成含有編碼具體經分離之多肽之核苷酸序列之 DNA 寡聚物。例如，可合成編碼所要多肽之部分的若干小寡核苷酸，然後連接。單獨寡核苷酸通常含有 5'或 3'突出，以供互補組裝。

【0179】 一旦已組裝(藉由合成、定點誘變、或另一方法)，可將編碼感興趣之

具體多肽之多核苷酸序列插入至表現載體中並可操作地連接至適於在所要宿主中表現蛋白質的表現控制序列。適當的組裝可藉由核苷酸定序、限制酶定位、及/或在合適宿主中之生物活性多肽之表現來確認。如此項技術中所熟知，為了在宿主中獲得經轉染之基因之高表現水準，必須將基因可操作地連接至在所選表現宿主中起作用的轉錄及轉譯表現控制序列。

【0180】　在一些實施例中，使用重組表現載體擴增並表現編碼針對人類 TfR1 之抗體之 DNA。例如，重組表現載體可係可複製 DNA 構築體，其包括編碼抗 TfR1 抗體之多肽鏈之合成或 cDNA 衍生 DNA 片段，該等片段可操作地連接至來源於哺乳動物、微生物、病毒、或昆蟲基因的合適的轉錄及/或轉譯調控元件。轉錄單元通常包含以下之組裝體(assembly)：(1)在基因表現中具有調控作用的遺傳元件，例如轉錄啟動子或增強子；(2)轉錄成 mRNA 並轉譯成蛋白質的結構或編碼序列；及(3)適當的轉錄及轉譯起始及終止序列。調控元件可包括控制轉錄的操縱子序列。亦可包括通常藉由複製起點賦予的在宿主中復製的能力以及促進轉形體之識別的選擇基因。當 DNA 區域在功能上彼此有關時，它們經「可操作地連接」。例如，若訊息肽之 DNA (分泌性前導)表現為參與多肽之分泌的前驅物，則將其可操作地連接至多肽之 DNA；若啟動子控制序列之轉錄，則將其可操作地連接至編碼序列；或若核糖體結合位點經定位以便允許轉譯，則將其可操作地連接至編碼序列。在一些實施例中，意欲用於酵母表現系統的結構元件包括前導序列，其能夠宿主細胞實現經轉譯之蛋白質之細胞外分泌。在一些實施例中，在表現重組蛋白而不表現前導或運輸序列之情況下，多肽可包括 N 末端甲硫胺酸殘基。可隨後視情況將此殘基自經表現之重組蛋白切割以提供最終產物。

【0181】　表現控制序列及表現載體之選擇通常取決於宿主之選擇。可採用多種表現宿主/載體組合。可用於真核宿主的表現載體包括例如來自 SV40、牛乳突

狀瘤病毒、腺病毒、及巨細胞病毒之包含表現控制序列之載體。可用於細菌宿主的表現載體包括已知的細菌質體，諸如來自大腸桿菌之質體，包括 pCR1、pBR322、pMB9、及其衍生物，以及更大宿主範圍的質體，諸如 M13 及其他絲狀單股 DNA 噬菌體。

【0182】 在一些實施例中，本揭露之抗 TfR1 抗體自一或多個載體表現。在一些實施例中，重鏈多肽由一個載體表現，且輕鏈多肽由第二多肽表現。在一些實施例中，重鏈多肽及輕鏈多肽由一個載體表現。因此，本揭露提供表現本文所述之抗 TfR1 抗體之載體。在一個實施例中，載體編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈多肽。在一個實施例中，載體編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之輕鏈多肽。在一個實施例中，載體編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈多肽及輕鏈多肽。

【0183】 合適於表現抗 TfR1 抗體、或 TfR1 蛋白、或其片段以用作抗原或免疫原的宿主細胞包括在適當啟動子控制下的原核生物、酵母細胞、昆蟲細胞、或高等真核細胞。原核生物包括革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物，例如大腸桿菌或桿菌。高等真核細胞包括如本文所述之哺乳動物來源之已建立之細胞株。亦可採用無細胞轉譯系統。與細菌、真菌、酵母、及哺乳動物細胞宿主一起使用之適當的選殖及表現載體以及蛋白質產生(包括抗體產生)之方法係此項技術中熟知的。

【0184】 可使用各種哺乳動物培養系統表現重組多肽。在哺乳動物細胞中表現重組蛋白可係合乎需要的，因為這些蛋白通常經正確折疊、適當修飾且具有生物學功能。合適的哺乳動物宿主細胞株之實例包括但不限於 COS-7 (猴腎來源)、L-929 (鼠纖維母細胞來源)、C127 (鼠乳房瘤來源)、3T3 (鼠纖維母細胞來源)、CHO (中國倉鼠卵巢來源)、HeLa (人類子宮頸癌來源)、BHK (倉鼠腎纖維母細胞來源)、HEK-293 (人類胚腎來源)細胞株及其變異體。哺乳動物表現載體可包含非轉錄元件諸如復製起點、連接至欲表現之基因的合適啟動子及增強

子、及其他 5'或 3'側翼非轉錄序列、及 5'或 3'非轉錄序列諸如必要的核糖體結合位點、多腺苷酸化位點、剪接供體及接受體位點、及轉錄終止序列。

【0185】 昆蟲細胞培養系統(例如，桿狀病毒)中重組蛋白之表現亦提供可靠的用於產生經正確折疊且具有生物學功能的蛋白質。在昆蟲細胞中產生異源蛋白質的桿狀病毒系統係熟習此項技術者熟知。

【0186】 因此，本揭露提供包含本文所述之抗 TfR1 抗體之細胞。本揭露亦提供包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之一或多種多核苷酸或編碼本文所述之 TfR1 抗體之一或多個載體之細胞。在一個實施例中，細胞包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體的多核苷酸。在一個實施例中，細胞包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈的第一多核苷酸及編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之輕鏈的第二多核苷酸。在一個實施例中，細胞包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈及輕鏈的多核苷酸。在一個實施例中，細胞包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體的載體。在一個實施例中，細胞包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈的第一載體及編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之輕鏈的第二載體。在一個實施例中，細胞包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈及輕鏈的載體。在一些實施例中，細胞產生本文所述之抗 TfR1 抗體。在一些實施例中，細胞產生抗體。在一些實施例中，細胞產生結合人類 TfR1 的抗體。在一些實施例中，細胞產生結合石蟹獼猴 TfR1 的抗體。在一些實施例中，細胞產生結合人類 TfR1 及石蟹獼猴 TfR1 的抗體。在一些實施例中，細胞產生稱為抗體 A 的抗體。在一些實施例中，細胞產生抗體 A 之人源化型式。在一些實施例中，細胞產生稱為抗體 B 的抗體。在一些實施例中，細胞產生抗體 B 之人源化型式。在一些實施例中，細胞係原核細胞(例如，大腸桿菌)。在一些實施例中，細胞係真核細胞。在一些實施例中，細胞係哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞係融合瘤細胞。

【0187】 由宿主細胞產生之蛋白質可根據任一合適的方法純化。標準方法包

括層析術(例如，離子交換層析術、親和力層析術、及大小級管柱層析術(sizing column chromatography))、離心、微分溶解度(differential solubility)、或藉由針對蛋白質純化的任一其他標準技術。可將親和力標籤，諸如六-組胺酸(SEQ ID NO:209)、麥芽糖結合域、流感病毒外殼序列、及麩胱甘肽-S-轉移酶，連接至蛋白質以實現藉由在適當親和力管柱上通過的簡單純化。用於純化免疫球蛋白的親和力層析術包括但不限於蛋白 A、蛋白 G、及蛋白 L 層析術。經分離之蛋白質可使用熟習此項技術者已知之技術進行物理表徵，技術包括但不限於蛋白水解、粒徑篩析層析術(SEC)、質譜法(MS)、核磁共振(NMR)、等電聚焦(IEF)、高效液相層析術(HPLC)、及 X 射線結晶學。經分離之蛋白質之純度可使用熟習此項技術者已知之技術確定，技術包括但不限於 SDS-PAGE、SEC、毛細管凝膠電泳、IEF、及毛細管等電聚焦(cIEF)。

【0188】　在一些實施例中，來自將重組蛋白分泌至培養基中的表現系統的上清液首先使用可商購獲得之蛋白質濃縮過濾器(例如，Amicon®或 Millipore Pellicon®超濾單元)進行濃縮。在濃縮步驟之後，可將濃縮物施加至合適的純化基質。在一些實施例中，採用陰離子交換樹脂，例如，具有二乙胺基乙基(DEAE)側基之基質或受質。基質可係丙烯醯胺、瓊脂糖、葡聚醣、纖維素、或蛋白質純化中通常採用之其他類型。在一些實施例中，採用陽離子交換步驟。合適的陽離子交換劑包括包含磺丙基或羧甲基的各種不溶性基質。在一些實施例中，採用羥基磷灰石介質，包括但不限於陶瓷羥基磷灰石(CHT)。在一些實施例中，採用一或多個採用疏水 RP-HPLC 介質(例如，具有甲基或其他脂族側基之矽膠)的逆相 HPLC 步驟以進一步純化重組蛋白。在一些實施例中，使用疏水交互作用層析術(HIC)以基於疏水性分離重組蛋白。HIC 係可用於純化蛋白質同時維持生物活性的分離技術，因為其使用在低於一些其他技術的變性條件下操作的條件及基質。可採用以各種組合之形式的一些或全部前述純化步驟以提供均質的

重組蛋白。

【0189】 在一些實施例中，本揭露之抗體係 Fa，其可藉由以下來生成：首先製備完全單株 Ab，接著藉由化學或酶切割(例如，胃蛋白酶、木瓜酶、或無花果蛋白酶消化)來消化單株抗體以得到 $F(ab')_2$ 片段，接著還原那些片段以得到 Fab 片段。此類技術係此項技術中已知的。參見例如，Victor C-G 等人, Biosensors and Bioelectronics, 2016 (85):32-45。

【0190】 替代地，本揭露之抗體係藉由以下製備：重組合成 $F(ab')_2$ 抗體片段，接著化學還原這些片段，以得到 Fab 單元。

多核苷酸

【0191】 在一些實施例中，本揭露涵蓋多核苷酸，其包含編碼本文所述之多肽(例如，抗 TfR1 抗體)的多核苷酸。術語「編碼多肽的多核苷酸」涵蓋僅包括多肽之編碼序列的多核苷酸以及包括額外編碼及/或非編碼序列的多核苷酸。本揭露之多核苷酸可係 RNA 形式或 DNA 形式。DNA 包括 cDNA、基因體 DNA、及合成 DNA；且可係雙股或單股的，且若係單股，則可係編碼股或非編碼(反義)股。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈的多核苷酸(例如，核苷酸序列)。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之輕鏈的多核苷酸(例如，核苷酸序列)。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈的多核苷酸(例如，核苷酸序列)及編碼抗 TfR1 抗體之輕鏈的多核苷酸(例如，核苷酸序列)。

【0192】 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸(例如，核苷酸序列)，該多肽包含選自由 SEQ ID NO:4-164 中任一者組成之群的胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼包含以下中任一者之胺基酸序列之多肽的多核苷酸(例如，核苷酸序列)：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID

NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、及 SEQ ID NO:100。

【0193】 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼多肽之多核苷酸(例如，核苷酸序列)，該多肽包含多於一個選自由 SEQ ID NO:4-164 中任一者組成之群的胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:93 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:95 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:96 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:97 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:96 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:98 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:96 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:99 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:100 之胺基酸序列之多肽。

【0194】 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:12 之胺

基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之多肽。

【0195】 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列之多肽。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼以下的多核苷酸：(i)包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之多肽；及(ii)包含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列之多肽。

【0196】 本揭露亦提供本文所述之多核苷酸之變異體，其中變異體編碼例如

多肽之片段、類似物、及/或衍生物。在一些實施例中，本揭露提供一種多核苷酸，其包含具有與編碼本文所述之多肽之多核苷酸具有至少約 80%一致性、至少約 85%一致性、至少約 90%一致性、至少約 95%一致性且在一些實施例中至少約 96%、97%、98%、或 99%一致性的核苷酸序列之多核苷酸。

【0197】 在一些實施例中，多核苷酸包含具有與編碼選自由 SEQ ID NO:4-164 組成之群的胺基酸序列之多核苷酸具有至少約 80%一致性、至少約 85%一致性、至少約 90%一致性、至少約 95%一致性且在一些實施例中至少約 96%、97%、98%、或 99%一致性的核苷酸序列之多核苷酸。亦提供了一種多核苷酸，其包含與編碼選自由 SEQ ID NO:4-164 組成之群的胺基酸序列的多核苷酸雜交的多核苷酸。在一些實施例中，雜交係在如熟習此項技術者已知的高嚴格性之條件下。

【0198】 如本文所用，片語「具有與參考核苷酸序列具有至少例如 95%一致性的核苷酸序列之多核苷酸」旨在意謂多核苷酸之核苷酸序列與參考序列相同，除了多核苷酸序列可包括每參考核苷酸序列之各 100 個核苷酸至多五個點突變。換言之，為了獲得具有與參考核苷酸序列具有至少 95%一致性的核苷酸序列之多核苷酸，參考序列中至多 5%的核苷酸可經缺失或經另一核苷酸取代，或者可將許多核苷酸，參考序列中總核苷酸之至多 5%，插入至參考序列中。參考序列之這些突變可發生於參考核苷酸序列之 5'或 3'末端位置或那些末端位置之間的任何位置，單獨地散佈於參考序列中之核苷酸中或以一或多個連續基團之形式散佈於參考序列內。

【0199】 多核苷酸變異體可含有編碼區、非編碼區、或兩者中之改變。在一些實施例中，多核苷酸變異體含有產生沉默取代、添加、或缺失的改變，但不改變經編碼之多肽之特性或活性。在一些實施例中，多核苷酸變異體包含不導致多肽之胺基酸序列之變化(由於遺傳密碼之簡併性)的緘默取代。在一些實施例中，多核苷酸變異體包含一個或多個經突變之密碼子，其包含一個或多個(例如

1 個、2 個、或 3 個)對密碼子的取代，該等取代改變該密碼子所編碼之胺基酸。用於將一或多個取代引入至密碼子中的方法係此項技術中已知的，諸如像 PCR 誘變及定點誘變。可出於多種原因產生多核苷酸變異體，例如，最佳化具體宿主之密碼子表現(例如，將人類 mRNA 中之密碼子改變為諸如大腸桿菌之細菌宿主偏好的密碼子)。在一些實施例中，多核苷酸變異體在序列之非編碼或編碼區包含至少一個緘默突變。

【0200】　在一些實施例中，產生多核苷酸變異體以調節或改變經編碼之多肽之表現(或表現水準)。在一些實施例中，產生多核苷酸變異體以增加經編碼之多肽之表現。在一些實施例中，產生多核苷酸變異體以減少經編碼之多肽之表現。在一些實施例中，與親體多核苷酸序列相比，多核苷酸變異體之經編碼之多肽之表現增加。在一些實施例中，與親體多核苷酸序列相比，多核苷酸變異體之經編碼之多肽之表現減少。

【0201】　在一些實施例中，多核苷酸包含多肽(例如，抗體)之編碼序列，其在相同融合框中與幫助多肽自宿主細胞之表現及分泌的多核苷酸(例如，充當控制多肽之運輸的分泌性序列的前導序列)融合。多肽可具有前導序列，其由宿主細胞切割以形成多肽之「成熟」形式。

【0202】　在一些實施例中，多核苷酸包含多肽(例如，抗體)之編碼序列，其在相同閱讀框中與標誌物或標籤序列融合。例如，在一些實施例中，標誌物序列係六-組胺酸(SEQ ID NO:209)標籤(HIS-標籤)，其允許有效純化與標誌物融合之多肽。在一些實施例中，當使用哺乳動物宿主(例如，COS-7 細胞)時，標誌物序列係血球凝集素標籤(HA)，其來源於流感病毒血球凝集素蛋白。在一些實施例中，標誌物序列係 FLAG™標籤。在一些實施例中，標誌物與其他標誌物或標籤綴合使用。

【0203】　在一些實施例中，多核苷酸經分離。在一些實施例中，多核苷酸係

實質上純的。

載體及細胞

【0204】 亦提供包含本文所述之多核苷酸之各者及每一者之載體及細胞。在一些實施例中，表現載體包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體的多核苷酸分子。在一些實施例中，表現載體包含編碼多肽的多核苷酸分子，該多肽係本文所述之抗 TfR1 抗體之一部分。在一些實施例中，表現載體包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈多肽的多核苷酸分子。在一些實施例中，表現載體包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之輕鏈多肽的多核苷酸分子。在一些實施例中，表現載體包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈多肽及輕鏈多肽的多核苷酸分子。在一些實施例中，宿主細胞包含表現載體，其包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體的多核苷酸分子。在一些實施例中，宿主細胞包含表現載體，其包含編碼多肽的多核苷酸分子，該多肽係本文所述之抗 TfR1 抗體之一部分。在一些實施例中，宿主細胞包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體的多核苷酸分子。在一些實施例中，宿主細胞包含表現載體，其包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈多肽的多核苷酸分子。在一些實施例中，宿主細胞包含表現載體，其包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之輕鏈多肽的多核苷酸分子。在一些實施例中，宿主細胞包含表現載體，其包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈多肽的第一多核苷酸及編碼輕鏈多肽的第二多核苷酸。在一些實施例中，宿主細胞包含：(i)第一表現載體，其包含編碼本文所述之抗 TfR1 抗體之重鏈多肽的多核苷酸分子，及(ii)第二表現載體，其包含編碼抗 TfR1 抗體之輕鏈多肽的多核苷酸分子。

抗 TfR1 抗體之物理/化學特性之分析

【0205】 本揭露之抗 TfR1 抗體可藉由此項技術中已知之各種方法來分析其物理/化學特性及/或生物活性。在一些實施例中，測試抗 TfR1 抗體結合 TfR1 (例如，人類 TfR1 及/或石蟹獼猴 TfR1)的能力。結合檢定包括但不限於 SPR (例如，

Biacore)、ELISA、及 FACS。在一些實施例中，測試抗 TfR1 抗體抑制、減少、或阻斷運鐵蛋白與其 TfR1 受體結合的能力。在一些實施例中，測試抗 TfR1 抗體抑制、減少、或阻斷 TfR1 活性的能力。在一些實施例中，測試抗 TfR1 抗體與 TFR1 內化並誘導 TfR1 之內化增加的能力。此外，可評估抗體之溶解性、穩定性、熱穩定性、黏度、表現水準、表現質量、及/或純化效率。

【0206】 在一些實施例中，基於各單獨抗體識別的表位，將針對 TfR1 生成之單株抗體分組，這一過程被稱為「表位分箱」。通常，抗體以成對組合的方式進行測試，且彼此競爭的抗體經分組至各箱中。例如，在預混合分箱檢定中，將第一抗體固定在表面上，且第二抗體及抗原之預混合溶液流過經固定之第一抗體。並行地，將靶蛋白固定在表面上，且兩種抗體流過經固定之抗原並競爭結合靶標。自此技術，可鑑別出相互阻斷的抗體。創建各抗體相對於其他抗體的競爭性阻斷曲線。結果確定了各抗體放置在哪個箱中。表位分箱之高通量方法係此項技術中已知的且實現了大量抗體之篩選及表徵。結合類似表位的抗體常常具有類似功能。相反地，結合不同表位的抗體可具有不同功能活性。

【0207】 在一些實施例中，表位箱包含至少一種選自由以下組成之群的抗體：抗體 A 及抗體 B。

【0208】 表位定位係鑑別靶蛋白上抗體(或其他結合劑)結合的結合位點、區域、或表位的方法。此項技術中已知多種用於定位靶蛋白上之表位的方法。這些方法包括：誘變，包括但不限於亂槍誘變、定點誘變、及丙胺酸掃描；域或片段掃描；肽掃描(例如，Pepscan 技術)；顯示方法(例如，噬菌體顯示、微生物顯示、及核糖體/mRNA 顯示)；涉及蛋白水解及質譜的方法；及結構確定(例如，X 射線結晶學及 NMR)。用於定位抗體結合的表位的詳細的示範性方法提供於 Morris (1996)「Epitope Mapping Protocols」, Methods in Molecular Biology 第 66 卷(Humana Press, Totowa, N.J.)中。

【0209】 在一些實施例中，本文所述之抗 TfR1 抗體藉由包括但不限於以下之檢定來表徵：N 末端定序、胺基酸分析、HPLC、質譜法、離子交換層析術、及木瓜酶消化。

【0210】 在一些實施例中，提供用於鑑別影響 TfR1 活性的抗 TfR1 抗體的檢定。在一些實施例中，使用 SPR、ELISA、或 FACS 檢定評估抗 TfR1 抗體阻斷 TfR1 與 Tf 結合的能力。在一些實施例中，使用細胞毒性檢定評估抗 TfR1 抗體影響自然殺手(NK)細胞活性的能力。在一些實施例中，使用增殖檢定評估抗 TfR1 抗體影響 T 細胞活性的能力。

【0211】 在一些實施例中，本文所述之抗 TfR1 抗體係人類 TfR1 之拮抗劑。在一些情況下，術語「抑制」、「誘導」、「減少」、「增加」、「增強」係相對於不存在以包含抗 TfR1 抗體之綴合物的治療之情況下的水準/活性。在一些情況下，術語「抑制」、「誘導」、「減少」、「增加」、「增強」係相對於以包含抗 TfR1 抗體之綴合物的治療之前的水準/活性。

抗 TfR1 抗體綴合物、融合物、及複合物

【0212】 本揭露亦提供包含本文所述之抗 TfR1 抗體之綴合物、融合蛋白、及複合物。在一些實施例中，本揭露之抗 TfR1 抗體可綴合至第二分子。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體綴合至細胞毒性劑或部分。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體綴合至細胞毒性劑以形成 ADC (抗體-藥物綴合物)。

【0213】 包含本文所述之抗 TfR1 抗體之綴合物可使用此項技術中已知之任何合適的方法製成。在一些實施例中，綴合物之組分藉由共價交互作用連接。在一些實施例中，綴合物使用多種雙功能蛋白質偶合劑製成，諸如 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶二巯基)丙酸酯(SPDP)、亞胺基硫雜環戊烷(iminothiolane，IT)、亞胺酯之雙功能衍生物(諸如己二亞胺酸二甲酯鹽酸鹽(dimethyl adipimidate HCl))、活性酯(諸如辛二酸二琥珀醯亞胺酯)、醛(諸如戊二醛)、雙-疊氮基化合

物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙-重氮鎓衍生物(諸如雙-(對重氮鎓苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯 2,6-二異氰酸酯)、及雙-活性氟化合物(諸如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。

【0214】 在一些實施例中，本文所述之抗 TfR1 抗體綴合至使劑可用於診斷及/或偵測的可偵測物質或分子。可偵測物質可包括但不限於：酶，諸如山葵過氧化酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、及乙醯膽鹼酯酶；輔基，諸如生物素及黃素；螢光材料，諸如繖形酮、螢光素、螢光異硫氰酸鹽(FITC)、玫瑰紅、四甲基玫瑰紅異硫氰酸鹽(TRITC)、二氯三嗪基胺螢光素(dichlorotriazinylamine fluorescein)、丹磺醯氯、花青(Cy3)、及藻紅素；生物發光材料，諸如螢光素酶；放射性材料，諸如 ^{212}Bi、^{14}C、^{57}Co、^{51}Cr、^{67}Cu、^{18}F、^{68}Ga、^{67}Ga、^{153}Gd、^{159}Gd、^{68}Ge、^{3}H、^{166}Ho、^{131}I、^{125}I、^{123}I、^{121}I、^{115}In、^{113}In、^{112}In、^{111}In、^{140}La、^{177}Lu、^{54}Mn、^{99}Mo、^{32}P、^{103}Pd、^{149}Pm、^{142}Pr、^{186}Re、^{188}Re、^{105}Rh、^{97}Ru、^{35}S、^{47}Sc、^{75}Se、^{153}Sm、^{113}Sn、^{117}Sn、^{85}Sr、^{99m}Tc、^{201}Ti、^{133}Xe、^{90}Y、^{69}Yb、^{175}Yb、^{65}Zn；正電子發射金屬；及磁性金屬離子。

【0215】 本文所述之抗 TfR1 抗體亦可綴合至第二抗體以形成抗體異綴合物。

【0216】 本文所述之抗 TfR1 抗體可連接至撐體。此類撐體包括但不限於玻璃、纖維素、聚丙烯醯胺、尼龍、聚苯乙烯、聚氯乙烯、或聚丙烯。在一些實施例中，經固定之抗 TfR1 抗體用於免疫檢定。在一些實施例中，經固定之抗 TfR1 抗體用於靶抗原(例如，人類 TfR1 或石蟹獼猴 TfR1)之純化。

【0217】 在一些實施例中，本揭露之抗 TfR1 抗體可綴合至以下分子或藥物，諸如核酸，例如反義寡核苷酸、短干擾 RNA (siRNA)、RNA 諸如信使 RNA (mRNA)、微小 RNA (miRNA)、導引 RNA (gRNA)、胺基磷酸酯 N-嗎啉基寡聚物、或適體等。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體綴合至顆粒，例如脂質顆粒或奈米顆粒，其可含有治療劑，諸如本文所述者。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體綴

合至病毒顆粒，例如包含治療性核酸及/或蛋白質的病毒顆粒，例如用於基因療法的病毒顆粒。抗 TfR1 抗體可藉由連接子連接至藥物。製備抗體-核酸綴合物(諸如本揭露中考慮之綴合物)的方法係此項技術中熟知的。參見例如，美國專利申請公開案第 US20190240346 號、及美國專利第 US10881743 號及第 US10550188 號、及國際專利申請公開案第 WO1991004753 號，其揭露以引用之方式整體併入本文。

【0218】 在一些實施例中，包含本文所述之抗 TfR1 抗體之融合蛋白可使用此項技術中已知之任何合適方法製成。此類融合蛋白可包括本文所述之揭露之抗 TfR1 抗體(包括雙特異性、多特異性、或多價抗 TfR1 抗體)與治療性多肽或蛋白之融合物。在一種情況下，可將抗生物素蛋白添加至重鏈之 C 末端以產生融合蛋白，如 Candelaria PV 等人, Front Immunol. 2021;12:607692 中所述。可將融合蛋白進一步與第二分子或藥物(諸如經生物素化之藥物)綴合或複合，如 Daniels TR 等人, Biochim Biophys Acta. 2012;1820(3):291-317 中所述。

【0219】 在一些實施例中，包含本文所述之抗 TfR1 Ab 之複合物可使用此項技術中已知之任一合適方法製成。在一些實施例中，複合物之組分藉由非共價交互作用連接。此類化合物包含抗 TfR1 抗體與另一劑(例如，治療劑)之複合物或與具有治療性多肽或蛋白之脂質或奈米顆粒之複合物。

組織靶向及抗 TfR1 抗體之用途

【0220】 在一些實施例中，本揭露之抗體可用於靶向肌肉組織，例如骨骼肌或隨意肌、心肌、平滑肌等。在一些實施例中，本文描述一種治療個體之肌肉萎縮或強直性肌肉失養症之方法，其包含向個體投與治療有效量之包含本文所述之抗 TfR1 抗體之綴合物/融合物/複合物。在一些情況下，肌肉萎縮與惡病質(例如，癌症惡病質)、去神經、肌病、運動神經元疾病、糖尿病、慢性阻塞性肺病、肝病、鬱血性心臟衰竭、慢性腎衰竭、慢性感染、敗血症、禁食、肌肉減少症、

糖皮質素誘導之萎縮、廢用、或太空飛行相關聯及/或由其誘導。在一些情況下，強直性肌肉失養症係 DM1。可用包含本揭露之抗 TfR1 抗體之綴合物治療的肌肉疾病之實例包括但不限於肌肉性疾病、肌肉性萎縮疾病、動脈硬化性疾病、心臟相關疾病、及溶小體儲積症。

【0221】 肌肉性疾病之實例包括肌肉失養症(例如，杜顯肌肉失養症(Duchenne muscular dystrophy，DMD)、貝可肌肉失養症(Becker muscular dystrophy，貝可 MD)、Emery-Dreifuss 二氏肌肉失養症、顏面肩胛肱骨型肌肉失養症、外眼肌咽型肌肉失養症、遠端型肌肉失養症、肢-帶型肌肉失養症、福山型先天性肌肉失養症、強直性肌肉失養症)、週期性麻痺、膈肌麻痺、膈肌無力、遠端肌病、肌強直性症候群、粒線體疾病、及肌肉無力病。

【0222】 肌肉性萎縮疾病之實例包括肌肉減少症(年齡相關之肌肉萎縮)、廢用性肌肉萎縮、惡病質、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、及脊髓性肌肉性萎縮。

【0223】 肌肉無力與之相關聯的疾病之實例包括 DMD、貝可 MD、肢-帶型 MD、強直性 MD、及顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD))、肌炎、肌病(包括遺傳性肌病及後天性肌病)、運動神經元疾病(諸如路-蓋里格氏病(Lou Gehrig's Disease)或 ALS)、及神經退化性疾病(諸如，帕金森氏病(Parkinson's disease)、杭丁頓氏病(Huntington's disease)、及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))。

【0224】 動脈硬化性疾病之實例包括周邊動脈阻塞性疾病。

【0225】 心臟相關疾病之實例包括心絞痛(包括用力型心絞痛(effort angina)、變異型心絞痛(variant angina))、急性冠狀動脈症候群(包括不穩定型心絞痛、急性心肌梗塞、心肌梗塞後心臟衰竭)、心臟衰竭(包括 HFrEF、HFpEF、急性心臟衰竭、慢性心臟衰竭、代償性心臟衰竭)、心肌病(包括擴張性心肌病、肥厚性心肌病、局限性心肌病)、肺原性心臟病、無症狀心肌缺氧、心率不整(包括傳導障礙、竇房結功能障礙、異位室上性節律(ectopic supraventricular rhythm)、房室傳

導阻滯、心房震顫、心房撲動、重返性室上性心搏過速(SVT、PSVT)、伍-柏-懷三氏(Wolff-Parkinson-White，WPW)症候群、腿和束傳導阻滯(legs and bundle block)(束支傳導阻滯及小束傳導阻滯)、室性期外收縮、室性心搏過速、心室纖維顫動、及心臟性猝死)、瓣膜異常(包括主動脈瓣關閉不全、主動脈瓣狹窄、二尖瓣脫垂(MVP)、二尖瓣關閉不全、二尖瓣狹窄、肺動脈瓣關閉不全、肺動脈狹窄、三尖瓣回流、三尖瓣狹窄)、心內膜炎、心臟腫瘤、心肺繞道手術後心臟功能下降、心臟功能維持、及針對嚴重心臟衰竭的非藥物治療(例如，主動脈內氣球幫浦、心室輔助裝置、巴提斯塔手術(Batista surgery)、細胞移植、基因療法、心臟移植)期間心臟意外之預防。針對可用包含本揭露之抗 TfR1 抗體之綴合物治療的疾病之清單，參見例如美國專利申請公開案第 US20190240346 號、及美國專利第 US10881743 號及第 US10550188 號、及國際專利申請公開案第 WO1991004753 號，其揭露以引用之方式整體併入本文。

【0226】 除肌肉之外，本揭露之抗體可用於靶向表現 TfR1 的其他組織。此類組織之實例包括但不限於幹細胞、免疫細胞、腫瘤、及腦組織。運鐵蛋白受體與多種疾病有關，包括貧血、神經退化性疾病、及癌症。已知 TfR 在肝組織中表現且與酒精性肝病(ALD)之肝鐵過載有關(Suzuki Y 等人, Alcohol Clin Exp Res. 2002 年 8 月;26(8 增刊):26S-31S)。其亦在血腦障壁之內皮細胞上表現(Johnsen KB 等人, Progress in Neurobiology. 181: 101665)。此外，亦已知 TfR1 在各種癌症中異常表現(Shen Y 等人, Am J Cancer Res. 2018;8(6):916-931)。TfR 表現亦在免疫細胞之活化後增加(Harel E 等人, PLoS ONE 2011; 6(9): e24202)。TfR 在增殖細胞上表現且係其生長所必需的，且可在正常周邊血 T 及 B 細胞之細胞分裂刺激後經偵測(Neckers, LM 等人, J Immunol, 1984 年 11 月 1 日, 133 (5) 2437-2441)。

醫藥組合物

【0227】 本揭露提供包含本文所述之抗 TfR1 抗體之組合物。本揭露亦提供包

含本文所述之抗 TfR1 抗體及醫藥學上可接受之媒劑之醫藥組合物。

【0228】 調配物係藉由將本揭露之抗 TfR1 抗體與醫藥學上可接受之媒劑(例如，載劑或賦形劑)組合來製備以供儲存及/或使用。熟習此項技術者通常認為醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、及/或穩定劑係調配物或醫藥組合物之非活性成分。

【0229】 合適的醫藥學上可接受之媒劑包括但不限於：無毒緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽、及其他有機酸；鹽，諸如氯化鈉；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑，諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨、氯化六羥季銨、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)、苯酚、丁醇或苄醇、對羥基苯甲酸烷基酯(諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇、及間甲酚；低分子量多肽(例如，少於約 10 個胺基酸殘基)；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸、或離胺酸；碳水化合物，諸如單醣、二糖、葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖、或山梨糖醇；形成鹽之相對離子，諸如鈉；金屬複合物，諸如鋅-蛋白質複合物；及非離子界面活性劑，諸如 TWEEN 或聚乙二醇(PEG)。(*Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 22 版,* 2012, Pharmaceutical Press, London.)。在一些實施例中，調配物係水溶液之形式。在一些實施例中，調配物經凍乾或呈替代的乾燥形式。

【0230】 治療性調配物可呈單位劑型。此類調配物包括錠劑、丸劑、膠囊、散劑、顆粒、在水或非水介質中之溶液或懸浮液、或栓劑。在諸如錠劑之固體組合物中，主要的活性成分與醫藥載劑混合。習知壓片成分包括玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸氫鈣、或膠、以及稀釋劑(例如，水)。這些可用於形成含有本揭露之化合物或其無毒醫藥上可接受之鹽

之均質混合物的組合物。然後將固體預調配組合物細分為上文所述之類型之單位劑型。調配物或組合物之錠劑、丸劑等可經包衣或以其他方式混配以提供得到延長作用之優勢的劑型。例如，錠劑或丸劑可包含由外部組分覆蓋之內部組合物。此外，該兩種組分可藉由用以抵抗崩解且容許內部組分完整通過胃或延遲釋放之腸溶層隔開。多種材料可用於此類腸溶層或包衣，此類材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、十六醇、及乙酸纖維素之材料之混合物。

【0231】　本揭露之結合劑可以任一適於遞送至靶細胞/組織的形式調配。在一些實施例中，抗 TfR1 抗體可調配為脂質體、微粒、微膠囊、白蛋白微球、微乳液、奈米顆粒、奈米膠囊、或巨乳液。在一些實施例中，醫藥調配物包括本揭露之抗 TfR1 抗體與脂質體之複合物。產生脂質體之方法係熟習此項技術者已知的。例如，一些脂質體可藉由與包含磷脂醯膽鹼、膽固醇、及 PEG 衍生之磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)之脂質組合物一起逆相蒸發來生成。

【0232】　在一些實施例中，抗 TfR1 抗體經調配為持續釋放製劑。持續釋放製劑之合適實例包括含有劑之固體疏水性聚合物之半透性基質，半透性基質呈成形製品之形式(例如，膜或微膠囊)。持續釋放基質包括但不限於：聚酯；水凝膠，諸如聚(甲基丙烯酸 2-羥基乙酯)或聚(乙烯醇)；聚乳酸；L-麩胺酸與 L-麩胺酸 7-乙酯之共聚物；不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯；可降解之乳酸-乙醇酸共聚物，諸如 LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林構成之可注射微球)；乙酸異丁酸蔗糖酯；及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

【0233】　本揭露之醫藥組合物或調配物可以多種方式投與以用於局部或全身治療。在一些實施例中，投與係藉由表皮或經皮貼片、軟膏劑、洗劑、乳膏劑、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體、及散劑之局部投與。在一些實施例中，投與係藉由吸入或吹入散劑或氣溶膠來經肺投與，包括藉由霧化器、氣管內、及鼻內投與。在一些實施例中，投與係口服投與。在一些實施例中，投與係腸胃

外投與，包括靜脈內、動脈內、瘤內、皮下、腹膜內、肌肉內(例如，注射或輸注)、或顱內(例如，鞘內或心室內)投與。在一些實施例中，投與係藉由靜脈注射或靜脈輸注。在一些實施例中，投與係藉由肌肉內注射。

【0234】　各種遞送系統係已知的且可用於投與本文所述之抗 TfR1 抗體。在一些實施例中，本文所述之抗 TfR1 抗體或組合物在控制釋放或持續釋放系統中遞送。在一些實施例中，使用泵以達成控制釋放或持續釋放。在一些實施例中，使用聚合材料以達成本文之抗 TfR1 抗體之控制釋放或持續釋放。持續釋放調配物中所用之聚合物之實例包括但不限於聚甲基丙烯酸 2-羥乙酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酸、聚乙烯-共-乙酸乙烯酯、聚甲基丙烯酸、聚甘胺酸交酯(PLG)、聚酸酐、聚 N-乙烯基吡咯啶酮、聚乙烯醇(PVA)、聚丙烯醯胺、聚乙二醇(PEG)、聚乳酸(PLA)、聚乳酸-共-甘胺酸交酯(PLGA)、及聚原酸酯。持續釋放調配物中所用之任一聚合物可係惰性、不含可浸出雜質、儲存時穩定、無菌、且可生物降解。

【0235】　可使用額外的遞送系統投與本文所述之抗 TfR1 抗體，包括但不限於可注射藥物遞送裝置及滲透泵。可注射藥物遞送裝置包括例如手持式裝置(例如，自動注射器)或可穿戴裝置。不同類型的滲透泵系統可包括單室系統、雙室系統、及多室系統。

【0236】　提供以下實例以更好地說明所主張之發明，且不應解釋為限製本發明之範疇。在提及特定材料之情況下，其僅係處於說明之目的且不旨在限制本發明。熟習此項技術者可在不發揮創造性能力之情況下且在不脫離本發明之範疇之情況下開發等效手段或反應物。

實例

實例 1：抗運鐵蛋白受體 1 (TfR1)單株抗體之產生

【0237】　兔單株抗 TfR1 抗體係藉由以下過程生成。紐西蘭白兔以石蟹獼猴運

鐵蛋白受體作為免疫原免疫兩次，然後以人類運鐵蛋白受體加強。針對人類及石蟹獼猴運鐵蛋白受體之血清反應性係以與表現人類及石蟹獼猴運鐵蛋白受體之 Ba/F3 細胞株之結合來確認。在最後一次免疫之後兩週收穫全血，且使用 Ficoll-Paque 分離周邊血單核細胞(PBMC)。

【0238】 對於單株抗體產生，將石蟹獼猴運鐵蛋白受體固定至盤上，與 PBMC 一起孵育並用於以正確的特異性捕獲 B 細胞。將貼附型(adherent) B 細胞在促進抗體分泌細胞之分化及增殖的細胞培養條件之情況下孵育一週。使用螢光活化細胞分選(FACS)及酶聯免疫吸附檢定(ELISA)評估來自單獨孔的上清液之人類及石蟹獼猴運鐵蛋白受體反應性。ELISA 檢定量測與運鐵蛋白受體之結合，該運鐵蛋白受體與全運鐵蛋白複合。用於 ELISA 的格式涉及將人類或石蟹獼猴運鐵蛋白受體塗覆至 96 孔盤上，然後將全運鐵蛋白添加至各孔。孵育 1.5 小時之後，將稀釋的上清液添加至盤中達 1 小時。用抗兔 IgG HRP 試劑偵測與盤結合之抗體。FACS 檢定使用表現人類及石蟹獼猴運鐵蛋白受體之 Baf/3 細胞株。收穫對人類及石蟹獼猴運鐵蛋白受體均呈陽性的孔之 B 細胞以供 VH 及 VL 抗體序列檢索。

【0239】 自 B 細胞分離 RNA 並將其用於 cDNA 合成。對重鏈及輕鏈(Vκ)進行 PCR 擴增，並藉由 TOPO/TA 選殖將其選殖至 pCR4 載體中。將經選殖之產物轉形至大腸桿菌中，且使用桑格定序對抗性群體進行定序。

實例 2：嵌合抗體 Rab 抗體 A 及 Rab 抗體 B 之選擇

【0240】 鑑別 VH 及 VL 共通序列，且將其與人類 IgG1 框架一起用於表示上文所生成之兔抗體。嵌合兔抗體候選物在中國倉鼠卵巢 S (CHO-S)細胞中暫態表現並對其進行純化。使用與過度表現人類或石蟹獼猴 TfR1 之 Ba/F3 細胞之 FACs 結合確認與人類及石蟹獼猴 TfR1 之結合，然後使用 SPR 分析確定對人類或石蟹獼猴 TfR1 之重組細胞外域的親和力。

【0241】 基於以下特徵選擇用於人源化的兩種抗體(Rab 抗體 A 及 Rab 抗體 B)：

1) 對人類 TfR1 的單位數 nM 單價親和力；

2) 對石蟹獼猴 TfR1 的交叉反應；

3) 石蟹獼猴與人類 TfR1 之間小於 10x 親和力差異；

4) 對 TfR2 無交叉反應；及

5) 與 TfR1 之運鐵蛋白結合區沒有表位重疊。

【0242】 Rab 抗體 A 及 Rab 抗體 B 之成熟重鏈可變區及輕鏈可變區之互補決定區(CDR)之胺基酸序列顯示如下。下文及本文所述之 CDR 包括 Kabat CDR 定義(Kabat, E. A., Wu, T. T., Perry, H. M., Gottesman, K. S.及 Foeller, C. (1991))及 Chothia CDR 定義(Chothia, C.及 Lesk, A.M. J. Mol. Biol (1987) 196, 901-917) (Chothia, C.等人, Nature (1989) 342, 877-883) (Al-Lazikani, B., Lesk, A.M.及 Chothia, C. J. Mol. Biol (1997) 273, 927-948)中所有位置之聯合。CDR 之此「聯合」定義亦被 Bujotzek 等人(Bujotzek A,. (2015) Proteins Apr;83(4):681-95)稱為「Wolfguy」定義，在本文中示於**表 6** 中，且示出為圖 1A-1D 中序列比對之加底線的位置。CDR 之 Chothia 定義在本文中示出於**表 7** 中，且示出為圖 2A-2D 中序列比對之加底線的位置。

表 6：Rab 抗體 A CDR (聯合定義)

域	**Rab 抗體 A**	**Rab 抗體 B**
VH CDR1	GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)	GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)
VH CDR2	CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)	CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)
VH CDR3	GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)	QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)
VL CDR1	QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)	QASQNIGSNLA (SEQ ID NO:121)
VL CDR3	RASTLAS (SEQ ID NO:109)	DASKLAS (SEQ ID NO:123)
VL CDR3	QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)	QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)

表 7：Rab 抗體 B CDR (Chothia 定義)

域	**Rab 抗體 A**	**Rab 抗體 B**
VH CDR1	GIDFSSSG (SEQ ID NO:111)	GFSFSNSY (SEQ ID NO:128)
VH CDR2	TYSS (SEQ ID NO:112)	TDAD (SEQ ID NO:129)
VH CDR3	TYGYTGYTYTMGYFS (SEQ ID NO:113)	NNVFDPGYN (SEQ ID NO:130)
VL CDR1	SQNINSY (SEQ ID NO:114)	SQNIGSN (SEQ ID NO:131)
VL CDR3	RAS	DAS
VL CDR3	YYYSGSSNYN (SEQ ID NO:115)	TVRGGAYGN (SEQ ID NO:132)

Rab 抗體 A 重鏈可變區(VH)：

QSLEESGGGLVQPGASLTLTCKASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWIGCIY

TYSSNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGTYGYTG

YTYTMGYFSLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO:4)

Rab 抗體 A 輕鏈可變區(VL)：

ELDMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQNINSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRAS

TLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQSYYYSGSSNYNAFGG

GTELEIL (SEQ ID NO:34)

Rab 抗體 B VH：

QSLEESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFSFSNSYWICWVRQAPGKGLEWIGCINT

DADSTNYASWARGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTASYFCARQNNVFDPG

YNLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO:19)

Rab 抗體 B VL：

ELVLTQTPASVSEAVGGTVTIKCQASQNIGSNLAWYQQKPGQPPKLLIYDAS

KLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQCTVRGGAYGNAFGGG

TEVVVK (SEQ ID NO:38)

實例 3：抗 TfR1 抗體之人源化

【0243】 使用美國專利第 8,961,976 中所述之方法將 Rab 抗體 A 及 Rab 抗體 B 抗體人源化，該專利以引用之方式整體併入本文。簡而言之，該等方法涉及將成熟非人類 CDR 移植至所選擇之人類框架中，接著將人類框架殘基之「回復突變」引入至成熟非人類序列中之胺基酸序列，以保障穩定性及結合親和力。藉由以下進一步嘗試使免疫源性之風險最小：(i)使用人類序列之 CDR 中可不影響親和力的一些部分；及(ii)選擇人類抗體中對其胺基酸序列的一些非人類 CDR 殘基之「正向突變」，其中預測所得更接近人類的序列不顯著犧牲結合親和力。此類方法描述於美國專利第 8,349,324 號中，該專利以引用之方式整體併入本文。

第 1 步：選擇人類接受體框架：

【0244】 選擇方法包括：

(a) 藉由組合多種序列比較方法的方法對所有人類生殖系候選物進行評分，其中對在某些結構上重要的位置處的匹配給予較多權重給予更多權重，

(b) 藉助於同源性模型 3D 結構，評估各失配位置，及

(c) 對 humVH3 的偏好高於 humVH1，因為 humVH3 之典型穩定性較大且其具有潛在的 SpA 結合，且對 humVK1 的偏好高於 humVK3，因為其過去在兔抗體人源化中使用的追蹤記錄較長。

【0245】 對於抗體 A，選擇人類生殖系 humIGHV3-72*1 + humIGHJ1*1 及 humIGKV1-5*1 + humIGKJ4*1 作為人類接受體框架。對於抗體 B，選擇人類生殖系 humIGHV3-30*1 + humIGHJ4*1 及 humIGKV1-5*1 + humIGKJ4*1 作為人類接受體框架。

第 2 步：設計最接近人類的設計 H0 及 L0：

【0246】 將最接近人類的設計稱為「H0」及「L0」；它們係 CDR 移植序列，如上文所述，由於使用人類 CDR 序列之一些部分及/或使用「正向突變」，可能加上一些人類 CDR 殘基。CDR 已定義為包括 Kabat CDR 定義(Kabat, E. A., Wu, T.

T., Perry, H. M., Gottesman, K. S.及 Foeller, C. (1991). Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版. National Institutes of Health, Bethesda, MD)及 Chothia CDR 定義(Chothia, C.及 Lesk, A.M. J. Mol. Biol (1987) 196, 901-917) (Chothia, C 等人, Nature (1989) 342, 877-883) (Al-Lazikani, B., Lesk, A.M.及 Chothia, C. J. Mol. Biol (1997) 273, 927-948)中所有位置之聯合。CDR 之此「聯合」定義亦被 Bujotzek 等人, (Bujotzek A 等人, Proteins Apr;83(4):681-95)稱為「Wolfguy」定義。CDR 之此「聯合」定義在本文中示出為**圖 1A-1D** 中序列比對之加底線的位置。在整個此人源化部分中使用 AHo 位置編號。參見例如 Honegger A 及 Plueckthun A, JMB 2001 309:657-670。對於抗體 A 及抗體 B 中之各者，設計 H0 包括 AHo # C42A C57A (自成熟兔 CDR 移除額外雙硫鍵)。對於抗體 A，設計 L0 除兔 R58 之外，包括人類 CDR-L2。對於抗體 B，設計 L0 包括 CDR-L3 中之 Q108，而不是成熟兔之未配對半胱胺酸 108C、CDR-L3 中之 L137、CDR-L1 中之 R24、及 CDR-L2 中之 E71。

第 3 步：研究預測結構，以構成所提出之突變之清單：

【0247】 對於各兔/人類失配，且對於許多其結構鄰居，使用合理的設計(其在一些情況下，是計算能量推斷)來預測如何對成熟兔胺基酸或在一些情況下其他從頭胺基酸進行突變可提高或失去穩定性，可為保持結合親和力所需的，或可升高免疫原性風險。

【0248】 對於抗體 A VH，所用之突變包括集合{E1-(缺失) V2Q Q3S}、Q141P、A24K、集合{A42C A57C}、「CDR-H2 Kabat 延伸」中之集合{ASV 72-74 SWA}、及集合{RDDSKNSL 82-89 KT-SSTTV}(揭示為 SEQ ID NO:210 之「RDDSKNSL」及揭示為 SEQ ID NO:211 之「KT-SSTTV」)、或在成熟兔序列中較短的所謂「CDR-H4」框架環中之集合{R82K D84- L89V}。

【0249】 對於抗體 B VH，所用之突變包括集合{Q1-(缺失) V2Q Q3S}、

Q141P、集合{A42C A57C}、可影響 42C 57C 雙硫鍵的 A56G、「CDR-H2 Kabat 延伸」中之集合{DSVK 72-75 SWAR} (揭示為 SEQ ID NO:212 之「DSVK」及揭示為 SEQ ID NO:213 之「SWAR」)、集合{A24K N87T}、及/或 D83T、及/或 N84-(缺失)、及/或集合{N87T A24K}、及/或在成熟兔序列中較短的所謂「CDR-H4」框架環中之 L89V。

【0250】 對於抗體 A VK，所用之突變包括 C98P、集合 DIQ 1-3 ELD、及集合 S69T E71A。

【0251】 對於抗體 B VK，所用之突變包括 C98P、重新引入成熟兔序列之未配對半胱胺酸的 Q108C、集合{DIQM 1-4 ELVL}(揭示為 SEQ ID NO:214 之「DIQM」及揭示為 SEQ ID NO:215 之「ELVL」)、嘗試小至 108C 但沒有錯誤雙硫鍵鍵合之可能的 Q108A、及 L137N。

第 4 步，將突變分組成幾個設計：

【0252】 為了對預測之風險進行分類，將感興趣之突變分組成幾個 VH 設計及幾個 VK 設計。免疫源性風險係藉由與人類生殖系之比較且藉由 CD4 episcore 方法來預測。參見例如 Dhanda 等人, Frontiers in Immunology, 2018, 9, 1369。對於抗體 A 及抗體 B 中之各者，將設計之數目加倍以嘗試兔額外雙硫鍵 VH 42C 57C (在「C」設計中)以及人類 VH A42 A57。

【0253】 對於抗體 A，進行了十個 VH 設計(H0、H1、H2、H3、H4、H1C、H2C、H3C、及 H4C)及三個 VL 設計(L0、L1、及 L2)。

【0254】 對於抗體 B，出於與抗體 A 類似但不相同的原因，進行十個 VH 設計及三個 VL 設計。

【0255】 具有聯合 CDR 之人源化變異體示出於**圖 1A-1D** 中。具有 Chothia CDR 之人源化變異體示出於**圖 2A-2D** 中。人源化重鏈及輕鏈質粒之各種組合在 CHO-S 細胞中暫態表現。上清液中之效價係使用 Octet 抗人類 Fab-CH1 第 2 代

(FAB2G)生物感測器估計。

【0256】 以過度表現人類 TfR1 或石蟹獼猴 TfR1 之 Ba/F3 細胞進行 FACS 結合檢定。將細胞以 50,000 個細胞/孔/50 µl FACS 緩衝液分散於 U 型底 96 孔盤中並放置於冰上。然後將經連續稀釋之 Fab 上清液或經純化之 Fab 添加至細胞中，接著在冰上孵育。將細胞於 FACS 緩衝液中洗滌兩次，且將二抗以 1:400 稀釋添加至孔中，接著在冰上孵育 30 min。將細胞在 FACS 緩衝液中洗滌兩次並固定於在 PBS 中製備之 2% PFA 中。最後，藉由量測 PE 螢光進行流動式細胞測量分析。

【0257】 **表 8** 及 **9** 顯示來自暫態轉染之上清液之分別抗體 A 及抗體 B 之人源化型式之藉由 Octet 所量測之表現效價及 EC_{50}。Octet 效價係使用抗人類 Fab-CH1 第 2 代(FAB2G)生物感測器估計。FACS 結合檢定係使用經連續稀釋之上清液進行。EC_{50} 值係自最佳擬合曲線，使用 GraphPad Prism 確定。~ =藉由 Prism 外推之近似 EC_{50}。> = 大於藉由 GraphPad Prism 外推之值之 EC_{50}。NA = 自所測試之濃度範圍未達成之 EC_{50}。將對人類 TfR1 及石蟹獼猴 TfR1 均表露強親和力的 Fab 純化，且以經純化之材料重複 FACS 結合檢定。

表 8：抗體 A 之人源化型式之表現效價/EC_{50}

抗體名稱	Octet 效價 (mg/L)	EC_{50} (nM)	
		人類	石蟹獼猴
TfR1 抗體 A HC-H0 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	116.9	18	>85
TfR1 抗體 A HC-H0 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	80.3	~19	>107
TfR1 抗體 A HC-H0 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	97.6	>70	NA
TfR1 抗體 A HC-H1 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	110.8	25	>176
TfR1 抗體 A HC-H1 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	75.3	~30	>162
TfR1 抗體 A HC-H1 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	84.9	>74	NA
TfR1 抗體 A HC-H2 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	88.8	2.8	>26
TfR1 抗體 A HC-H2 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	87.9	4.4	>36
TfR1 抗體 A HC-H2 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	94.5	6.5	>52
TfR1 抗體 A HC-H3 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	107.8	2.6	~19
TfR1 抗體 A HC-H3 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	90.3	3.3	>26
TfR1 抗體 A HC-H3 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	102.7	7.6	>38

TfR1 抗體 A HC-H4 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	110.8	4.1	>29
TfR1 抗體 A HC-H4 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	60.3	3.3	>21
TfR1 抗體 A HC-H4 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	88.3	7.2	>64
TfR1 抗體 A HC-H0C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	126.2	1.9	11.5
TfR1 抗體 A HC-H0C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	99.4	3.2	~22
TfR1 抗體 A HC-H0C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	112.1	3.6	~32
TfR1 抗體 A HC-H1C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	112.2	2.5	15.5
TfR1 抗體 A HC-H1C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	90.7	3.6	~26
TfR1 抗體 A HC-H1C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	103.2	3.6	~39
TfR1 抗體 A HC-H2C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	117.2	1.7	2.8
TfR1 抗體 A HC-H2C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	93.9	2.6	3.3
TfR1 抗體 A HC-H2C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	105.2	2.8	7.4
TfR1 抗體 A HC-H3C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	120.7	2.5	2.7
TfR1 抗體 A HC-H3C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	100.2	2.1	4.5
TfR1 抗體 A HC-H3C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	108.3	1.6	10.4
TfR1 抗體 A HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	114.2	1.4	1.8
TfR1 抗體 A HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	97.9	2.2	1.8
TfR1 抗體 A HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	106.5	1.6	3.3

表 9：抗體 B 之人源化型式之表現效價/EC_{50}

抗體名稱	Octet 效價 (mg/L)	EC_{50} (nM)	
		人類	石蟹獼猴
TfR1 抗體 B HC-H0 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	142.9	-	-
TfR1 抗體 B HC-H0 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	128.2	-	-
TfR1 抗體 B HC-H0 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	148.4	167.6	44.5
TfR1 抗體 B HC-H1 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	119.4	-	-
TfR1 抗體 B HC-H1 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	126.6	-	-
TfR1 抗體 B HC-H1 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	122.4	9.6	4.9
TfR1 抗體 B HC-H2 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	141.3	-	-
TfR1 抗體 B HC-H2 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	92.0	-	-
TfR1 抗體 B HC-H2 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	130.0	10.2	7.7
TfR1 抗體 B HC-H3 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	167.8	-	-
TfR1 抗體 B HC-H3 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	105.3	-	-
TfR1 抗體 B HC-H3 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	163.8	15.7	5.7
TfR1 抗體 B HC-H4 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	141.8	-	-
TfR1 抗體 B HC-H4 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	79.6	-	-
TfR1 抗體 B HC-H4 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	141.3	2.3	4.6
TfR1 抗體 B HC-H0C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	160.3	-	-
TfR1 抗體 B HC-H0C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	102.2	-	-
TfR1 抗體 B HC-H0C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	163.7	9.3	5.5
TfR1 抗體 B HC-H1C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	167.5	-	-
TfR1 抗體 B HC-H1C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	104.9	-	-

TfR1 抗體 B HC-H1C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	149.3	3.8	2.8
TfR1 抗體 B HC-H2C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	169.7	-	-
TfR1 抗體 B HC-H2C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	108.5	-	-
TfR1 抗體 B HC-H2C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	161.8	3.3	2.2
TfR1 抗體 B HC-H3C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	176.2	-	-
TfR1 抗體 B HC-H3C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	119.3	-	-
TfR1 抗體 B HC-H3C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	178.9	6.8	2.6
TfR1 抗體 B HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	173.1	-	-
TfR1 抗體 B HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	106.1	-	-
TfR1 抗體 B HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	172.9	4.7	2.9

【0258】 **表 10** 及 **11** 顯示來自經純化之材料之分別抗體 A 及抗體 B 之所選人源化型式 EC_{50}。FACS 結合檢定係使用經連續稀釋之材料進行。EC_{50} 值係自最佳擬合曲線，使用 GraphPad Prism 確定。

表 10：抗體 A 之所選人源化型式之 EC_{50}

抗體名稱	EC_{50} (nM)	
	人類	石蟹獼猴
TfR1 抗體 A HC-H2C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	1.7	1.5
TfR1 抗體 A HC-H2C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	1.3	3.3
TfR1 抗體 A HC-H3C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	1.6	5.0
TfR1 抗體 A HC-H3C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	1.5	5.5
TfR1 抗體 A HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	1.4	2.0
TfR1 抗體 A HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L1 hκ	1.8	2.4

表 11：抗體 B 之所選人源化型式之 EC_{50}

抗體名稱	EC_{50} (nM)	
	人類	石蟹獼猴
TfR1 抗體 B HC-H4 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	9.8	3.4
TfR1 抗體 B HC-H1C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	8.2	2.3
TfR1 抗體 B HC-H2C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	6.5	2.6
TfR1 抗體 B HC-H3C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	5.5	1.9
TfR1 抗體 B HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	4.8	2.0

【0259】 上文所述之示範性構築體之完整重鏈及輕鏈序列示出於以下**表 12**中。

表 12：示範性構築體之重鏈及輕鏈序列

抗體	域	序列
(i) TfR1 抗體 A HC-H2C	重鏈 (SEQ ID NO:93)	QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMC WVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTI

hIgG1 Fab'(1C)/LC-L0 hκ	(恆定區以粗體顯示；鉸鏈以粗體底線顯示)	SKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGY TYTMGYFSLWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKV<u>EPKSCDKTHTCPP</u>**
	輕鏈 (SEQ ID NO:94) (恆定區以粗體顯示)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVE IK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC**
(ii) TfR1 抗體 A HC-H2C hIgG4Fab / LC-L0 hκ (ΔC214)	重鏈 (SEQ ID NO:95) (恆定區以粗體顯示；鉸鏈以粗體底線顯示)	QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMC WVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTI SKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGY TYTMGYFSLWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRV<u>ES</u>**
	輕鏈 (SEQ ID NO:96) (恆定區以粗體顯示)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVE IK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGE**
(iii) TfR 抗體 A HC-H2C hIgG1G4 Fab'(1C) (PPCP)/ LC-L0 hκ (ΔC214)	重鏈 (SEQ ID NO:97) (恆定區以粗體顯示；鉸鏈以粗體底線顯示)	QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMC WVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTI SKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGY TYTMGYFSLWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRV<u>ESKYGPPCP</u>**
	輕鏈 (SEQ ID NO:96) (恆定區以粗體顯示)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVE IK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGE**
(iv) TfR1 抗體 A HC-H2C hIgG1Fab/ LC-L0 hκ (ΔC214)	重鏈 (SEQ ID NO:98) (恆定區以粗體顯示；鉸鏈以粗體底線顯示)	QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMC WVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTI SKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGY TYTMGYFSLWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKV<u>EPKSC</u>**
	輕鏈 (SEQ ID NO:96) (恆定區以粗體顯示)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVE IK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY**

		SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGE
(v) TfR1 抗體 B HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	重鏈 (SEQ ID NO:99) (恆定區以粗體顯示；鉸鏈以粗體底線顯示)	QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGFSFSNSYWICW VRQAPGKGLEWVGCINTDADSTNYASWARGRFTIS KTSSTTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPG YNLWGPGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP**
	輕鏈 (SEQ ID NO:100) (恆定區以粗體顯示)	ELVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSNLAWY QQKPGKAPKLLIYDASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQCTVRGGAYGNAFGGGTKVEI K**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC**

實例 4：移除額外雙硫鍵及未配對半胱胺酸之後續抗 TfR1 抗體設計及選擇過程

【0260】 在初始設計中，介於使 C35 C50 (AHo # C42 C57)自 C,C 突變至 A,A 來移除額外兔 VH 雙硫鍵。另外，藉由突變至 Q 或 A 來移除未配對半胱胺酸 C90 (AHo # C108)抗體 B VL。發現這些嘗試削弱所測試之構築體中之結合親和力，且因此進行一輪後續設計。在抗體 A H3/L0 之情況下，及亦在抗體 B H1/L2 之情況下，將第二雙硫鍵之 C,C 突變成 S,V、或 S,R、或 S,Y、或 H,A，其各自借自各種類似的人類生殖系序列，然後藉由分子建模、能量學推斷、及/或公共可獲得之結構確認為合理的。在抗體 B H1C/L2 之情況下，及亦在抗體 B H4C/L2 之情況下，將未配對半胱胺酸突變成 S、或 T、或 V。移除額外雙硫鍵及未配對半胱胺酸的後續設計示出於**圖 1A-1D** 中。

【0261】 **表 13** 顯示來自暫態轉染之上清液之抗 TfR1 抗體抗體 A 及抗體 B 之人源化型式之突變體之藉由 Octet 所量測之表現效價及 EC_{50}。Octet 效價係使用抗人類 Fab-CH1 第 2 代(FAB2G)生物感測器估計。FACS 結合檢定係使用經連續稀釋之上清液進行。EC_{50} 值係自最佳擬合曲線，使用 GraphPad Prism 確定。

表 13：抗體 A 及抗體 B 雙硫鍵突變體之人源化型式之表現效價/EC_{50}

抗體名稱	**Octet 效價 (mg/L)**	**EC_{50} (nM)**	
		人類	**石蟹獼猴**
TfR 抗體 A HC-H3(SV) hIgG1Fab'(1C)/LC-L0 hκ	158	>150	無結合

TfR 抗體 A HC-H3(SR) hIgG1Fab'(1C)/LC-L0 hκ	105.5	>290	無結合
TfR 抗體 A HC-H3(SY) hIgG1Fab'(1C)/LC-L0 hκ	141.3	>125	無結合
TfR 抗體 A HC-H3(HA) hIgG1Fab'(1C)/LC-L0 hκ	145.2	16.8	~30
TfR 抗體 A HC-H3C hIgG1Fab'(1C)/LC-L0 hκ	165	1.1	1.5
TfR 抗體 B HC-H1(SV) hIgG1Fab'(1C)/LC-L2 hκ	307.9	98.6	30
TfR 抗體 B HC-H1(SR) hIgG1Fab'(1C)/LC-L2 hκ	349.6	無結合	無結合
TfR 抗體 B HC-H1(SY) hIgG1Fab'(1C)/LC-L2 hκ	256.2	113.4	>55
TfR 抗體 B HC-H1(HA) hIgG1Fab'(1C/LC-L2 hκ	325.2	18.2	7.1
TfR 抗體 B HC-H1C hIgG1Fab'(1C)/LC-L2 hκ	291.2	10.1	2.8

【0262】 **表 14**顯示來自移除了額外兔雙硫鍵對的抗體 A 及抗體 B 之人源化型式之突變體之暫態轉染之上清液的 Octet 效價及 EC_{50}。Octet 效價係使用抗人類 Fab-CH1 第 2 代(FAB2G)生物感測器估計。FACS 結合檢定係使用經連續稀釋之上清液進行。EC_{50} 值係自最佳擬合曲線，使用 GraphPad Prism 確定。

表 14：抗體 B 突變體之人源化型式之表現效價/EC_{50} 突變體

抗體名稱	Octet 效價 (mg/L)	EC_{50}(nM)	
		人類	石蟹獼猴
TfR 抗體 B HC-H1C/LC-L2 (C90V) hIgG1Fab'(1C)	149.2	10.7	2.9
TfR 抗體 B HC-H3C/LC-L2 (C90V) hIgG1Fab'(1C)	167.5	7.7	3.2
TfR 抗體 B HC-H4C/LC-L2 (C90V) hIgG1Fab'(1C)	167.6	4.9	2.2
TfR 抗體 B HC-H1C/LC-L2 (C90S) hIgG1Fab'(1C)	133.6	14.9	4.4
TfR 抗體 B HC-H3C/LC-L2 (C90S) hIgG1Fab'(1C)	155.8	16.8	6.2
TfR 抗體 B HC-H4C/LC-L2 (C90S) hIgG1Fab'(1C)	139.7	11.3	3.3
TfR 抗體 B HC-H1C/LC-L2 (C90T) hIgG1Fab'(1C)	168.8	12.6	5.4
TfR 抗體 B HC-H3C/LC-L2 (C90T) hIgG1Fab'(1C)	160.6	15.9	6.3
TfR 抗體 B HC-H4C/LC-L2 (C90T) hIgG1Fab'(1C)	154.9	7.7	2.9
TfR 抗體 B HC-H1C/LC-L2 hIgG1Fab'(1C)	187.3	5.9	2.3
TfR 抗體 B HC-H3C/LC-L2 hIgG1Fab'(1C)	278.3	7.0	4.0
TfR 抗體 B HC-H4C/LC-L2 hIgG1Fab'(1C)	192	5.4	1.9

【0263】 **表 15**顯示來自經純化之材料的抗體 B 之所選突變體之 EC_{50}。在這些突變體中，未配對半胱胺酸在輕鏈上突變。FACS 結合檢定係使用經連續稀釋之經純化之 Fab 進行。EC_{50} 值係自最佳擬合曲線，使用 GraphPad Prism 確定。

表 15：抗體 B 之所選人源化突變體之 EC_{50}

抗體名稱	EC_{50} (nM)	
	人類	石蟹獼猴
TfR 抗體 B HC-H1C/LC-L2 (C90S) hIgG1Fab'(1C)	6.1	3.2
TfR 抗體 B HC-H4C/LC-L2 (C90S) hIgG1Fab'(1C)	7.3	1.5

TfR 抗體 B HC-H1C/LC-L2 (C90T) hIgG1Fab'(1C)	13.6	3.2
TfR 抗體 B HC-H4C/LC-L2 (C90T) hIgG1Fab'(1C)	5.1	3.4

實例 5：結合人類及石蟹獼猴 TfR1 之親和力及動力學

【0264】 對結合重組人類及石蟹獼猴運鐵蛋白受體細胞外域的嵌合兔及人源化形式之抗 TfR1 Fab 片段的評估之動力學及親和力值係使用 SPR 評估。

【0265】 SPR 結果係根據製造商之方案(His 捕獲套組；Cytiva)，使用具有為捕獲加組胺酸標籤之配體而製備之 CM5 感測器晶片(Series S；Cytiva)之 Biacore 8K+ (Cytiva)獲得。運行緩衝液係 10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05%牛血清白蛋白、0.005%界面活性劑 P20，pH 7.4，以 30 ul/min 流動。對於動力學及親和力確定，以 15-20 個感測器相應單位(RU)捕獲重組人類或石蟹獼猴 TfR1 ECD-His，且以 0.78、3.1、12.5、50、及 200 nM 連續注射 Fab 片段，各 4 min (以單循環動力學模式)，繼之以 15 min 的緩衝液流動以監測解離。對於 Tf 競爭結合檢定，以 25-40 RU 捕獲人類或石蟹獼猴 TfR1 ECD-His，繼之以注射緩衝液或 1 mM 人類全運鐵蛋白(Sigma T0665)達 4 min，分別在有或沒有 1 mM 人類全運鐵蛋白之情況下以 50 及 500 nM 連續注射 3 min 的 Fab，且監測解離 10 min。在各循環之後以 2x 1min 注射 10 mM pH 1.5 的甘胺酸使捕獲表面再生。SPR 響應，針對不具有 TfR1 之感測器表面之信號且針對注射緩衝液代替 Fab 的循環對參考進行減法運算。藉由使用 Biacore Insight Evaluation 軟體(Cytiva)，將數據擬合至 1:1 結合模型來確定動力學及親和力參數。

【0266】 在 SPR 感測器表面上捕獲 TfR1 ECD 蛋白。自擬合將 Fab (以 0.78-200 nM)連續注射至 1:1 結合模型之 SPR 結合響應確定締合速率(k_a)、解離速率(k_d)、及對應的平衡解離常數(K_D)。**表 16** 顯示所測試之各 Fab 之親和力及動力學參數。

表 16：所測試之抗 TfR1 抗體之親和力及動力學參數

抗 TfR1 Fab	**人類 TfR1 ECD**			**石蟹獼猴 TfR1 ECD**		
	k_a (/M /s)	**k_d (1/s)**	**K_D (nM)**	**k_a (/M /s)**	**k_d (1/s)**	**K_D (nM)**
兔抗體 A chi Fab	1.92E+05	1.01E-03	**5.2**	3.17E+05	9.25E-03	**29**

抗體 A HC-H2C hIgG1 Fab′(1C)/LC-LO hκ	8.62E+05	1.03E-03	**1.2**	1.60E+06	6.74E-03	**4.2**
抗體 A HC-H2C hIgG1 Fab′(1C)/LC-L1 hκ	7.73E+05	9.47E-04	**1.2**	6.56E+06	1.95E-02	**3.0**
抗體 A HC-H2C hIgG1 Fab′(1C)/LC-L2 hκ	9.52E+05	2.13E-03	**2.2**	1.76E+06	1.37E-02	**7.8**
抗體 A HC-H3C hIgG1 Fab′(1C)/LC-LO hκ	8.35E+05	1.20E-03	**1.4**	4.10E+06	1.03E-02	**2.5**
抗體 A HC-H3C hIgG1 Fab′(1C)/LC-L1 hκ	1.02E+06	1.26E-03	**1.2**	2.58E+06	1.06E-02	**4.1**
抗體 A HC-H3C hIgG1 Fab′(1C)/LC-L2 hκ	8.86E+05	2.15E-03	**2.4**	2.16E+06	1.78E-02	**8.3**
抗體 A HC-H4C hIgG1 Fab′(1C)/LC-LO hκ	8.87E+05	8.78E-04	**0.99**	1.75E+06	5.83E-03	**3.3**
抗體 A HC-H4C hIgG1 Fab′(1C)/LC-L1 hκ	9.83E+05	8.94E-04	**0.91**	4.40E+06	1.14E-02	**2.6**
抗體 A HC-H4C hIgG1 Fab′(1C)/LC-L2 hκ	9.31E+05	1.48E-03	**1.6**	2.16E+06	1.34E-02	**6.2**
兔抗體 B chi Fab	9.92E+04	5.73E-04	**5.8**	2.83E+05	4.36E-04	**1.5**
抗體 B HC-H1 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	9.47E+04	4.53E-03	**47.8**	8.83E+04	1.05E-03	**12**
抗體 B HC-H2 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	8.32E+04	3.28E-03	**39.4**	1.29E+05	1.13E-03	**8.7**
抗體 B HC-H3 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	9.15E+04	5.95E-03	**65.0**	1.43E+05	1.72E-03	**12**
抗體 B HC-H4 hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	1.34E+05	1.55E-03	**11.6**	2.28E+05	5.08E-04	**2.2**
抗體 B HC-H0C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	2.44E+05	3.43E-03	**14.1**	2.10E+05	1.36E-03	**6.5**
抗體 B HC-H1C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	1.71E+05	1.15E-03	**6.7**	3.15E+05	4.25E-04	**1.3**
抗體 B HC-H2C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	1.70E+05	9.99E-04	**5.8**	4.45E+05	4.72E-04	**1.1**
抗體 B HC-H3C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	2.00E+05	1.47E-03	**7.4**	3.48E+05	6.08E-04	**1.7**
抗體 B HC-H4C hIgG1 Fab'(1C)/LC-L2 hκ	2.23E+05	7.67E-04	**3.4**	3.98E+05	2.79E-04	**0.7**

實例 6：結合人類及石蟹獼猴 TfR1 中之運鐵蛋白競爭

【0267】 藉由 SPR 評定了人類全運鐵蛋白在將抗 TfR1 Fab 片段結合至人類及

石蟹獼猴 TfR1 中的作用。確定了在不存在及存在飽和濃度(1 mM)的人類全運鐵蛋白之情況下，結合表面捕獲之人類及石蟹獼猴 TfR1 的嵌合兔 Fab 片段(以 50 及 500 nM 使用)之結合動力學(k_a、k_d)、親和力(K_D)、及響應水準(R_{max})參數(**表 17**)。

表 17：人類全運鐵蛋白對在抗 TfR1 Fab 片段上結合的作用

	人類 TfR1 ECD				**石蟹獼猴 TfR1 ECD**			
	k_a (/M/s)	**k_d (1/s)**	**K_D (nM)**	**R_{max} (RU)**	**k_a (/M /s)**	**k_d (1/s)**	**K_D (nM)**	**R_{max} (RU)**
兔抗體 A chi Fab	1.7E+05	1.2E-03	7.0	22	2.3E+05	1.0E-02	43	18
兔抗體 A chi Fab + 1mM holo-huTf	1.7E+05	1.2E-03	6.8	22	2.3E+05	1.0E-02	43	18
兔抗體 B chi Fab	1.4E+05	1.8E-03	12	7.3	2.5E+05	9.5E-04	3.8	11
兔抗體 B chi Fab + 1mM holo-huTf	1.8E+05	1.5E-03	8.2	7.7	2.7E+05	9.4E-04	3.5	10

【0268】 這些檢定顯示，競爭檢定中 holo-huTf 之存在不顯著改變兔抗體 A chi Fab 或兔抗體 B chi Fab 與人類 TfR1 細胞外域(ECD)或石蟹獼猴 TfR1 ECD 之結合。這表明，兩種抗體均不與運鐵蛋白競爭。

實例 7：抗 TfR1 抗體不結合 TfR2

【0269】 在 FACS 期間評估了抗 TfR1 抗體與 TfR2 之交叉反應性。簡而言之，以過度表現人類 TfR2 之 BaF3 細胞進行 FACS 結合檢定。將細胞以 50,000 個細胞/孔/50 µl FACS 緩衝液分散於 U 型底 96 孔盤中並放置於冰上。然後將 250 nM 雙價 huIgG1 抗體添加至細胞中，接著在冰上孵育。將細胞於 FACS 緩衝液中洗滌兩次，且將二抗以 1:400 稀釋添加至孔中，接著在冰上孵育 30 min。將細胞在 FACS 緩衝液中洗滌兩次並固定於在 PBS 中製備之 2% PFA 中。最後，藉由量測 PE 螢光進行流動式細胞測量分析。

【0270】 與顯示在細胞表面上缺乏與 TfR2 受體之結合的與單獨二抗一起孵育之細胞(數據未顯示)相比，與嵌合個體 A mAb 或嵌合抗體 B mAb 一起孵育之細胞不顯示 PE 信號之任何偏移。

實例 8：示範性抗 TfR1 抗體

【0271】 構築了以下示範性抗 TfR1 抗體，且其顯示以高親和力結合靶標(TfR1)：

(1) (i) SEQ ID NO:93 之重鏈 + SEQ ID NO:94 之輕鏈；

(2) (ii) SEQ ID NO:95 之重鏈 + SEQ ID NO:96 之輕鏈；

(3) (iii) SEQ ID NO:97 之重鏈 + SEQ ID NO:96 之輕鏈；

(4) (iv) SEQ ID NO:98 之重鏈 + SEQ ID NO:96 之輕鏈；且

這些抗體中任一者可連接至劑(諸如，核酸(例如，反義寡核苷酸、短干擾 RNA (siRNA)、信使 RNA (mRNA)、微小 RNA (miRNA)、導引 RNA (gRNA)、胺基磷酸酯 N-嗎啉基寡聚物、或適體)以得到綴合物。在一些實施例中，將抗 TfR1 抗體綴合至顆粒，例如脂質顆粒或奈米顆粒，其可含有治療劑，諸如本文所述者。

實例 9：抗體 A cryo-EM 結構

【0272】 為了探索抗原識別之分子基礎，確定以 3.4 Å 解析度的與人類(hu)運鐵蛋白受體(TfR)及 hu 運鐵蛋白(Tf)複合之人源化抗體 A Fab (含有 SEQ ID NO:95 中所示之重鏈序列及 SEQ ID NO:96 中所示之輕鏈序列)之 cryo-EM 結構。藉由將抗體 A 之同源模型及 TfR 與 Tf 之可用晶體結構擬合至 cryo-EM 密度圖中獲得複合物之原子模型(**圖 3**)。最終模型顯示，抗體 A 結合位於 TfR 之頂端域的構形表位。有 22 個來自 TfR 之殘基及 18 個來自抗體 A Fab 之殘基，它們在結合配偶體(binding partner)之 5 Å 內。不連續表位由 hu TfR 之殘基 K231、D245、L246、Y247、T248、P249、E350、G351、D352、C353、P354、S355、D356、K358、T359、D360、S361、R364、M365、V366、T367、E369 形成且含有疏水性、親水性、及帶電荷的殘基之組合。抗體 A 之抗原結合位點由四個 CDR (H1、H2、H3、L3)形成且由重鏈之 S29、S30、S31、Y33、Y52、Y54、S55、N57、Y59、

Y100、Y102、T103、G104、Y105、T106、及 Y107 及輕鏈之 Y93 及 G95 構成(**表 18**)。

表 18：接觸 TfR 的抗體 A 互補位殘基

CDR	**Contact 殘基(<5Å)**	**CDR 序列**
CDR H1	S29、S30 S31、Y33	GIDF**SSS**G**Y**MC (SEQ ID NO:101)
CDR H2	Y52、Y54、S55、N57、Y59	CI**Y**T**YS**S**N**T**Y**YAASVKG(SEQ ID NO:103)
CDR H3	Y100、Y102、T103、G104、Y105、T106、Y107	GT**Y**G**YTGYTY**TMGYFSL (SEQ ID NO:106)
CDR L1		QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)
CDR L2		RASSLES (SEQ ID NO:108)
CDR L3	Y93、G95	QSYY**Y**S**G**SSNYNA (SEQ ID NO:110)

TfR 之 5.0 Å 內的 Contact 殘基以**粗體底線**顯示。

【0273】　抗體 A 識別人類及石蟹獼猴之 TfR，但其不與小鼠 TfR 交叉反應。這些結構研究提供了對抗體 A 之結合特性之詳細理解。TfR 之頂端域中之結合表位主要在人類與石蟹獼猴之間係保守的，但與小鼠顯著不同，其與缺乏來自此物種之抗體 A 之結合一致(**圖 4**)。

實例 10：抗體 B cryo-EM 結構

【0274】　為了探索抗原識別之分子基礎，確定以 3.96 Å 解析度的與 hu TfR 及 hu Tf 複合之人源化抗體 B Fab (含有 SEQ ID NO:99 中所示之重鏈序列及 SEQ ID NO:100 中所示之輕鏈序列)之 cryo-EM 結構。藉由將抗體 B 之同源模型及 TfR 與 Tf 之可用晶體結構擬合至 cryo-EM 密度圖中獲得複合物之原子模型(**圖 5**)。最終模型顯示，抗體 B 結合位於 TfR 之蛋白酶樣域的構形表位。有 15 個來自 TfR 之殘基及 18 個來自抗體 B Fab 之殘基，它們在結合配偶體之 5 Å 內。不連續表位由 hu TfR 之殘基 D139、T141、K145、G490、T491、V517、T518、Y573、K574、I577、E578、R579、I580、P581、及 E582 形成且含有疏水性、親水性、及帶電荷的殘基之組合。抗體 B 之抗原結合位點由五個 CDR (H1、H2、H3、L1、及 L3)形成且由重鏈之 N30、W33、N52、D54、A55、D56、S57、T58、N59、

N100、及 V101 及輕鏈之 N28、I29、G30、V92、R93、G94、及 G95 構成(**表 19**)。

表 19：接觸 TfR 的抗體 B 互補位殘基

CDR	**Contact 殘基(<5Å)**	**CDR 序列**
CDR H1	N30、W33	GFSFS**N**SY**W**IC (SEQ ID NO:116)
CDR H2	N52、D54、A55、D56、S57、T58、N59	CI**NTDADSTN**YASWARG (SEQ ID NO:117)
CDR H3	N100、V101	QN**NV**FDPGYNL (SEQ ID NO:119)
CDR L1	N28、I29、G30	RASQ**NIG**SNLA (SEQ ID NO:120)
CDR L2		DASKLES (SEQ ID NO:122)
CDR L3	V92、R93、G94、G95	QCT**VRGG**AYGNA (SEQ ID NO:124)

TfR 之 5.0 Å 內的 Contact 殘基以**粗體底線**顯示。

【0275】　抗體 B 識別人類及石蟹獼猴之 TfR，但其不與小鼠 TfR 交叉反應。這些結構研究提供了對抗體 B 之結合特性之詳細理解。TfR 之蛋白酶樣域中之結合表位主要在人類與石蟹獼猴之間係保守的，但與小鼠顯著不同，其與缺乏來自此物種之抗體 B 之結合一致(**圖 6**)。

實例 11：抗體 A 之人源化型式之格式變異體

【0276】　製備了抗體 A 之人源化型式之 22 種不同的格式變異體。**表 20** 藉由以下描述各抗體變異體：索引號(其用於識別實驗中所用之抗體)；構成抗體的單獨蛋白質之名稱(Fc 鏈及/或非 Fc 鏈)；描繪抗體之一般結構的圖(選自**圖 7A-7E**)之識別；及抗體之描述。構成各抗體之各單獨蛋白質(Fc 鏈及/或非 Fc 鏈)之胺基酸序列提供於**表 21**。

表 20：人源化抗體 A 格式變異體之蛋白質描述

蛋白質索引	**Fc 鏈 1 號**	**Fc 鏈 2 號**	**非 Fc 鏈**	**「代碼」/圖描繪**	**描述**
1	TOC1796		TOC1775	圖 7A 中之 A	hu 抗體 A 二價 RSU hIgG1.agly
2	TOC1797	TOC1801	TOC1775	圖 7A 中之 B	hu 抗體 A 單價 RSU hIgG1.agly (KIH-SS)
3	TOC1798		TOC1775	圖 7A 中之 C	Fc hIgG1.agly 抗體 A Fab 二價 USD
4	TOC1799	TOC1801	TOC1775	圖 7A 中之 D	Fc hIgG1.agly 抗體 A Fab 單價 USD (KIH-SS)
5	TOC1785		TOC1715	VH 融合物集	Fc hIgG1.agly-DelPG-抗體 A

				合 / 圖 7B	Fab VH 融合物
6	TOC1786		TOC1715	VH 融合物集合	Fc hIgG1.agly-DelG-抗體 A Fab VH 融合物
7	TOC1787		TOC1715	VH 融合物集合 / 圖 7B	Fc hIgG1.agly-抗體 A Fab VH 融合物
8	TOC1710		TOC1715	VH 融合物集合 / 圖 7B	Fc hIgG1.agly-S-抗體 A Fab VH 融合物
9	TOC1711		TOC1715	VH 融合物集合 / 圖 7B	Fc hIgG1.agly-SG2-抗體 A Fab VH 融合物
10	TOC1712		TOC1715	VH 融合物集合 / 圖 7B	Fc hIgG1.agly-SG4-抗體 A Fab VH 融合物
11	TOC1713		TOC1715	VH 融合物集合 / 圖 7B	Fc hIgG1.agly-SG4SG4-抗體 A Fab VH 融合物
12	TOC1714		TOC1715	VH 融合物集合 / 圖 7B	Fc hIgG1.agly-SG4SG4SG4-抗體 A Fab VH 融合物
13	TOC1788		TOC1721	VL 融合物集合 / 圖 7C	Fc hIgG1.agly-DelPG-抗體 A Fab VL 融合物
14	TOC1789		TOC1721	VL 融合物集合 / 圖 7C	Fc hIgG1.agly-DelG-抗體 A Fab VL 融合物
15	TOC1790		TOC1721	VL 融合物集合 / 圖 7C	Fc hIgG1.agly-抗體 A Fab VL 融合物
16	TOC1791		TOC1721	VL 融合物集合 / 圖 7C	Fc hIgG1.agly-S-抗體 A Fab VL 融合物
17	TOC1792		TOC1721	VL 融合物集合 / 圖 7C	Fc hIgG1.agly-SG2-抗體 A Fab VL 融合物
18	TOC1793		TOC1721	VL 融合物集合 / 圖 7C	Fc hIgG1.agly-SG4-抗體 A Fab VL 融合物
19	TOC1794		TOC1721	VL 融合物集合 / 圖 7C	Fc hIgG1.agly-SG4SG4-抗體 A Fab VL 融合物
20	TOC1795		TOC1721	VL 融合物集合 / 圖 7C	Fc hIgG1.agly-SG4SG4SG4-抗體 A Fab VL 融合物
21	TOC1728			J /圖 7D	Fc hIgG1.agly-SG4SG4-抗體 A VH-VL scFv
22	TOC1729			K /圖 7E	Fc hIgG1.agly-SG4SG4-抗體 A VL-VH scFv

表 21：抗體組分之蛋白質序列

蛋白質 ID	蛋白質描述	蛋白質序列
TOC1785	hIgG1.agly-DelPG-抗體 A VH-CH1 (SEQ ID NO:174)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSQSLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYY AASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTY GYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS

		KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSC
TOC1786	hIgG1.agly-DelG-抗體 A VH-CH1 (SEQ ID NO:175)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPQSLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTY YAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGT YGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSC
TOC1787	hIgG1.agly-抗體 A VH-CH1 (SEQ ID NO:176)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGQSLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSN TYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCAR GTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSC
TOC1710	hIgG1.agly-S-抗體 A VH-CH1 (SEQ ID NO:177)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSQSLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSN TYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCAR GTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSC
TOC1711	hIgG1.agly-SG2-抗體 A VH-CH1 (SEQ ID NO:178)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGQSLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTY SSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYC ARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSC
TOC1712	hIgG1.agly-S	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

	G4-抗體 A VH-CH1 (SEQ ID NO:179)	VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGQSLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIY TYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVY YCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSC
TOC1713	hIgG1.agly-SG4SG4-抗體 A VH-CH1 (SEQ ID NO:180)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGQSLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEW VGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTE DTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSC
TOC1714	hIgG1.agly-SG4SG4SG4-抗體 A VH-CH1 (SEQ ID NO:181)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGQS LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPG KGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQM NSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
TOC1788	hIgG1.agly-DelPG-抗體 A VL-Ck (SEQ ID NO:182)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSDIQMTQSPSTLSASVGDRVT ITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
TOC1789	hIgG1.agly-DelG-抗體 A VL-Ck (SEQ ID NO:183)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPDIQMTQSPSTLSASVGDRV

		TITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
TOC1790	hIgG1.agly-抗體 A VL-Ck (SEQ ID NO:184)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGDIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNA FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
TOC1791	hIgG1.agly-S-抗體 A VL-Ck (SEQ ID NO:185)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSDIQMTQSPSTLSASVGD RVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYN AFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
TOC1792	hIgG1.agly-SG2-抗體 A VL-Ck (SEQ ID NO:186)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGDIQMTQSPSTLSASV GDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLES GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSN YNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
TOC1793	hIgG1.agly-SG4-抗體 A VL-Ck (SEQ ID NO:187)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGDIQMTQSPSTLSA SVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGS SNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
TOC1794	hIgG1.agly-SG4SG4-抗體	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV

	A VL-Ck (SEQ ID NO:188)	VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGDIQMTQS PSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLI YRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQS YYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
TOC1795	hIgG1.agly-SG4SG4SG4-抗體 A VL-Ck (SEQ ID NO:189)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGDI QMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGK APKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT YYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
TOC1728	hIgG1.agly-SG4SG4-抗體 A VH-VL scFv (SEQ ID NO:190)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGQSLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEW VGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTE DTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQN INSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIK
TOC1729	hIgG1.agly-SG4SG4-抗體 A VL-VH scFv (SEQ ID NO:191)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGDIQMTQS PSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLI YRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQS YYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQSLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKG LEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSL KTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVS S
TOC1796	hu 抗體 A 二價 RSU hIgG1.agly (SEQ ID NO:192)	QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQA PGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQ MNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

		QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
TOC1797	hu 抗體 A 一臂 RSU hIgG1.agly (杵+cys) (SEQ ID NO:193)	QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQA PGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQ MNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDE LTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
TOC1798	Fc hIgG1.agly 抗體 A Fab 二價 USD (SEQ ID NO:180)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGQSLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEW VGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTE DTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSC
TOC1799	Fc hIgG1.agly 抗體 A Fab 一臂 USD (杵+cys) (SEQ ID NO:194)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGGQSLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWV GCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTED TAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSC
TOC1801	Fc hIgG1.ag(N297Q) (臼 +cys) (SEQ ID NO:195)	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
TOC1715	抗體 A LC hκ Cterm HA (SEQ ID	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPG KAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS

	NO:196)	DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGECTGYPYDVPDYA
TOC1721	抗體 A VH CH1 HA 融合物 (SEQ ID NO:197)	QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQA PGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQ MNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCTGYPYDVPDYA
TOC1775	抗體 A LC hκ (SEQ ID NO:94)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPG KAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

【0277】 使用慢病毒質體轉導缺乏倉鼠 TfR 之 CHO 細胞以表現全長人類或石蟹獼猴 TfR。藉由以下進行流動式細胞測量術：將具有石蟹獼猴或人類 TfR 之 CHO 細胞(50,000 個細胞/孔，100 微升)與滴定的測試物品(藉由蛋白質索引 1、2、3、或 4 識別之抗體)一起在冰上孵育 1 小時，接著洗滌兩次，將其與二級抗人類 Fc PE 標記之綴合物(Jackson Immunoresearch)一起孵育，洗滌兩次，並用 1%多聚甲醛固定，之後在流動式細胞測量儀上分析。

【0278】 所測試之所有四種抗體格式(藉由蛋白質索引 1、2、3、及 4 識別之抗體)與石蟹獼猴及人類 TfR 均很好地結合，與兩種物種之結合幾乎相同(**圖 8A-8B** 及**表 22**)。二價構築體由於其結合親合力而表現出與細胞之結合略微較高。

表 22：人源化抗體 A 格式變異體與石蟹獼猴及人類 TfR 之結合

蛋白質索引	**描述**	**EC50 (nM) cyTfR**	**EC50 (nM) huTfR**
1	hu 抗體 A 二價 RSU hIgG1.agly	0.1	0.3
2	hu 抗體 A 單價 RSU hIgG1.agly (KIH-SS)	1.3	0.7
3	Fc hIgG1.agly 抗體 A Fab 二價 USD	1.7	0.5
4	Fc hIgG1.agly 抗體 A Fab 單價 USD (KIH-SS)	2.5	0.8

【0279】 評定了不同格式之抗體 A 之人源化型式之運鐵蛋白置換。將缺乏倉鼠 TfR 且過度表現人類 TfR 之 CHO 細胞與 3 nM 的 AlexaFluor647 綴合之運鐵蛋白及指定濃度的滴定之測試物品(藉由蛋白質索引 1、2、3、或 4 識別之抗體)一

起在冰上孵育 1 小時，洗滌三次，用 1%多聚甲醛固定，且藉由流動式細胞測量術分析螢光運鐵蛋白之置換。

【0280】　右側向上的(「RSU」)構築體(蛋白質索引 1 及 2)均顯示最小的 Tf 置換(**圖 9A**)。二價 RSU (蛋白質索引 1)顯示在>2 nM 之濃度下約 10%的 Tf 置換。

【0281】　顛倒的(「USD」)構築體(蛋白質索引 3 及 4)均顯示約 40%的 Tf 置換(**圖 9B**)。這可能係由這些構築體之 Fc 與運鐵蛋白之間的立體抵觸(steric clash)造成。

【0282】　藉由表面電漿子共振，在 Biacore 8K+儀器上，在 25°C下，使用 CM5 晶片上之捕獲具有 N 末端 Hisx6 標籤之人類或石蟹獼猴 TfR 之胞外域(ECD)的抗 His 標籤捕獲，研究在存在或不存在人類全運鐵蛋白之情況下抗 TfR 人源化抗體 A 單價 Fc 融合物(蛋白質索引 2 及 4)與 TfR 之結合。在 pH 7.4 的具有 3 mM EDTA、0.05% BSA、0.005% P20 之 hepes 緩衝鹽水中進行結合。對於測試與運鐵蛋白之競爭，將表面捕獲之 TfR ECD 用 1 微莫耳人類全運鐵蛋白預飽和，之後注射測試物品(蛋白質索引 2 或 4)。以 0.2 至 200 nM 之 4 倍稀釋系列滴定單價抗體。將多循環動力學擬合至 1:1 結合模型以生成結合參數。抗 TfR 人源化抗體 A 單價 Fc 融合物與 TfR 之結合不受運鐵蛋白的影響(**表 23**)。

表 23：在存在或不存在運鐵蛋白之情況下人源化抗體 A 單價 Fc 融合物與 TfR 之結合

		人類 TfR ECD 結合				石蟹獼猴 TfR ECD 結合			
	Tf (1uM)	**k_a (/M.s)**	**k_d (/s)**	**K_D (nM)**	**R_{max} (%)**	**k_a (/M.s)**	**k_d (/s)**	**K_D (nM)**	**R_{max} (%)**
蛋白質索引 2 (hu 抗體 A 單價 RSU hIgG1.agly (KIH-SS))	-	6.3E+05	1.1E-03	1.7	74	1.4E+06	6.8E-03	5.0	80
	+	7.0E+05	8.9E-04	1.3	73	1.5E+06	7.6E-03	5.2	76
蛋白質索引 4 (Fc hIgG1.agly 抗	-	4.1E+05	9.8E-04	2.4	75	8.2E+05	4.9E-03	6.0	80
	+	3.0E+0	7.6E-0	2.5	76	6.0E+0	5.8E-0	9.6	78

體 A Fab 單價 USD (KIH-SS))		5	4			5	3		

【0283】 藉由表面電漿子共振，在 Biacore 8K+儀器上，在 25°C下，使用 CM5 晶片上之捕獲具有 N 末端 Hisx6 標籤之人類或石蟹獼猴 TfR 之胞外域(ECD)的抗 His 標籤捕獲，研究在存在或不存在人源化抗體 A 之單價型式(蛋白質索引 2 及 4)之情況下人類全運鐵蛋白與石蟹獼猴 TfR ECD 之結合。在 pH 7.4 的具有 3 mM EDTA、0.05% BSA、0.005% P20 之 hepes 緩衝鹽水中進行結合。對於測試與 TfR 之競爭，將表面捕獲之 TfR ECD 用 200 nM 人源化抗體 A (蛋白質索引 2 或 4)預飽和，之後以 0.2 至 200 nM 的 4 倍稀釋序列注射人類全運鐵蛋白。將多循環動力學擬合至 1:1 結合模型以生成結合參數。在顛倒的格式(USD，Fc-Fab)中，單價抗 TfR 人源化抗體 A 弱化運鐵蛋白與 TfR 之結合(**表 24**)。在右側向上的格式(RSU，Fab-Fc)中，單價抗 TfR 人源化抗體 A 不影響運鐵蛋白與 TfR 之結合(**表 24**)。

表 24：單價人源化抗體 A Fc 融合對與運鐵蛋白與 TfR 之結合的作用

測試物品	**經預飽和之競爭物**	**cyTfR ECD**	
		表觀 KD (nM)	**Rmax (%)**
Holo huTf	無	3.1	38
Holo huTf	200 nM **蛋白質索引 2** (抗體 A hIgG1.agly 單價 RSU)	3.9	34
Holo huTf	200 nM **蛋白質索引 4** (hIgG1.agly -抗體 A 單價 USD)	9.8	31

【0284】 將缺乏倉鼠 TfR 且過度表現人類 TfR 之 CHO 細胞與 3 nM 的 AlexaFluor647 綴合之運鐵蛋白及指定濃度的滴定之測試物品(抗體--蛋白質索引 3 或 14)一起在冰上孵育 1 小時，洗滌三次，用 1%多聚甲醛固定，且藉由流動式細胞測量術分析螢光運鐵蛋白之置換。具有透過 Fab VH N 末端連接至 Fc 之 C 末端的 Fab 之以 USD 格式的人源化抗體 A 誘導自細胞表面 huTfR 近似 40%的運鐵蛋白(Tf-AF647)置換(**圖 10**；由「x」識別之蛋白質索引 3)。這藉由透過 VL 域之 N 末端將 Fab 連接至 Fc 並縮短 Fc 與 Fab 之間的連接子來最小化(**圖 10**；由三

角形識別之蛋白質索引 14)。

【0285】 使用缺乏倉鼠 TfR 且過度表現全長人類 TfR 之 CHO 細胞在流式細胞測量術實驗中測試抗 TfR 抗體之結合。藉由以下進行流動式細胞測量術：將表現人類 TfR 之 CHO 細胞(近似 50,000 個細胞/孔，100 微升)與滴定的測試物品(蛋白質指數 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、16、17、18、19、或 20)一起在冰上孵育 1 小時，接著洗滌兩次，將其與二級抗人類 IgG PE 綴合物(Jackson Immunoresearch)一起孵育，洗滌兩次，並用 1%多聚甲醛固定，之後在流動式細胞測量儀上分析。

【0286】 經由 VH N 末端(蛋白質索引 5、6、7、8、9、10、11、及 12)或 VL N 末端(蛋白質索引 13、14、16、17、18、19、及 20)融合至 Fc 之 C 末端的人源化抗體 A Fab 得到類似的結合結果(**表 25**)。此外，Fc 與 Fab 之間的連接子可自 15 個胺基酸(3x SG4)變化至「負 2」(其中移除了 CH3 域之最後兩個殘基(Pro-Gly))。應注意，當將 Fc 融合至 Fab 之 VL 域其連接子短時，最大平均螢光強度發生變化，其可能歸因於測試物品中二抗有立體阻礙。

表 25：人源化抗體 A 可經由其 VH 或 VL N 末端且以較長或較短連接子融合至 Fc 而無明顯的結合損失

蛋白質索引	**EC50 (nM)**	**最大 MFI (擬合)**
5	0.29	1191
6	0.35	1189
7	0.27	1183
8	0.21	1232
9	0.26	1244
10	0.20	1290
11	0.22	1300
12	0.15	1359
13	0.20	553
14	0.31	498
16	0.20	567
17	0.32	497
18	0.26	527
19	0.33	659
20	0.32	1167

【0287】 使用缺乏倉鼠 TfR 且過度表現全長人類 TfR 之 CHO 細胞在流式細胞測量術實驗中測試抗 TfR 抗體之結合。藉由以下進行流動式細胞測量術：將表現人類 TfR 之 CHO 細胞(近似 50,000 個細胞/孔，100 微升)與滴定的測試物品(蛋白質指數 3、21、或 22)一起在冰上孵育 1 小時，接著洗滌兩次，將其與二級抗人類 IgG PE 綴合物(Jackson Immunoresearch)一起孵育，洗滌兩次，並用 1%多聚甲醛固定，之後在流動式細胞測量儀上分析。

【0288】 當人源化抗體 A 之 VH 及 VL 域轉化成 scFv 格式且融合至人類 IgG Fc 之 C 末端時，它們保留與人類 TfR 之結合(**表 26**)。MFI 中差異明顯可能歸因於可用於非 scFv 格式的二級偵測抗體的表位較大。

表 26：重新格式化為 scFv 的人源化抗體 A 保留與 TfR 之結合

蛋白質索引	**描述**	**EC50 (nM)**	**最大 MFI (擬合)**
3	Fc hIgG1.agly 抗體 A Fab 二價 USD	0.28	1325
21	Fc hIgG1.agly-SG4SG4-抗體 A VH-VL scFv	0.21	415
22	Fc hIgG1.agly-SG4SG4-抗體 A VL-VH scFv	0.18	395

其他實施例

【0289】 儘管本發明已結合其詳細描述進行描述，但前述描述旨在說明而非限制由所附申請專利範圍之範疇限定的本發明之範疇。其他態樣、優點、及修改在以下申請專利範圍之範疇內。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="13751-
0357TW1_SL.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2022-12-15">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>111132949</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-08-31</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>13751-0357TW1</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/239,630</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-09-01</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商百健MA公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>BIOGEN MA INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗運鐵蛋白受體抗體及其用途</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>215</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>760</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..760</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAVDEEENADNNTKANVTKPKRC
SGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLGYCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDFPAARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFTG
TIKLLNENSYVPREAGSQKDENLALYVENQFREFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAY
SKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSFFGHAH
LGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLK
EIKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAWGPGAAKSGVGTALLLKLAQMFSDMVLKDGFQPSRSIIFASWSAGDFGSVG
ATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNWASKVEKLTLDNAAF
PFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELIERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTHDVELNLDYERYNSQLLSFV
RDLNQYRADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFVMKKLNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPFRHVFW
GSGSHTLPALLENLKLRKQNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>760</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..760</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>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>石蟹獮猴</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAVDDEENADNNTKANGTKPKRC
GGNICYGTIAVIIFFLIGFMIGYLGYCKGVEPKTECERLAGTESPAREEPEEDFPAAPRLYWDDLKRKLSEKLDTTDFTS
TIKLLNENLYVPREAGSQKDENLALYIENQFREFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVAY
SKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKADLSFFGHAH
LGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLK
ETKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAWGPGAAKSSVGTALLLKLAQMFSDMVLKDGFQPSRSIIFASWSAGDFGSVG
ATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQDVKHPVTGRSLYQDSNWASKVEKLTLDNAAF
PFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTHDTELNLDYERYNSQLLLFL
RDLNQYRADVKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKFVMKKLNDRVMRVEYYFLSPYVSPKESPFRHVFW
GSGSHTLSALLESLKLRRQNNSAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>763</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..763</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q3">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAADEEENADNNMKASVRKPKRF
NGRLCFAAIALVIFFLIGFMSGYLGYCKRVEQKEECVKLAETEETDKSETMETEDVPTSSRLYWADLKTLLSEKLNSIEF
ADTIKQLSQNTYTPREAGSQKDESLAYYIENQFHEFKFSKVWRDEHYVKIQVKSSIGQNMVTIVQSNGNLDPVESPEGYV
AFSKPTEVSGKLVHANFGTKKDFEELSYSVNGSLVIVRAGEITFAEKVANAQSFNAIGVLIYMDKNKFPVVEADLALFGH
AHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGKMEGSCPARWNIDSSCKLELSQNQNVKLIVKNV
LKERRILNIFGVIKGYEEPDRYVVVGAQRDALGAGVAAKSSVGTGLLLKLAQVFSDMISKDGFRPSRSIIFASWTAGDFG

AVGATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKVVLGTSNFKVSASPLLYTLMGKIMQDVKHPVDGKSLYRDSNWISKVEKLSFDN
AAYPFLAYSGIPAVSFCFCEDADYPYLGTRLDTYEALTQKVPQLNQMVRTAAEVAGQLIIKLTHDVELNLDYEMYNSKLL
SFMKDLNQFKTDIRDMGLSLQWLYSARGDYFRATSRLTTDFHNAEKTNRFVMREINDRIMKVEYHFLSPYVSPRESPFRH
IFWGSGSHTLSALVENLKLRQKNITAFNETLFRNQLALATWTIQGVANALSGDIWNIDNEF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <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="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLEESGGGLVQPGASLTLTCKASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWIGCIYTYSSNTYYAS
WAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>127</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..127</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMAWVRQAPGKGLEWVGAIYTYSSNTYYA
ASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>126</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..126</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMAWVRQAPGKGLEWVGAIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <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="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMAWVRQAPGKGLEWVGAIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <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="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCKASGIDFSSSGYMAWVRQAPGKGLEWVGAIYTYSSNTYYAS
WAKGRFTISKDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <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="q9">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCKASGIDFSSSGYMSWVRQAPGKGLEWVGVIYTYSSNTYYAS
WAKGRFTISKDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <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="q10">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCKASGIDFSSSGYMSWVRQAPGKGLEWVGRIYTYSSNTYYAS
WAKGRFTISKDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <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="q11">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCKASGIDFSSSGYMSWVRQAPGKGLEWVGYIYTYSSNTYYAS
WAKGRFTISKDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <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="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCKASGIDFSSSGYMHWVRQAPGKGLEWVGAIYTYSSNTYYAS
WAKGRFTISKDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="13">
   <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="q13">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCKASGIDFSSSGYMAWVRQAPGKGLEWVGAIYTYSSNTYYAS
WAKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>127</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..127</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYA
ASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>126</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..126</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <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="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
<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="q17">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCKASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAS
WAKGRFTISKDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
<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="q18">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCKASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAS
WAKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <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="q19">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLEESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFSFSNSYWICWVRQAPGKGLEWIGCINTDADSTNYAS
WARGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTASYFCARQNNVFDPGYNLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <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="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSNSYWIAWVRQAPGKGLEWVAAINTDADSTNYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <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="q21">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSNSYWIAWVRQAPGKGLEWVAAINTDADSTNYAD
SVKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <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="q22">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSNSYWISWVRQAPGKGLEWVAVINTDADSTNYAD
SVKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <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="q23">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSNSYWISWVRQAPGKGLEWVARINTDADSTNYAD
SVKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <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="q24">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSNSYWISWVRQAPGKGLEWVAYINTDADSTNYAD
SVKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</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="q25">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSNSYWIHWVRQAPGKGLEWVAAINTDADSTNYAD
SVKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <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="q26">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGFSFSNSYWIAWVRQAPGKGLEWVAAINTDADSTNYAD
SVKGRFTISKDSSTTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <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="q27">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSNSYWIAWVRQAPGKGLEWVAAINTDADSTNYAS
WARGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="28">
   <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="q28">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGFSFSNSYWIAWVRQAPGKGLEWVAAINTDADSTNYAS
WARGRFTISKTSSTTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <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="q29">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSNSYWICWVRQAPGKGLEWVGCINTDADSTNYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <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="q30">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSNSYWICWVRQAPGKGLEWVGCINTDADSTNYAD
SVKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <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="q31">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGFSFSNSYWICWVRQAPGKGLEWVGCINTDADSTNYAD
SVKGRFTISKDSSTTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <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="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSNSYWICWVRQAPGKGLEWVGCINTDADSTNYAS
WARGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <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="q33">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGFSFSNSYWICWVRQAPGKGLEWVGCINTDADSTNYAS
WARGRFTISKTSSTTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGPGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <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="q34">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELDMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQNINSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRF
KGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTELEIL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <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="q35">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <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="q36">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="37">
    <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="q37">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELDMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <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="q38">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELVLTQTPASVSEAVGGTVTIKCQASQNIGSNLAWYQQKPGQPPKLLIYDASKLASGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQCTVRGGAYGNAFGGGTEVVVK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <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="q39">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASKLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQTVRGGAYGLAFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="40">
    <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="q40">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASKLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQATVRGGAYGLAFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <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="q41">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASKLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQCTVRGGAYGNAFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <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="q42">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASKLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSTVRGGAYGNAFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="43">
    <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="q43">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASKLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQTTVRGGAYGNAFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <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="q44">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASKLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQVTVRGGAYGNAFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <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="q45">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <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="q46">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <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="q47">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <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="q48">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <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="q49">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <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="q50">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <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="q51">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q52">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..23</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <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="q54">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <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="q55">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</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>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPEFLGGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <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="q57">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <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="q58">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</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>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
 <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="q60">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EPKSCDK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
 <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="q61">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
 <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="q62">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <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="q63">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
 <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="q64">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
 <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="q65">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
 <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="q66">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
 <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="q67">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
 <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="q68">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="69">
   <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="q69">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q70">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
 <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="q71">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPEL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q72">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPELL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="73">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q73">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPELLG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <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="q75">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ESKY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <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="q76">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</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>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
 <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="q78">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
 <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="q79">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ESKYGPPC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
 <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="q80">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <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="q81">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <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="q82">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="83">
   <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="q83">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPA</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
 <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="q84">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
 <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="q85">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
 <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="q86">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPEF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
```

```
 <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="q87">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPEFL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q88">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPEFLG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
 <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="q89">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPEFLGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q90">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCPAPEFLGGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
 <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="q91">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>236</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..236</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q93">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="94">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q94">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>225</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..225</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>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR
VES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <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="q96">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>232</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..232</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q97">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VESKYGPPCP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>228</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..228</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="99">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>230</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..230</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q99">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGFSFSNSYWICWVRQAPGKGLEWVGCINTDADSTNYAS
WARGRFTISKTSSTTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARQNNVFDPGYNLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="100">
   <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="q100">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASKLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQCTVRGGAYGNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <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="q101">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GIDFSSSGYMC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
 <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="q102">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GIDFSSSGYMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
 <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="q103">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>CIYTYSSNTYYAASVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
 <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="q104">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>CIYTYSSNTYYASWAKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
 <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="q105">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AIYTYSSNTYYASWAKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
 <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="q106">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GTYGYTGYTYTMGYFSL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="107">
   <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="q107">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QASQNINSYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
 <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="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASSLES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
 <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="q109">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASTLAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
 <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="q110">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QSYYYSGSSNYNA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
 <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="q111">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GIDFSSSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
 <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="q112">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TYSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
 <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="q113">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TYGYTGYTYTMGYFS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
 <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="q114">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SQNINSY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
 <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="q115">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YYYSGSSNYN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
 <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="q116">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFSFSNSYWIC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
 <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="q117">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>CINTDADSTNYASWARG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
 <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="q118">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>CINTDADSTNYADSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="119">
   <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="q119">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QNNVFDPGYNL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="120">
   <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="q120">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQNIGSNLA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="121">
   <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="q121">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>QASQNIGSNLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="122">
 <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="q122">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DASKLES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123">
 <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="q123">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DASKLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
 <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="q124">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QCTVRGGAYGNA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="125">
<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="q125">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSTVRGGAYGNA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
<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="q126">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QTTVRGGAYGNA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
 <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="q127">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVTVRGGAYGNA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="128">
 <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="q128">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFSFSNSY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <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="q129">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TDAD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
 <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="q130">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NNVFDPGYN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="131">
 <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="q131">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SQNIGSN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
 <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="q132">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TVRGGAYGN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="133">
 <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="q133">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GIDFSSSGYMA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
 <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="q134">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GIDFSSSGYMS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="135">
   <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="q135">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AIYTYSSNTYYAASVKG</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
 <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="q136">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VIYTYSSNTYYASWAKG</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="q137">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIYTYSSNTYYASWAKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="138">
 <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="q138">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YIYTYSSNTYYASWAKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
```

```
 <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="q139">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFSFSNSYWIA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
 <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="q140">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFSFSNSYWIS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="141">
 <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="q141">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFSFSNSYWIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="142">
 <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="q142">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AINTDADSTNYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="143">
 <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="q143">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>VINTDADSTNYADSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="144">
 <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="q144">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RINTDADSTNYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
 <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="q145">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YINTDADSTNYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
 <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="q146">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AINTDADSTNYASWARG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
 <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="q147">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQTVRGGAYGLA</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="q148">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QATVRGGAYGLA</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="q149">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q150">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GIDFSSSGYMX</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="150">
   <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="q151">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q152">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>cysteine, alanine or histidine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>半胱胺酸、丙胺酸或組胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GIDFSSSGYMX</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="151">
   <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="q153">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q154">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
```

```
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier id="q155">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier id="q156">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier id="q157">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
 </INSDSeq_feature-table>
 <INSDSeq_sequence>XIYTYSSNTYYAXXXKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
 <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="q158">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q159">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>cysteine or alanine</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>半胱胺酸或丙胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q160">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>serine or alanine</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸或丙胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q161">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>tryptophan or serine</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>色胺酸或絲胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q162">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>alanine or valine</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>丙胺酸或纈胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>XIYTYSSNTYYAXXXKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="153">
 <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="q163">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q164">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q165">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASXLXS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="154">
 <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="q166">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q167">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>threonine or serine</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>蘇胺酸或絲胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q168">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>alanine or glutamic acid</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>丙胺酸或麩胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASXLXS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="155">
 <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="q169">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q170">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GFSFSNSYWIX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="156">
  <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="q171">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q172">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>cysteine, alanine, or
histidine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>半胱胺酸、丙胺酸或組胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFSFSNSYWIX</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="157">
 <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="q173">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q174">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q175">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q176">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q177">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q178">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>XINTDADSTNYAXXXXG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
 <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="q179">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q180">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>cysteine or alanine</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>半胱胺酸或丙胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q181">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>serine or aspartic acid</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>絲胺酸或天冬胺酸</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q182">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>tryptophan or serine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>色胺酸或絲胺酸</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q183">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>alanine or valine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>丙胺酸或纈胺酸</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q184">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>arginine or lysine</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>精胺酸或離胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>XINTDADSTNYAXXXXG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="159">
 <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="q185">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q186">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>XASQNIGSNLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="160">
 <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="q187">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q188">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>glutamine or arginine</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>麩醯胺或精胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>XASQNIGSNLA</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="161">
 <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="q189">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q190">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DASKLXS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="162">
```

```
 <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="q191">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q192">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>alanine or glutamic acid</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>丙胺酸或麩胺酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DASKLXS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="163">
 <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="q193">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q194">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q195">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>

```
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QXTVRGGAYGXA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="164">
  <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="q196">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q197">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>cysteine, glutamine, alanine, serine, threonine, or
valine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>半胱胺酸、麩醯胺、丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或纈胺
酸</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q198">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>asparagine or leucine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>天冬醯胺或白胺酸</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QXTVRGGAYGXA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="165">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>239</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..239</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q199">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTK
KDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQ
FPPSRSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLKEIKILNIFGVIKGFVEPD
HYVVVGAQRDAWGPGAA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="166">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>239</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..239</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q200">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>石蟹獮猴</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTK
KDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKADLSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQ
FPPSQSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLKETKILNIFGVIKGFVEPD
HYVVVGAQRDAWGPGAA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="167">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>240</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..240</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q201">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SKVWRDEHYVKIQVKSSIGQNMVTIVQSNGNLDPVESPEGYVAFSKPTEVSGKLVHANFGTK
KDFEELSYSVNGSLVIVRAGEITFAEKVANAQSFNAIGVLIYMDKNKFPVVEADLALFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQ
FPPSQSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGKMEGSCPARWNIDSSCKLELSQNQNVKLIVKNVLKERRILNIFGVIKGYEEPD
RYVVVGAQRDALGAGVAA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="168">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q202">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFTGTIKLLNENSYVPREAGSQKDENLALYVENQFREFKL</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="169">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q203">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>石蟹獮猴</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APRLYWDDLKRKLSEKLDTTDFTSTIKLLNENLYVPREAGSQKDENLALYIENQFREFKL</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="170">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q204">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSRLYWADLKTLLSEKLNSIEFADTIKQLSQNTYTPREAGSQKDESLAYYIENQFHEFKF</
INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="171">
   <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="q205">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNWASKVEKLTLDN
AAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELIERIPELNKVARAAAEVAGQF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="172">
  <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="q206">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>石蟹獮猴</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQDVKHPVTGRSLYQDSNWASKVEKLTLDN
AAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPELNKVARAAAEVAGQF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="173">
  <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="q207">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AFTYINLDKVVLGTSNFKVSASPLLYTLMGKIMQDVKHPVDGKSLYRDSNWISKVEKLSFDN
AAYPFLAYSGIPAVSFCFCEDADYPYLGTRLDTYEALTQKVPQLNQMVRTAAEVAGQL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="174">
   <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="q208">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVY
LQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="175">
  <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="q209">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTV
YLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC</INSDSeq_
sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="176">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>453</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..453</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q210">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTT
VYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="177">
  <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="q211">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSST
TVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="178">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>456</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..456</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q212">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSGGQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTS
STTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="179">
  <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="q213">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSGGGGQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISK
TSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC</IN
SDSeq_sequence>

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="180">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q214">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSGGGGSGGGGQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGR
FTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
C</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="181">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>468</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q215">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSGGGGSGGGGSGGGGQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="182">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>441</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..441</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q216">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ
PDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="183">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>442</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..442</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q217">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL
QPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="184">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>443</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..443</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q218">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS

LQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="185">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>444</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..444</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q219">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS
SLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="186">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q220">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSGGDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLT
ISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequen
ce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="187">
   <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="q221">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSGGGGDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT
LTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequ
ence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="188">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>453</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..453</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q222">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSGGGGSGGGGDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGS
GTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="189">
  <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="q223">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSGGGGSGGGGSGGGGDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="190">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>486</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..486</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q224">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSGGGGSGGGGQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGR
FTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
PSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY
CQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="191">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>486</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..486</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q225">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGSGGGGSGGGGDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRFSGSGS
GTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQSLVESGGGLVQPGGSLRLSC
AASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYG
YTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="192">
  <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="q226">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="193">
  <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="q227">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="194">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>462</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..462</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q228">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQV
SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGGGGSGGGGGQSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAASVKGRF
TISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="195">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>225</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q229">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQV
SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="196">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>229</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..229</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q230">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECTGYP
YDVPDYA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="197">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>239</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..239</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q231">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFSSSGYMCWVRQAPGKGLEWVGCIYTYSSNTYYAA
SVKGRFTISKTSSTTVYLQMNSLKTEDTAVYYCARGTYGYTGYTYTMGYFSLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCTGYPYDVPDYA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="198">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>223</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q232">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
S</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="199">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q233">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="200">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>225</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q234">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="201">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q235">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="202">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q236">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="203">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>225</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q237">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQV
SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="204">
   <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="q238">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="205">
  <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="q239">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGGGGSGGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="206">
  <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="q240">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGGGGSGGGGSGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="207">
 <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="q241">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGGG</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="208">
 <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="q242">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="209">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q243">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HHHHHH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="210">
 <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="q244">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RDDSKNSL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="211">
```

```
 <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="q245">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KTSSTTV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="212">
 <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="q246">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DSVK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="213">
 <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="q247">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SWAR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="214">
 <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="q248">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQM</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="215">
 <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="q249">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
     <INSDSeq_sequence>ELVL</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種抗體，其結合人類運鐵蛋白受體，該抗體包含重鏈可變區(VH)，其包含 VH 互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、及 VH CDR3，其中：

該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMX (SEQ ID NO:149)，其中 X 係任何胺基酸；

該 VH CDR2 包含胺基酸序列 XIYTYSSNTYYAXXXKG (SEQ ID NO:151)，其中 X 係任何胺基酸；且

該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；且

其中該抗體包含輕鏈可變區(VL)，其包含 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3，其中：

該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；

該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASXLXS (SEQ ID NO:153)，其中 X 係任何胺基酸；且

該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)。

【請求項 2】　如請求項 1 之抗體，其中：

該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMX$_1$ (SEQ ID NO:150)，其中 X$_1$ 係 C、A、或 H；

該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_2$IYTYSSNTYYAX$_3$X$_4$X$_5$KG (SEQ ID NO:152)，其中 X$_2$ 係 C 或 A，其中 X$_3$ 係 S 或 A，其中 X$_4$ 係 W 或 S，且其中 X$_5$ 係 A 或 V；

該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；

該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；

該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASX$_6$LX$_7$S (SEQ ID NO:154)，其中 X$_6$ 係 T 或 S，且其中 X$_7$ 係 A 或 E；且

該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)。

【請求項 3】 如請求項 1 之抗體，其中該 VH-CDR1、該 VH-CDR2、及該 VH-CDR3 各自對應於圖 1A 中針對單個 VH 殖株所示之 VH CDR，且其中該 VL-CDR1、該 VL-CDR2、及該 VL-CDR3 各自對應於圖 1C 中針對單個 VL 殖株所示之 VL CDR。

【請求項 4】 如請求項 1 之抗體，其中該 VH-CDR1、該 VH-CDR2、該 VH-CDR3、該 VL-CDR1、該 VL-CDR2、及該 VL-CDR3 各自對應於表 1A 中針對單個殖株所示之 VH 及 VL CDR。

【請求項 5】 如請求項 1 之抗體，其中：

(a) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASTLAS (SEQ ID NO:109)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)；

(b) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMH (SEQ ID NO:102)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 AIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:105)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASSLES (SEQ ID NO:108)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)；

(c) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)；該

VH CDR2 包含胺基酸序列 CIYTYSSNTYYAASVKG (SEQ ID NO:103)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASSLES (SEQ ID NO:108)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)；或

(d) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GIDFSSSGYMC (SEQ ID NO:101)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CIYTYSSNTYYASWAKG (SEQ ID NO:104)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 GTYGYTGYTYTMGYFSL (SEQ ID NO:106)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNINSYLA (SEQ ID NO:107)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 RASSLES (SEQ ID NO:108)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSYYYSGSSNYNA (SEQ ID NO:110)。

【請求項 6】　如前述請求項中任一項之抗體，其中：

(i) 該 VH 與 SEQ ID NO:12 或 15-18 中任一者具有至少 80%、85%、90%、95%、99%、或 100%一致性；且

(ii) 該 VL 與 SEQ ID NO:35-37 中任一者具有至少 80%、85%、90%、95%、99%、或 100%一致性。

【請求項 7】　如請求項 1 之抗體，其中該 VH 包含 SEQ ID NO:4、12、或 15-18 中任一者之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:34-37 之胺基酸序列。

【請求項 8】　如請求項 1 之抗體，其中：

(a) 該 VH 包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列；

(b) 該 VH 包含 SEQ ID NO:12 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列；

(c) 該 VH 包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:35

之胺基酸序列；

(d) 該 VH 包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列；

(e) 該 VH 包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列；或

(f) 該 VH 包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列。

【請求項 9】 一種抗體，其結合人類運鐵蛋白受體且與包含以下之抗體競爭結合人類運鐵蛋白受體：

(a) 包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列之 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO:12 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 VL；

(c) 包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 VL；

(d) 包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 VL；

(e) 包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 VL；或

(f) 包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 VL。

【請求項 10】 一種抗體，其結合人類運鐵蛋白受體，該抗體包含重鏈可變區(VH)，其包含 VH 互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、及 VH CDR3，其中：

該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIX (SEQ ID NO:155)，其中 X

係任何胺基酸；

該 VH CDR2 包含胺基酸序列 XINTDADSTNYAXXXXG (SEQ ID NO:157)，其中 X 係任何胺基酸；且

該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；且

其中該抗體包含輕鏈可變區(VL)，其包含 VL CDR1、VL CDR2、及 VL CDR3，其中：

該 VL CDR1 包含胺基酸序列 XASQNIGSNLA (SEQ ID NO:159)；

該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLXS (SEQ ID NO:161)，其中 X 係任何胺基酸；且

該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QXTVRGGAYGXA (SEQ ID NO:163)，其中 X 係任何胺基酸。

【請求項 11】 如請求項 10 之抗體，其中：

該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIX$_1$ (SEQ ID NO:156)，其中 X$_1$ 係 C、A、或 H；

該 VH CDR2 包含胺基酸序列 X$_2$INTDADSTNYAX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$G (SEQ ID NO:158)，其中 X$_2$ 係 C 或 A，其中 X$_3$ 係 S 或 D，其中 X$_4$ 係 W 或 S，其中 X$_5$ 係 A 或 V，且其中 X$_6$ 係 R 或 K；

該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；

該 VL CDR1 包含胺基酸序列 X$_7$ASQNIGSNLA (SEQ ID NO:160)，其中 X$_7$ 係 Q 或 R；

該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLX$_8$S (SEQ ID NO:162)，其中 X$_8$ 係 A 或 E；且

該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QX$_9$TVRGGAYGX$_{10}$A (SEQ ID NO:164)，其中 X$_9$ 係 C、Q、A、S、T、或 V，且其中 X$_{10}$ 係 N 或 L。

【請求項 12】 如請求項 10 之抗體，其中該 VH-CDR1、該 VH-CDR2、及該 VH-CDR3 各自對應於圖 1B 中針對單個 VH 殖株所示之 VH CDR，且其中該 VL-CDR1、該 VL-CDR2、及該 VL-CDR3 各自對應於圖 1D 中針對單個 VL 殖株所示之 VL CDR。

【請求項 13】 如請求項 10 之抗體，其中該 VH-CDR1、該 VH-CDR2、該 VH-CDR3、該 VL-CDR1、該 VL-CDR2、及該 VL-CDR3 各自對應於表 2A 中針對單個殖株所示之 VH 及 VL CDR。

【請求項 14】 如請求項 10 之抗體，其中：

(a) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 QASQNIGSNLA (SEQ ID NO:121)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLAS (SEQ ID NO:123)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)；

(b) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYADSVKG (SEQ ID NO:118)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLES (SEQ ID NO:122)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)；

(c) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)；該 VL CDR2 包含胺基

酸序列 DASKLES (SEQ ID NO:122)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QCTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:124)；

(d) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLES (SEQ ID NO:122)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QSTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:125)；

(e) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLES (SEQ ID NO:122)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QTTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:126)；或

(f) 該 VH CDR1 包含胺基酸序列 GFSFSNSYWIC (SEQ ID NO:116)；該 VH CDR2 包含胺基酸序列 CINTDADSTNYASWARG (SEQ ID NO:117)；該 VH CDR3 包含胺基酸序列 QNNVFDPGYNL (SEQ ID NO:119)；該 VL CDR1 包含胺基酸序列 RASQNIGSNLA (SEQ ID NO:120)；該 VL CDR2 包含胺基酸序列 DASKLES (SEQ ID NO:122)；且該 VL CDR3 包含胺基酸序列 QVTVRGGAYGNA (SEQ ID NO:127)。

【請求項 15】 如請求項 10-14 中任一項之抗體，其中：

(i) 該 VH 與 SEQ ID NO:30-33 中任一者具有至少 80%、85%、90%、95%、99%、或 100%一致性；且

(ii) 該 VL 與 SEQ ID NO:41-44 中任一者具有至少 80%、85%、90%、95%、

99%、或 100%一致性。

【請求項 16】 如請求項 10 之抗體，其中該 VH 包含 SEQ ID NO:30-33 中任一者之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 41-44 中任一者之胺基酸序列。

【請求項 17】 如請求項 10 之抗體，其中：

(a) 該 VH 包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列；

(b) 該 VH 包含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列；

(c) 該 VH 包含 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列；

(d) 該 VH 包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列；

(e) 該 VH 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列；

(f) 該 VH 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列；

(g) 該 VH 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；或

(h) 該 VH 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列。

【請求項 18】 一種抗體，其結合人類運鐵蛋白受體且與包含以下之抗體競爭結合人類運鐵蛋白受體：

(a) 包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列之 VL；

(b) 包含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 VL；

(c) 包含 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 VL；

(d) 包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 VL；

(e) 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 VL；

(f) 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列之 VL；

(g) 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列之 VL；或

(h) 包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 VH 及包含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列之 VL。

【請求項 19】 如請求項 1 至 18 中任一項之抗體，其係 Fab 片段或 Fab'片段。

【請求項 20】 如請求項 1 至 18 中任一項之抗體，其係雙特異性抗體、單鏈抗體、Fab 片段、$F(ab')_2$ 片段、Fab'片段、Fsc 片段、Fv 片段、scFv、$sc(Fv)_2$、或雙功能抗體。

【請求項 21】 如請求項 1 至 19 中任一項之抗體，其包含重鏈恆定(CH)域及輕鏈恆定(CL)域。

【請求項 22】 如請求項 21 之抗體，其中該 CH 域包含 CH1 域，其包含 SEQ ID NO:45-52 中任一者中所示之胺基酸序列。

【請求項 23】 如請求項 22 之抗體，其中該 CH1 域包含 SEQ ID NO:45、47、及 49 中任一者中所示之胺基酸序列。

【請求項 24】 如請求項 23 之抗體，其中該 CH1 域與包含 SEQ ID NO:53-55 及 57 中任一者中所示之胺基酸序列之鉸鏈融合。

【請求項 25】 如請求項 22 之抗體，其中該 CH1 域包含 SEQ ID NO:51 中所示之胺基酸序列。

【請求項 26】 如請求項 25 之抗體，其中該 CH1 域與包含胺基酸序列 ES 或 SEQ ID NO:56 中所示之胺基酸序列之鉸鏈融合。

【請求項 27】 如請求項 23 或 25 之抗體，其中該 CH1 域與包含胺基酸序列 ES、ESK、或 SEQ ID NO: 53-90 中任一者中所示之胺基酸序列融合。

【請求項 28】 如請求項 21 至 27 中任一項之抗體，其中該 CL 域包含 SEQ ID NO:91 或 92 中所示之胺基酸序列。

【請求項 29】 如請求項 21 之抗體，其中該抗體包含：

(i) 包含 SEQ ID NO:93 中所示之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO:94 中所示之胺基酸序列之輕鏈；

(ii) 包含 SEQ ID NO:95 中所示之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列之輕鏈；

(iii) 包含 SEQ ID NO:97 中所示之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列之輕鏈；

(iv) 包含 SEQ ID NO:98 中所示之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO:96 中所示之胺基酸序列之輕鏈；或

(v) 包含 SEQ ID NO:99 中所示之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO:100 中所示之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項 30】 一種或多種核酸，其編碼如請求項 1 至 29 中任一項之抗體。

【請求項 31】 一種或多種表現載體，其包含如請求項 30 之一種或多種核酸，該一種或多種核酸可操作地連接至啟動子。

【請求項 32】 一種經分離之細胞，其包含如請求項 30 之一種或多種核酸或如請求項 31 之一種或多種表現載體。

【請求項 33】 一種經分離之細胞，其包含：第一表現載體，其包含編碼第一多肽之第一核酸，該第一多肽包含如請求項 1 至 20 中任一項之抗體之 VH，該第一核酸可操作地連接至啟動子；及第二表現載體，其包含編碼第二多肽之第二核酸，該第二多肽包含如請求項 1 至 20 中任一項之抗體之 VL，該第二核酸可操作地連接至啟動子。

【請求項 34】 一種製備如請求項 1 至 29 中任一項之抗體之方法，其包含培養如請求項 32 或 33 之細胞以及分離該抗體。

【請求項 35】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 29 中任一項之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 36】 一種綴合物，其包含如請求項 1 至 29 中任一項之抗體及一劑。

【請求項 37】 如請求項 36 之綴合物，其中該劑係核酸。

【請求項 38】 如請求項 37 之綴合物，其中該核酸係 mRNA、siRNA、反義寡核苷酸、微小 RNA (miRNA)、導引 RNA (gRNA)、或胺基磷酸酯 N-嗎啉基寡聚物(PMO)。

【請求項 39】 如請求項 37 之綴合物，其中該核酸係反義寡核苷酸。

【請求項 40】 如請求項 36 至 39 中任一項之綴合物，其中該劑經由連接子連接至該抗體。

【請求項 41】 一種在體內遞送一劑之方法，該方法包含向人類個體投與如請求項 36 至 40 中任一項之綴合物。

【請求項 42】 如請求項 41 之方法，其中

(a) 該人類個體患有肌肉性疾病、肌肉性萎縮疾病、動脈硬化性疾病、心臟相關疾病、或溶小體儲積症，且該方法將該劑遞送至肌肉組織；

(b) 該人類個體患有腦病，且該方法將該劑遞送至腦組織；

(c) 該人類個體患有肝病，且該方法將該劑遞送至肝細胞；

(d) 該人類個體患有癌症，且該方法將該劑遞送至腫瘤細胞；或

(e) 該人類個體患有免疫疾患，且該方法將該劑遞送至免疫細胞。

|(發明圖式)|

抗體A全長VH

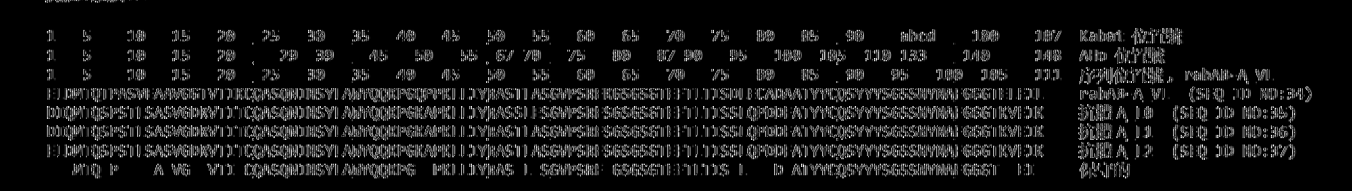
```
1   5    10   15   20   25   30    a    40   45   50 a  55   60   65   70   75   80 abc  85   90   95    abcdefghi    105      113  Kabat 位置號
1   5  9      15   20   25 29   33     45   50   55       65   70   75   80   85   90   95  100  105  110    120  125  130  135  140  145 149  Abb 位置號
·1   5    10   15   20   25   30   35   40   45   50   55   60   65   70  ·74    80   85   90   95   100  105  110  115  120  125  序列位置號，rabAB·A VH
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKT·SSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGPGTLVTVSS  rabAB·A VH  (SEQ ID NO:4)
DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYAASWAKGRFTISKDSSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGQGTLVTVSS  抗體A HC  (SEQ ID NO:5)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYAASWAKGRFTISKDSSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGQGTLVTVSS  抗體A HC  (SEQ ID NO:6)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKT·SSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGPGTLVTVSS  抗體A HC  (SEQ ID NO:7)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKD·SKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGQGTLVTVSS  抗體A HC  (SEQ ID NO:8)
· QSLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKD·SKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGQGTLVTVSS  抗體A HC(SV)  (SEQ ID NO:9)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKD·SKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGQGTLVTVSS  抗體A HC(SR)(SEQ ID NO:10)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKD·SKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGQGTLVTVSS  抗體A HC(SV)(SEQ ID NO:11)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKD·SKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGQGTLVTVSS  抗體A HC(HA)(SEQ ID NO:12)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKT·SSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGPGTLVTVSS  抗體A HC  (SEQ ID NO:13)
DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKDSSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGQGTLVTVSS  抗體A HC  (SEQ ID NO:14)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKDSSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGQGTLVTVSS  抗體A HC  (SEQ ID NO:15)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKT·SSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGPGTLVTVSS  抗體A HC  (SEQ ID NO:16)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKD·SKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGQGTLVTVSS  抗體A HC  (SEQ ID NO:17)
· QSLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LWVGCIYTSSNTYYASWAKGRFTISKT·SSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGTYGYIYGYTYIWGYLSGLWGPGTLVTVSS  抗體A HC  (SEQ ID NO:18)
   I. LSGGG VQP SL I. C ASGDSSSSTYAMVWVRQAPGKG LW G IYTSSNTYYA   KGRFTIS  S     LQM SL  EDA Y CARGTYGYIYGYTYIWGYLSG GTLVTVSS  截斷物
```

|(圖 1A)|

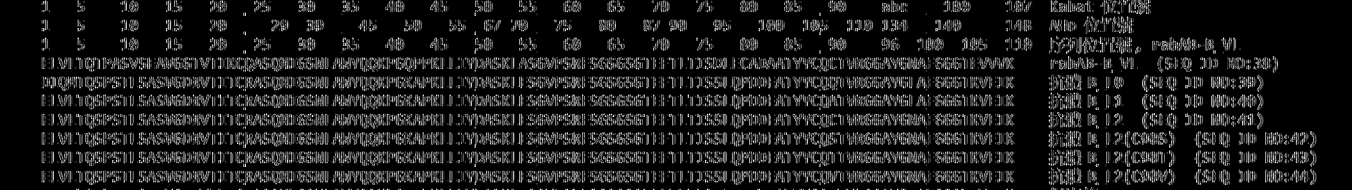
抗體B全長VH

```
1   5    10   15   20   25   30    a    40   45   50 a  55   60   65   70   75   80 abc  85   90   95    abc    105      119  Kabat 位置號
1   5  9      15   20   25 29   33     45   50   55       65   70   75   80   85   90   95  100  105  110 115    120  125  140  145 149  Abb 位置號
·1   5    10   15   20   25   30   35   40   45   50   55   60   65   70  ·74    80   85   90   95   100  105  110  115  120  序列位置號，rabAB·B VH
· QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAMISGGGSYTYYADSVKGRFTISRD·NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  rabAB·B VH  (SEQ ID NO:19)
DVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAMISGGGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  抗體B HC  (SEQ ID NO:20)
· QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAMISGGGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  抗體B HC  (SEQ ID NO:21)
· QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAMISGGGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  抗體B HC(SV)  (SEQ ID NO:22)
· QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAMISGGGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  抗體B HC(SR)  (SEQ ID NO:23)
· QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAMISGGGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  抗體B HC(SV)  (SEQ ID NO:24)
· QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAMISGGGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  抗體B HC(HA)  (SEQ ID NO:25)
· QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAMISGGGSYTYYADSVKGRFTISRD·NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  抗體B HC  (SEQ ID NO:26)
· QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAMISGGGSYTYYADSVKGRFTISRD·NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  抗體B HC  (SEQ ID NO:27)
· QSLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAMISGGGSYTYYADSVKGRFTISRD·NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  抗體B HC  (SEQ ID NO:28)
   I. LSGGG VQP SL I. C ASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEW  IMISGGGSYTYYA   KGRFTIS  S  T  LQM SL A EDA Y CARDRYNWDDYFDYWGQGTLVTVSS  截斷物
```

|(圖 1B)|



|(圖 1C)|



|(圖 1D)|

抗體A家族VII



圖 2A

抗體B家族VII

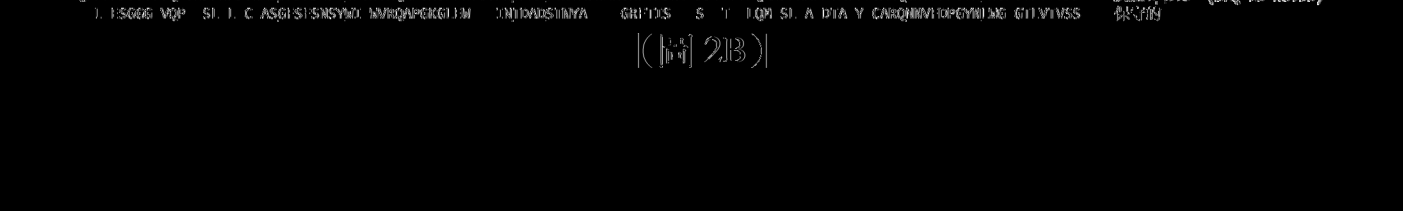


圖 2B

抗體A鹼基VL

```
1   5   10  15  20  25  30  35  40  45  50  55  60  65  70  75  80  85  90  abcd  100  107  Kabat 位置編
1   5   10  15  20    29  35    45  50  55  67 70  75  80  87 90  95  100 105 110 133  140  148  Allo 位置編
1   5   10  15  20  25  30  35  40  45  50  55  60  65  70  75  80  85  90  95  100 105  111  序列位置編，rabAB-A VL
EIVMTQSPASVEAVGGTVTIKCQASQNIDSYLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQSYYYSGSSNYNAIGGGTEVVVK  rabAB-A VL  (SEQ ID NO:34)
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNIDSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAIGGGTKVEIK  抗體A,10  (SEQ ID NO:35)
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNIDSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAIGGGTKVEIK  抗體A,11  (SEQ ID NO:36)
EIVMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNIDSYLAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSYYYSGSSNYNAIGGGTKVEIK  抗體A,12  (SEQ ID NO:37)
   MTQ P    A VG  VTI CQASQNIDSYLAWYQQKPG  PKLLIYRAS L SGVPSRF SGSGSGTEFTLTIS L  D ATYYCQSYYYSGSSNYNAIGGGT  EI     保守的N
```

|(圖 2C)|

抗體B鹼基VL

```
1   5   10  15  20  25  30  35  40  45  50  55  60  65  70  75  80  85  90  abc  100  107  Kabat 位置編
1   5   10  15  20    29  35    45  50  55  67 70  75  80  87 90  95  100 105 110 134  140  148  Allo 位置編
1   5   10  15  20  25  30  35  40  45  50  55  60  65  70  75  80  85  90  96  100 105 110  序列位置編，rabAB-B VL
EIVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDVASKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK  rabAB-B VL  (SEQ ID NO:38)
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDVASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYVRGGAYGMAIGGGTKVEIK  抗體B,10  (SEQ ID NO:39)
EIVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDVASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQATVRGGAYGLAIGGGTKVEIK  抗體B,11  (SEQ ID NO:40)
EIVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDVASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQCYVRGGAYGMAIGGGTKVEIK  抗體B,12  (SEQ ID NO:41)
EIVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDVASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQSTVRGGAYGMAIGGGTKVEIK  抗體B,12(C90S)  (SEQ ID NO:42)
EIVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDVASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQTVRGGAYGMAIGGGTKVEIK  抗體B,12(C90T)  (SEQ ID NO:43)
EIVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDVASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQVVRGGAYGMAIGGGTKVEIK  抗體B,12(C90V)  (SEQ ID NO:44)
    TQ P   S  VG  VTI C ASQNIGSWLAWYQQKPG  PKLLIYDVASKL SGVPSRF SGSGSGTEFTLTIS L  D ATYYCQ TVRGGAYG AIGGGT V  K     保守的
```

|(圖 2D)|

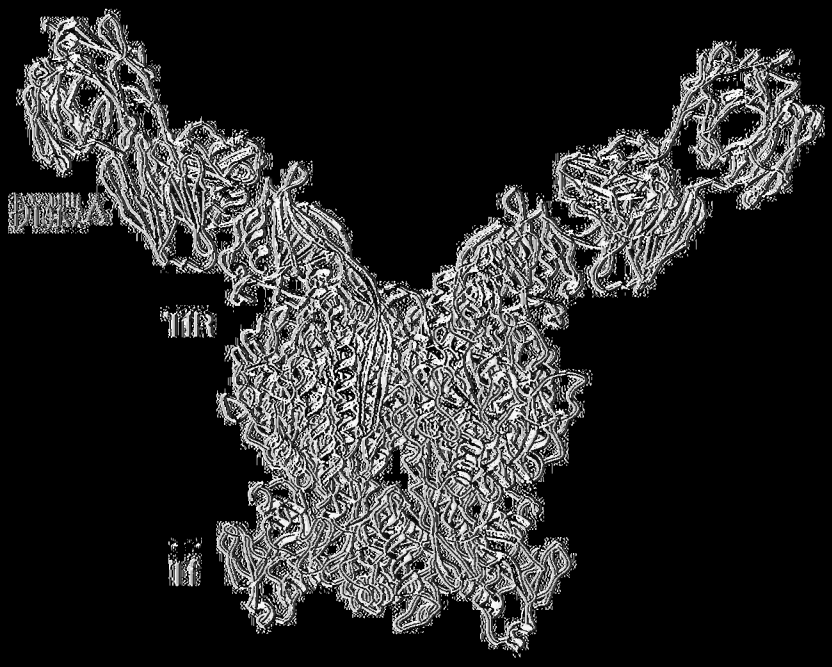


圖 3

人類	SKVWRDQID-VKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYIVDNPGGYVAYSKAATVTGKLVIAMDG	238
不確定鼠	SKVWRDQID-VKIQVKDSAQNSVIIVDKNGGLVYIVDNPGGYVAYSKAATVTGKLVIAMDG	238
小鼠	SKVWRDKIDYVKIQVKSSIGQNMVTIVQSNGKLDPVDSPNGYVAYSKPIDVSGKLVIAMDG	240
	********:*:******** :* :.:: : :.. : **.* *****:** : *:**********	

人類	IKKDDNPDIYIPVNGSIVIVRAGKITDAVKVANASINAIGVLIYMDQTKPPIVNAKLSPT	298
不確定鼠	IKKDDNDDISPVNGSIVIVRAGKITDAVKVANASINAIGVLIYMDQTKPPIVGADLSPT	298
小鼠	IKKDDKDLSYSVNGSIVIVRAGKITDAGKVANAQSINAIGVLIYMDKNKPPVVGADLALP	300
	*******:* *****:********:**********:*:**********:.:***:*:*:*:.:*	

人類	GDAILGTGDPYIPGPPSLNITQLPPSRSSGLPNDIPVQTISRAAALKDLFGNNLGDCPSDMK	358
不確定鼠	GDAILGTGDPYIPGTPSLNITQLPPSQSSGLPNDIPVQTISRAAALKDLFGNNLGDCPSDMK	358
小鼠	GDAILGTGDPYIPGTPSLNITQLPPSQSSGLPNDIPVQTISRAAALKDLFGKNLGSCPNRWN	360
	************************************:************************:****:**: *::	

人類	PDSICRMVTSLSKNVKLIVSNVIKDLKDLNDLFGVIKGLVKPDIYVVVGAQRDAWGPGA A	417	(SEQ ID NO: 165)
不確定鼠	TDSICRMVTSLNKSVKLIVSNVIKDLKDLNDLFGVIKGLVKPDIYVVVGAQRDAWGPGA A	417	(SEQ ID NO: 166)
小鼠	TDSSCKDLSQNQNVKLIVKNVIKDLRRLINDLFGVIKGYKKPDRYVVVGAQRDAIGAGVAA	420	(SEQ ID NO: 167)
	:*:: *:.:.* *:****** :********** ***:********** * *:. *		

圖 4

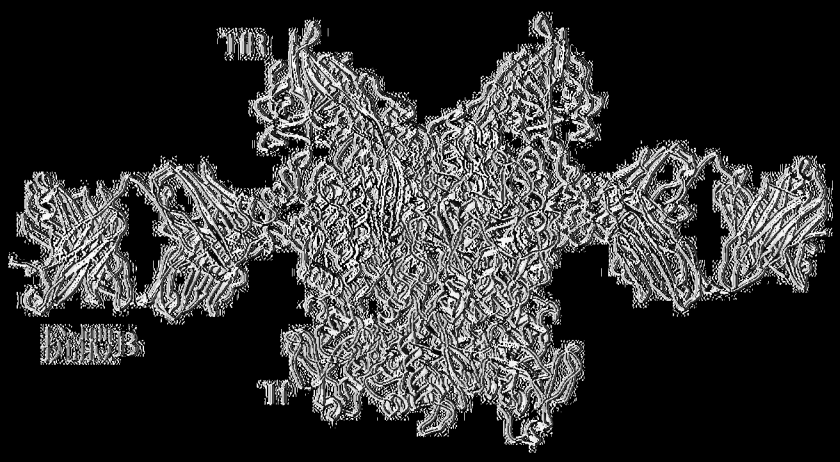


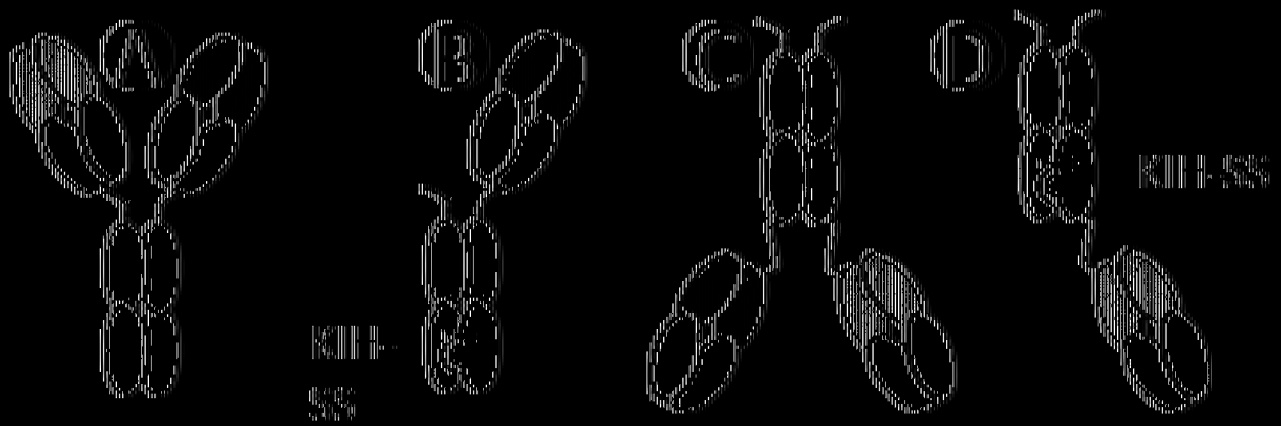
圖 5

人類	ARRLYWDDLKRKLSKSDSIDMTGDTKSLNKNSYVPRSAGSQKDSNLALYVLNQYRSSYS	178	(SEQ ID NO: 168)
不同種類	APRLYWDDLKRKLSKSDTTDPTSDTKSLNKNLYVPRSAGSQKDSNLALYDLNQYRSSYS	178	(SEQ ID NO: 169)
小鼠	SSRLYWADLKTLLSKSNSTDGADTTKQLSQNTYTPRSAGSQKDSSLAYYDLNQYHDSYS	180	(SEQ ID NO: 170)
	: **** *** ****** ;: ;*:.*** * .;* * .********** .** *.****.***.		

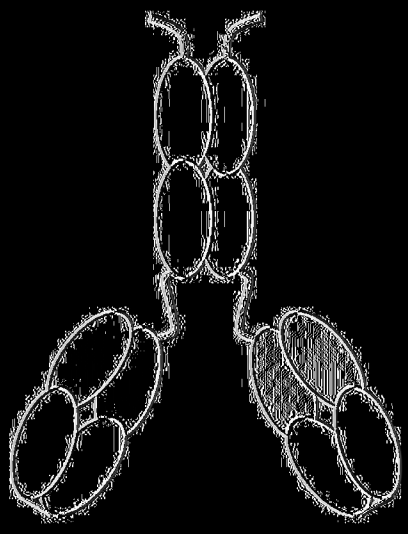
人類	AFTYTNLDKAVLCTSNFKVSASPLLNYTLDKSTNQNVKLDPVTGQSTYQDSNWASKVDKLFT	537	
不同種類	AFTYTNLDKAVLCTSNFKVSASPLLNYTLDKSTNQDVKLDFVTGRSTYQDSNWASKVDKLFT	537	
小鼠	AFTYTNLDKVVLCTSNFKVSASPLLNYTLMGKTDQDVKLDFVPGCKSTYRDSNWLSKVDKLST	540	
	********** .********************* * **.****** ** **.***** ******.::		

人類	DNAAFPTLAYSCLPAVSFCFCKDTDYPYLGTTMDLYKNLDTRLPGNKVARAAANVAGQF	597	(SEQ ID NO: 171)
不同種類	DNAAFPGLAYSCLPAVSFCFCKDTDYPYLGTTMDLYKNLDTRLPGNKVARAAANVAGQF	597	(SEQ ID NO: 172)
小鼠	DNAAYPGLAYSCLPAVSFCFCGDADYPYLGTRLDLYPALPGKVPQNQMVRTAANVAGQL	600	(SEQ ID NO: 173)
	****.**************** ******** .**** * .:.:.:.**:..*.********		

圖 6



[圖 7A]



[圖 7B]

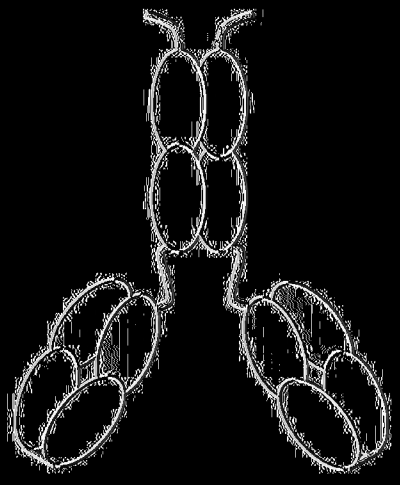


圖 7C

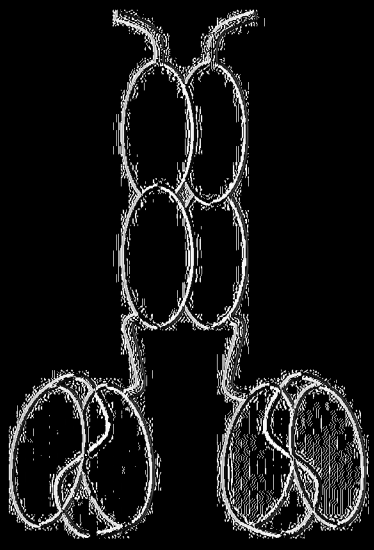
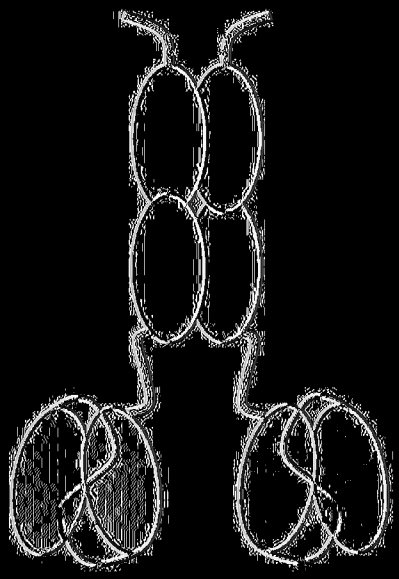
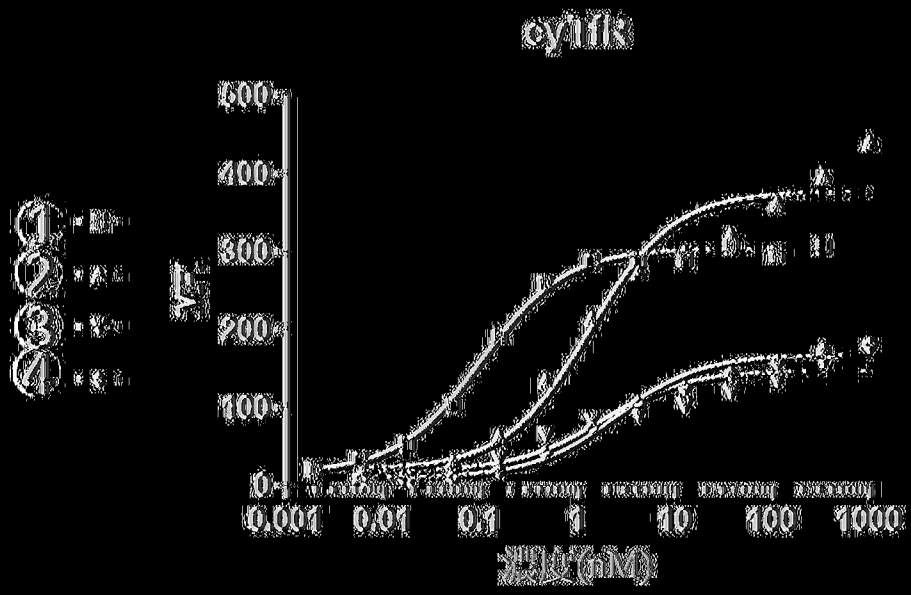
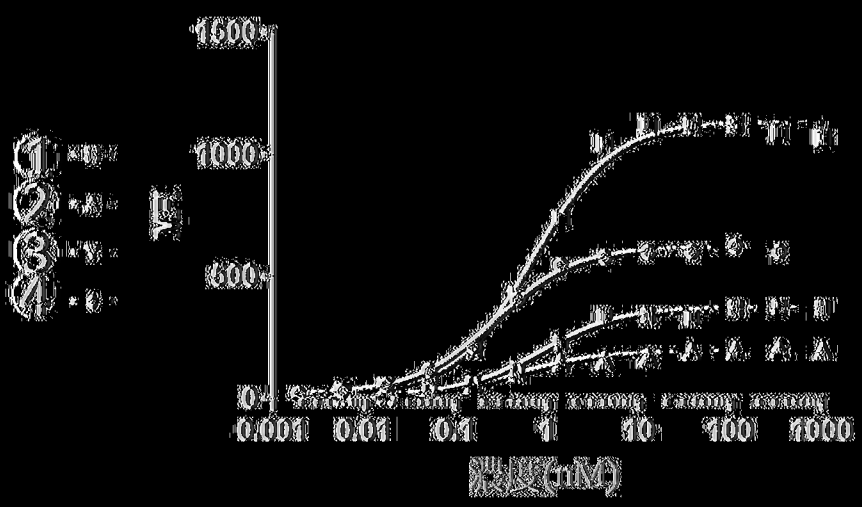


圖 7D

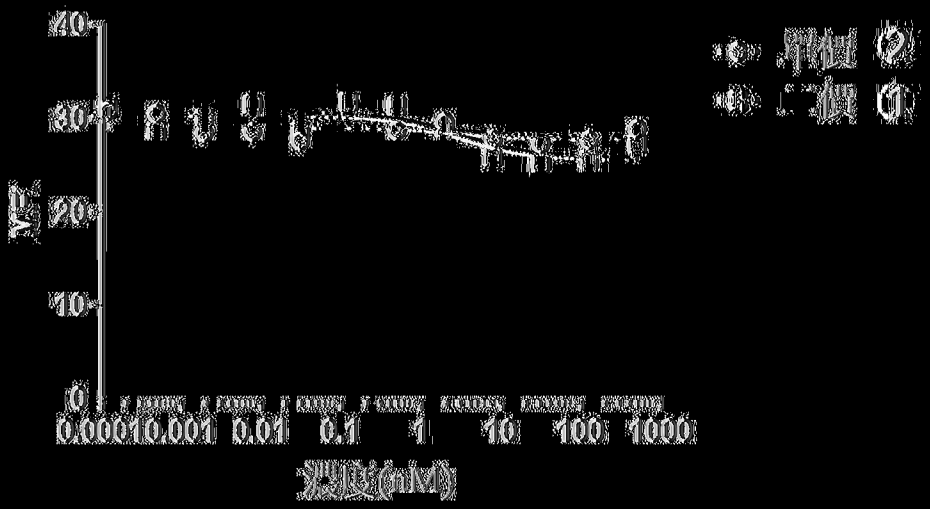



cy11R
600
400
300
200
100
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)

[圖 8A]


hu11R
1600
1000
600
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)

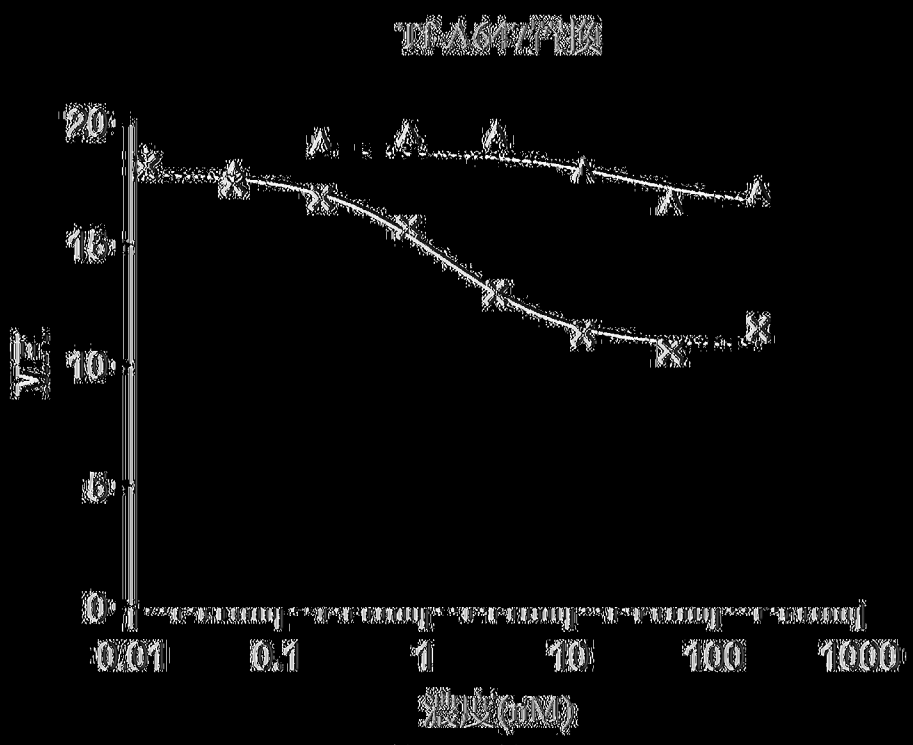
[圖 8B]


40
30
20
10
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
平均
上限
下限

[圖 9A]


40
30
20
10
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
平均
上限

[圖 9B]



[圖 10]