202346361

(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 202346361 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：112115219 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 24 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P3/04 (2006.01)*
A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/22 美國 63/333,952

(71)申請人：美商英伊布里克斯公司 (美國) INHIBRX, INC. (US)
美國
美商菲拉席斯生物科學有限責任公司 (美國) PHYLAXIS BIOSCIENCE, LLC (US)
美國

(72)發明人：艾克里斯 安德魯 M ECKLES, ANDREW M. (US)；葛諾 賈可伯 J GANO, JACOB J. (US)；貝克隆德 布萊洋 BECKLUND, BRYAN (US)；艾克曼 布蘭丹 P ECKELMAN, BRENDAN P. (US)；姚 東林 YAO, TONY DUNG-LING (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：76 項 圖式數：7 共 212 頁

(54)名稱

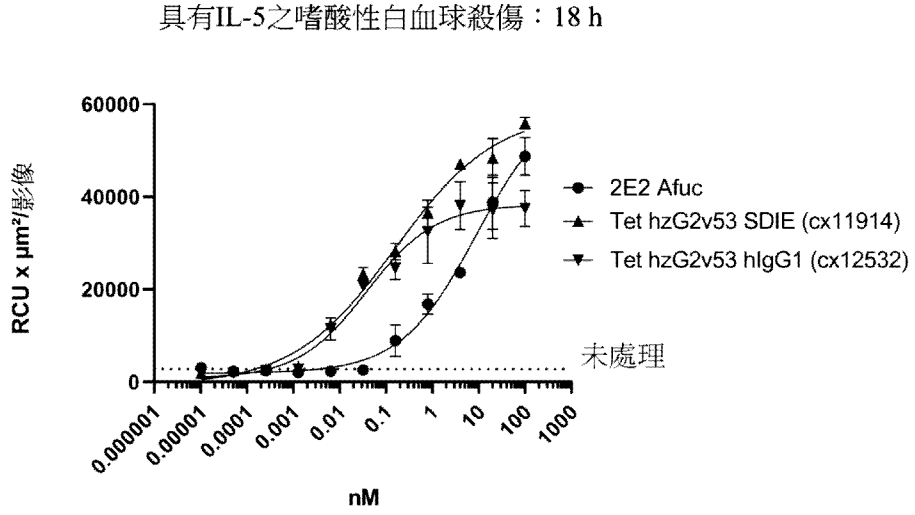
ＳＩＧＬＥＣ－８結合蛋白及其用途

(57)摘要

本文提供了 Siglec-8 結合蛋白及使用 Siglec-8 結合蛋白調節 Siglec-8 之生物活性的方法。

Provided herein are Siglec-8 binding proteins, and methods of using Siglec-8 binding proteins to modulate the biological activity of Siglec-8.

指定代表圖：



【圖 6A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】SIGLEC-8 結合蛋白及其用途

【英文發明名稱】SIGLEC-8 BINDING PROTEINS AND USES THEREOF

【中文】

本文提供了 Siglec-8 結合蛋白及使用 Siglec-8 結合蛋白調節 Siglec-8 之生物活性的方法。

【英文】

Provided herein are Siglec-8 binding proteins, and methods of using Siglec-8 binding proteins to modulate the biological activity of Siglec-8.

【指定代表圖】圖 6A

【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】SIGLEC-8 結合蛋白及其用途

【英文發明名稱】SIGLEC-8 BINDING PROTEINS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於 Siglec-8 結合蛋白及使用此類蛋白質調節 Siglec-8 之生物活性的方法。此類方法包含但不限於治療嗜酸球性病症或肥胖細胞病症之方法。

【先前技術】

【0002】 肥胖細胞為調控急性及慢性組織炎症之組織駐留細胞。已知肥胖細胞之異常積累及活化在介導過敏性疾病，諸如嗜酸球性氣喘、異位性皮膚炎及嗜酸球性胃腸病中發揮作用(Schanin 等人 Mucosal Immunology 2021, 14, 366-376)。唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素 8 (Siglec-8)係在此等肥胖細胞以及成熟嗜酸性白血球及嗜鹼性白血球上選擇性表現之抑制性細胞表面受體，因此已作為治療過敏性及炎性疾病之靶標而受到關注。交聯 Siglec-8 已顯示可誘導嗜酸性白血球死亡，其中該過程取決於活性含氧物(ROS)之釋放及 β2-整合素之活化(Legrand 等人 J Allergy Clin Immunol 2009, 143, 2227-2237)。Siglec-8 之選擇性表現使其成為有利的靶標，可減少副作用且提高藥物安全性。

【發明內容】

【0003】 本文提供了結合 Siglec-8 之 VHH 域、多肽及蛋白質，及使用結合 Siglec-8 之 VHH 域、多肽及蛋白質進行醫學治療之方法。舉例而言，本文所揭示之 VHH 域、多肽及蛋白質可用於治療嗜酸球性病症，包括嗜酸球性膀胱炎、嗜酸球性筋膜炎、嗜酸球性腸胃道病症、嗜酸球性胃炎(EoG)、嗜酸球性腸炎、Churg-Strauss 二氏症候群、嗜酸性白血球增多症候群。其亦可用於治療肥胖細胞病症，包括但不限於肥胖細胞白血病、侵襲性全身性肥胖細胞增多症及無痛肥胖

細胞增多症。另外，其可用於治療一般過敏性疾患，諸如由食物過敏、環境過敏、毒液過敏和/或同伴動物過敏引起之過敏性疾患。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽包含至少一個 VHH 域。下文提供了一些實施例。

【0004】 在一個態樣中，本揭露提供一種結合 Siglec-8 (*例如*，人類 Siglec-8) 之 VHH 域，其包含 VHH 之互補決定區 1 (CDR1)、互補決定區 2 (CDR2)及互補決定區 3 (CDR3)序列，該 VHH 包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 26、5、11、16、21、31、36、130-138、140-148、161、163 及 164。

【0005】 在另一態樣中，本揭露提供一種結合 Siglec-8 (*例如*，人類 Siglec-8) 之 VHH 域，其包含如下所闡述之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列：(a)分別如根據 AbM 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 46、47 及 48；(b)分別如根據 Chothia 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 149、150 及 151；(c)分別如根據 Kabat 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 152、153 及 154；(d)分別如根據 Contact 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 155、156 及 157；或(e)分別如根據 IMGT 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 158、159 及 160。如根據 AbM 編號系統所定義的，CDR1 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18、2 或 13；CDR2 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29 或 3；且 CDR3 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8。如根據 Chothia 編號系統所定義的，CDR1 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、75 或 76；CDR2 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 80 或 81；且 CDR3 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8。如根據 Kabat 編號系統所定義的，CDR1 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 85、86 或 87；CDR2 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 92、93 或 94；且 CDR3 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8。如根據 Contact 編號系統所定義的，CDR1 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 98、99 或 100；CDR2 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 104 或 105；且 CDR3 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 110。如根據 IMGT 編號系統所定義的，CDR1 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 114、115 或 116；CDR2 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 120

或 121；且 CDR3 可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 126。

【0006】 在上述態樣中任一者之某些實施例中，CDR1、CDR2 及 CDR3 序列闡述於分別如根據 AbM 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 18、29 及 8；2、3 及 8；13、3 及 8；或 18、3 及 8 中；分別如根據 Chothia 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 74、80 及 8；75、80 及 8；76、80 及 8；或 76、81 及 8 中；分別如根據 Kabat 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 85、92 及 8；86、92 及 8；87、93 及 8；87、92 及 8；或 87、94 及 8 中；分別如根據 Contact 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 98、104 及 110；99、104 及 110；100、104 及 110；或 100、105 及 110 中；或分別如根據 IMGT 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 114、120 及 126；115、120 及 126；116、120 及 126；或 116、121 及 126 中。

【0007】 在某些實施例中，VHH 域包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 26、5、11、16、21、31、36、130-138、140-148、161、163 及 164。在某些實施例中，VHH 域係人源化的。

【0008】 本揭露亦提供一種結合 Siglec-8 (*例如*，人類 Siglec-8)之 VHH 域，其包含 VHH 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，該 VHH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1。在某些實施例中，CDR1、CDR2 及 CDR3 包含如下所闡述之胺基酸序列：(a)分別如根據 AbM 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 2、3 及 4；(b)分別如根據 Chothia 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 74、80 及 4；(c)分別如根據 Kabat 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 85、91 及 4；(d)分別如根據 Contact 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 98、104 及 109；或(e)分別如根據 IMGT 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 114、120 及 125。在某些實施例中，VHH 域包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列。

【0009】　本揭露亦提供一種結合 Siglec-8 (*例如*，人類 Siglec-8)之 VHH 域，其包含 VHH 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，該 VHH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 49。在某些實施例中，CDR1、CDR2 及 CDR3 包含如下所闡述之胺基酸序列：(a)分別如根據 AbM 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 52、53、54；(b)分別如根據 Chothia 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 77、82、54；(c)分別如根據 Kabat 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 88、95、54；(d)分別如根據 Contact 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 101、106、111；或(e)分別如根據 IMGT 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 117、122、127。在某些實施例中，VHH 域包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 49 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列。

【0010】　本揭露亦提供一種結合 Siglec-8 (*例如*，人類 Siglec-8)之 VHH 域，其包含 VHH 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，該 VHH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 55。在某些實施例中，CDR1、CDR2 及 CDR3 包含如下所闡述之胺基酸序列：(a)分別如根據 AbM 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 58、59、60；(b)分別如根據 Chothia 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 78、83、60；(c)分別如根據 Kabat 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 89、96、60；(d)分別如根據 Contact 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 102、107、112；或(e)分別如根據 IMGT 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 118、123、128。在某些實施例中，VHH 域包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 55 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列。

【0011】　本揭露亦提供一種結合 Siglec-8 (*例如*，人類 Siglec-8)之 VHH 域，其包含 VHH 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，該 VHH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 61。在某些實施例中，CDR1、CDR2 及 CDR3 包含：(a)分別如根據 AbM 編號系統所定義之胺基酸序列 SEQ ID NO: 63、胺基酸序列 SEQ ID NO: 64 及胺基酸序

列 Gly-Ala-Tyr (GAY)；(b)分別如根據 Chothia 編號系統所定義之胺基酸序列 SEQ ID NO: 79、胺基酸序列 SEQ ID NO: 84 及胺基酸序列 Gly-Ala-Tyr (GAY)；(c)分別如根據 Kabat 編號系統所定義之胺基酸序列 SEQ ID NO: 90、胺基酸序列 SEQ ID NO: 97 及胺基酸序列 Gly-Ala-Tyr (GAY)；(d)分別如根據 Contact 編號系統所定義之胺基酸序列 SEQ ID NO: 103、108、113；或(e)分別如根據 IMGT 編號系統所定義之胺基酸序列 SEQ ID NO: 119、124、129。在某些實施例中，VHH 域包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 61 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列。

【0012】　在另一態樣中，本揭露提供一種多肽，其包含本文所揭示之 VHH 域。多肽可包含此類 VHH 域中之至少兩者。在某些實施例中，兩個 VHH 域經由肽連接子，*例如*包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 69 或由其組成的肽連接子可操作地彼此連接。在某些實施例中，多肽中之 VHH 域包含相同的 CDR1、CDR2 及 CDR3 胺基酸序列。在某些實施例中，多肽中之 VHH 域包含相同的 VHH 胺基酸序列。

【0013】　在某些實施例中，多肽包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 9、10、12、17、22、27、32、37、50、51、56、57、62 或 63 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致的胺基酸序列。

【0014】　本文所揭示之多肽可進一步包含多聚化域。

【0015】　在另一態樣中，本揭露提供一種多肽，其包含至少兩個(*例如*兩個或三個)結合 Siglec-8 (*例如*人類 Siglec-8)之抗原結合域以及多聚化域。

【0016】　在另一態樣中，本揭露提供一種結合 Siglec-8 (*例如*人類 Siglec-8)之多肽，其包含結合 Siglec-8 (*例如*人類 Siglec-8)之至少三個抗原結合域。

【0017】　在上述兩個態樣之某些實施例中，抗原結合域中之每一者係 VHH 域。在此等態樣之其他實施例中，抗原結合域中之每一者包含重鏈可變區及輕鏈可變區，*例如*呈 Fab 或 scFv 之形式。

【0018】 在上述適用態樣中任一者之某些實施例中，多聚化域係二聚化域，例如抗體 Fc 區，諸如人類 IgG1 Fc 區。抗體 Fc 區可包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 44、45、65、66、67 或 68。

【0019】 抗體 Fc 區可經由胺基酸連接子，*例如*包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70 或由其組成的胺基酸連接子可操作地連接至結合 Siglec-8 之至少一個抗原結合域。

【0020】 多肽可採用多種結構形式。在某些實施例中，多肽包含結構 VHH-VHH-Fc。此類多肽可包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 71 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，多肽包含結構 VHH-Fc-VHH。在某些實施例中，多肽包含結構 VHH-VHH-VHH-Fc 或 VHH-VHH-Fc-VHH。

【0021】 本揭露亦提供一種蛋白質，其包含在生理條件下經由多聚化域多聚化的二或更多個本文所揭示之多肽。舉例而言，二或更多個多肽可形成同型多聚物。在多聚化域係二聚化域之情況下，蛋白質可包含在生理條件下經由二聚化域二聚化的兩個本文所揭示之多肽。舉例而言，兩個多肽可形成同型二聚物。

【0022】 在本文所揭示之 VHH、多肽或蛋白質結合人類 Siglec-8 之情況下，人類 Siglec-8 之胺基酸序列可闡述於 SEQ ID NO: 43 中。

【0023】 在某些實施例中，本文所揭示之多肽或蛋白質在 IL-5 存在下介導嗜酸性白血球殺傷。嗜酸性白血球殺傷可在*活體外*檢定中測定。考慮在蛋白質包含各多肽中結合 Siglec-8 之至少兩個 VHH 域之情況下，同型二聚物蛋白質在 IL-5 存在下介導嗜酸性白血球殺傷之 EC50 低於各自具有結構 VHH-Fc 且包含結合 Siglec-8 之 VHH 域中之僅一者的多肽之同型二聚物。

【0024】 在某些實施例中，多肽或蛋白質在 IL-5 不存在下介導嗜酸性白血球殺傷。在某些實施例中，多肽透過抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)介導

嗜酸性白血球殺傷。

【0025】　本揭露亦提供一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之多肽或蛋白質以及醫藥學上可接受之載劑。

【0026】　另外，本揭露提供一種編碼本文所揭示之多肽的經單離之核酸、一種包含該核酸之載體、一種包含該核酸或該載體之宿主細胞及一種表現該多肽或蛋白質之宿主細胞。

【0027】　本揭露亦提供一種產生多肽或蛋白質之方法，該方法包含在表現該多肽或蛋白質之條件下孵育宿主細胞。該方法可進一步包含單離多肽或蛋白質。

【0028】　本揭露之另一態樣提供一種治療嗜酸球性病症或肥胖細胞病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量的本文所揭示之多肽、蛋白質或醫藥組合物。嗜酸球性病症可為嗜酸球性膀胱炎、嗜酸球性筋膜炎、嗜酸球性腸胃道病症、嗜酸球性胃炎(EoG)、嗜酸球性腸炎、Churg-Strauss 二氏症候群、嗜酸性白血球增多症候群、嗜酸球性白血病(*例如*，慢性嗜酸球性白血病)、氣喘伴嗜酸球性表型、過敏性支氣管肺麴菌病(ABPA)、慢性鼻竇炎伴鼻息肉(CRSwNP)或嗜酸球性肉芽腫病伴多血管炎(EGPA)。肥胖細胞病症可為全身性肥胖細胞增多症、遺傳性 α 胰蛋白酶血症(HAT)或肥胖細胞活性化症候群(MCAS)。全身性肥胖細胞增多症(SM)可係晚期 SM (*例如*，肥胖細胞白血病、侵襲性 SM 或 SM 伴相關血液腫瘤(SM-AHN))或非晚期 SM (*例如*，無痛 SM)。

【0029】　本揭露亦提供一種治療炎性疾病或疾患之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量的本文所揭示之多肽、蛋白質或醫藥組合物。

【0030】　另外，本揭露提供一種治療或預防過敏性疾患之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量的本文所揭示之多肽、蛋白質或醫藥組合物。過敏性疾患可為食物過敏、環境過敏、同伴動物過敏及/或毒液過敏。

【0031】　另外，本揭露提供一種消耗個體之嗜酸性白血球之方法，該方法包

含向個體投與治療有效量的本文所揭示之多肽、蛋白質或醫藥組合物。

【0032】 此外，本揭露提供一種殺傷嗜酸性白血球之方法，該方法包含在本文所揭示之多肽、蛋白質或醫藥組合物存在下使嗜酸性白血球與自然殺手(NK)細胞接觸。本揭露亦提供一種殺傷嗜酸性白血球之方法，該方法包含在本文所揭示之多肽、蛋白質或醫藥組合物存在下使嗜酸性白血球與巨噬細胞接觸。

【圖式簡單說明】

【0033】

圖 1A 至圖 1D 展示如藉由使用流式細胞分析技術測定 A647 接合之抗人類 Fcγ 特異性二級抗體之結合所測定的，親代抗人類 Siglec8-B12 (cx8982；圖 1A)、Siglec8-D1 (cx8983；圖 1B)、Siglec8-E2 (cx8984；圖 1C)或 Siglec8-G2 (cx10382；圖 1D)與未轉染(UT-CHO)或表現人類 Siglec-8 之 CHO 細胞之結合的平均螢光強度。

圖 2A 至圖 2D 展示如藉由使用流式細胞分析技術測定 A647 接合之抗人類 Fcγ 特異性二級抗體之結合所測定的，二價、四價及六價抗 Siglec8-B12 抗體(cx8982、cx8467、cx8466；圖 2A)、抗 Siglec8-D1 抗體(cx8983、cx8469、cx8523；圖 2B)、抗 Siglec8-E2 抗體(cx8984、cx8463、cx8522；圖 2C)或抗 Siglec8-G2v14 抗體(cx11422、cx11580、cx11579；圖 2D)與嗜酸性白血球上之人類 Siglec-8 (圖 2A 至圖 2C)之結合的平均螢光強度及與人類 Siglec-8 轉染之 CHO 細胞(圖 2D)之結合的平均螢光強度。

圖 3A 至圖 3E 展示在 IL-5 存在下摻入用滴定量之二價、四價及六價抗 Siglec8-B12 抗體(cx8982、cx8467、cx8466；圖 3A)、抗 Siglec8-D1 抗體(cx8983、cx8469、cx8523；圖 3B)、抗 Siglec8-E2 抗體(cx8984、cx8463、cx8522；圖 3C)處理 24 小時後，或在 IL-5 存在下(圖 3D)或 IL-5 不存在下(圖 3E)摻入用抗 Siglec8-G2v14 (cx11422, cx11580, cx11579)促效劑抗體處理 18 小時後，經純化人類嗜酸性白血

球中之死細胞標記細胞毒素紅之總紅色對象累積強度(RCU x μm2/影像)。

圖 4A 至圖 4C 展示所有如藉由使用流式細胞分析技術測定 A647 接合之抗人類 Fcγ 特異性二級抗體之結合所測定的，包含 hzG2v52 (cx11913)或 hzG2v53 (cx11914)及比較類似物 2E2 Afuc 之四價 Siglec-8 促效劑抗體與新製的經單離人類嗜酸性白血球(圖 4A)之結合之中值螢光強度，或包含 hzG2v52 (cx11913)、hzG2v53 (cx11914)或 hzG2v14 (cx11769)之四價 Siglec-8 促效劑抗體與人類 Siglec-2、3、6、7、8、9、12 及 15 轉染之 CHO 細胞(圖 4B 至圖 4C)之結合之平均螢光強度。

圖 5A 至圖 5H 展示如藉由使用流式細胞分析技術測定 A647 接合之抗人類 Fcγ 特異性二級抗體之結合所測定的，親代抗人類 Siglec8-G2 (lmG2)及其形成單體 VHH-hIgG1 融合物之人源化變異體與表現人類 Siglec-8 之 CHO293 細胞(圖 5A 至圖 5D)或未轉染 293 細胞(圖 5E 至圖 5H)之結合之中值螢光強度。

圖 6A 至圖 6B 展示包含具有經工程化之 Fc 區(cx12562 及/或 cx11914)之 hzG2v53 的多價 Siglec-8 促效劑抗體或具有野生型 Fc 區(cx12532)之四價抗體及比較類似物 2E2 Afuc 之直接(圖 6A)及經 ADCC 介導(圖 6B)之殺傷活性。圖 6A 展示在 IL-5 存在下，摻入經純化人類嗜酸性白血球中之死細胞標記細胞毒素紅之總紅色對象累積強度(RCU x μm2/影像)。圖 6B 展示在 IL-5 不存在下，透過經 NK 細胞介導之 ADCC 殺傷之凋亡的 apotracker green 陽性嗜酸性白血球之百分比。

圖 7 描繪了與靶向二價 Siglec-8 之多肽相比，靶向多價 Siglec-8 之多肽的示範性形式。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0034】　本申請案主張 2022 年 4 月 22 日提出申請之美國臨時申請案第 63/333,952 號之優先權益；該美國臨時申請案之內容出於所有目的以引用方式整

體併入。

以引用方式併入序列表

【0035】 本申請案以引用方式併入了以電子格式與本申請案一起提交之序列表，該序列表名為 PXS-002WO_SL.xml，創建於 2023 年 4 月 19 日，大小為 163,709 位元組。

【0036】 本文所提供之實施例涉及 Siglec-8 結合多肽及其在治療 Siglec-8 相關疾病或病症之各種方法中之用途。

定義及各種實施例

【0037】 本文所用之章節標題僅出於組織目的，且不應解釋為限制所描述的主題。

【0038】 本文所引用之所有參考文獻，包括專利申請案、專利公開案及 GenBank 登錄號均以引用方式併入本文，如同各單獨的參考文獻具體且單獨地經指示以引用方式全文併入一樣。

【0039】 本文所描述或引用之技術及程序通常由熟悉此項技術者使用習知方法，諸如在以下文獻中所描述之廣泛採用的方法很好地理解且普遍採用：Sambrook 等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 第 3 版 (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F. M. Ausubel, *等人編*., (2003))；系列 METHODS IN ENZYMOLOGY (Academic Press, Inc.): PCR 2: A PRACTICAL APPROACH (M. J. MacPherson, B. D. Hames 及 G. R. Taylor *編*. (1995)), Harlow and Lane *編*. (1988) ANTIBODIES, A LABORATORY MANUAL, and ANIMAL CELL CULTURE (R. I. Freshney, *編*. (1987))；Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait,編, 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press；Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis *編*, 1998) Academic Press；Animal Cell Culture (R. I. Freshney) *編*, 1987)；

Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather 及 P. E. Roberts, 1998) Plenum Press；Cell and Tissue Culture Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths 及 D. G. Newell 編, 1993-8) J. Wiley and Sons；Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir 及 C. C. Blackwell *編*)；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller 及 M. P. Calos *編*, 1987)；PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis *等人*, *編*, 1994)；Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan *等人*, *編*, 1991)；Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)；Immunobiology (C. A. Janeway 及 P. Travers, 1997)；Antibodies (P. Finch, 1997)；Antibodies: A Practical Approach (D. Catty.*編*, IRL Press, 1988-1989)；Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd 及 C. Dean, *編*, Oxford University Press, 2000)；Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow 及 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)；The Antibodies (M. Zanetti 及 J. D. Capra *編*., Harwood Academic Publishers, 1995)；及 Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita *等人編*., J.B. Lippincott Company, 1993)；以及其更新版本。

【0040】 除非另外定義，否則與本揭露相關之科學及技術術語應具有一般熟悉此項技術者通常所理解之含義。此外，除非上下文另外要求或明確指示，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。對於各種來源或參考文獻之間定義的任何衝突，以本文所提供之定義為準。

【0041】 通常，免疫球蛋白重鏈中殘基之編號係如 Kabat *等人*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)中之 EU 索引之編號。「如 Kabat 中之 EU 索引」係指人類 IgG1 EU 抗體之殘基編號。

【0042】 應理解，本文所描述之本發明之實施例包括「包含」實施例、「由其組成」及/或「基本上由其組成」。除非另外指示，否則如本文所用，單數形式

「一(a/an)」及「該」包括複數個指代物。本文使用術語「或」並不意謂替代方案係相互排斥的。

【0043】 在本申請案中，除非熟悉此項技術者明確說明或理解，否則使用「或」意謂「及/或」。在多項從屬請求項之上下文中，使用「或」係指超過一項前述獨立請求項或從屬請求項。

【0044】 片語「參考樣品」、「參考細胞」或「參考組織」表示具有至少一種已知特徵之樣品，其可用作與具有至少一種未知特徵之樣品的比較。在一些實施例中，參考樣品可用作陽性或陰性指示劑。參考樣品可用於確定存在於例如健康組織中之蛋白質及/或 mRNA 之水準，與存在於具有未知特徵之樣品中之蛋白質及/或 mRNA 之水準形成對比。在一些實施例中，參考樣品來自同一個體，但來自與該個體之所測試部位不同的部位。在一些實施例中，參考樣品來自癌症周圍或鄰近癌症之組織區域。在一些實施例中，參考樣品不係來自所測試個體，而係來自已知患有或已知未患有所討論病症(例如 Siglec-8 相關病症)之個體的樣品。在一些實施例中，參考樣品來自同一個體，但來自個體發展病症之前的時間點。在一些實施例中，參考樣品來自相同或不同的個體。當使用陰性參考樣品進行比較時，陰性參考樣品中所討論分子之表現水準或量將指示熟悉此項技術者所瞭解之水準，鑒於本揭露，不存在及/或存在低水準之分子。當使用陽性參考樣品進行比較時，陽性參考樣品中所討論分子之表現水準或量將指示熟悉此項技術者所瞭解之水準，鑒於本揭露，存在一定水準之分子。

【0045】 如本文在受益於或響應於投與治療劑之上下文中所用，術語「益處」、「臨床益處」、「反應性」及「治療反應性」可藉由評定各種終點來量測，*例如*在某種程度上抑制疾病進展，包括減慢及完全遏止；減少疾病及/或症狀發作次數；減小病變大小；抑制(亦即減少、減慢或完全停止)疾病細胞浸潤至鄰近周邊器官及/或組織；抑制(亦即減少、減緩或完全停止)疾病傳播；在某種程度上緩解

與病症相關之一或多種症狀；延長治療後無病表現時間，例如無進展存活期；提高總體存活期；更高反應率；及/或減少治療後給定時間點之死亡率。「無反應」或「未能反應」之個體或癌症係未能滿足上述「有反應」之條件的個體或癌症。

【0046】 術語「核酸分子」、「核酸」及「多核苷酸」可互換使用且係指核苷酸之聚合物。此類核苷酸聚合物可含有天然及/或非天然核苷酸，且包括但不限於 DNA、RNA 及 PNA。「核酸序列」係指包含於核酸分子或多核苷酸中之核苷酸的線性序列。

【0047】 術語「多肽」係指胺基酸殘基聚合物，且不限於最小長度。此類胺基酸殘基聚合物可含有天然或非天然胺基酸殘基，且包括但不限於肽、寡肽以及天然多肽之全長形式及片段。該等術語亦包括多肽之表現後修飾，例如糖基化、唾液酸化、乙醯化、磷酸化及類似修飾。此外，出於本揭露之目的，「多肽」可包括對天然序列之修飾，諸如缺失、添加及取代(通常在性質上係保守的)，只要其保持所需活性。此等修飾可能係有意的，如透過定點誘變，或可能係偶然的，諸如透過產生蛋白質之宿主突變或由於 PCR 擴增引起之錯誤。

【0048】 術語「蛋白質」係指包含一或多個多肽之大分子。舉例而言，蛋白質可為由複數個相同或不同多肽形成之多聚物(*例如*，二聚物、三聚物或四聚物)。

【0049】 如本文所用，「Siglec-8」係指由細胞中之 Siglec-8 前驅物處理產生之任何天然成熟的 Siglec-8。除非另外指示，否則該術語包括來自任何哺乳動物來源，包括靈長類動物(*例如*，人類及石蟹獼猴或恆河猴)及嚙齒動物(*例如*，小鼠及大鼠)之 Siglec-8。非限制性示範性人類 Siglec-8 胺基酸序列展示於*例如* UniProtKB/Swiss-Prot: Q9NYZ4.2。*參見* SEQ ID NO. 42。非限制性示範性成熟人類 Siglec-8 胺基酸序列展示於*例如* SEQ ID NO: 43 中。

【0050】 術語與抗原或表位「特異性結合」係此項技術中熟知的術語，且確定此種特異性結合之方法亦係此項技術中熟知的。若分子與特定細胞或物質之反

應或結合比該分子與替代細胞或物質之反應或結合更頻繁、更迅速、持續時間更長及/或具有更大的親和力，則稱該分子表現出「特異性結合」或「優先結合」。若單域抗體(sdAb)或含 VHH 多肽與靶標之結合比它與其他物質之結合有更大親和力、親合力、更容易及/或持續時間更長，則它與靶標「特異性結合」或「優先結合」。舉例而言，與 Siglec-8 表位特異性或優先結合之 sdAb 或含 VHH 多肽係以與此表位之結合比它與其他 Siglec-8 表位或非 Siglec-8 表位之結合有更大親和力、親合力、更容易及/或持續時間更長的 sdAb 或含 VHH 多肽。藉由閱讀該定義亦應理解：例如，與第一靶標特異性或優先結合之 sdAb 或含 VHH 多肽可能或可能不與第二靶標特異性或優先結合。因此，「特異性結合」或「優先結合」未必需要(儘管其可包括)排他性結合。通常但未必，提及結合意謂優先結合。「特異性」係指結合蛋白質選擇性結合抗原之能力。

【0051】　術語「抑制(inhibition/inhibit)」係指任何表型特徵之降低、中斷或遏制，或該特徵之發生率、程度或可能性之降低、中斷或遏制。「減少(reduce)」或「抑制(inhibit)」係指與參考相比降低、減少、遏制或遏止活性、功能、量、豐度或增加率。在一些實施例中，「減少」或「抑制」意謂導致整體降低 10%或更多之能力。在一些實施例中，「減少」或「抑制」意謂導致整體降低 50%或更多之能力。在一些實施例中，「減少」或「抑制」意謂導致整體降低 75%、85%、90%、95%或更多之能力。在一些實施例中，上述量在一定時間段內相對於相同時間段內之對照受到抑制或降低。

【0052】　術語「促效(agonize)」或「活化(activate)」係指任何表型特徵之增加、活化或誘導，或該特徵之可能性發生率之增加、活化或誘導。「促效」或「活化」係指與參考相比增加、活化或誘導活性、功能、量、豐度或增加率。在一些實施例中，「促效」或「活化」意謂導致整體增加 10%或更大之能力。在一些實施例中，「促效」或「活化」意謂導致整體增加 50%或更大之能力。在一些實施例中，

「促效」或「活化」意謂導致整體增加 75%、85%、90%、95%或更大之能力。在一些實施例中，上述量在一定時間段內相對於相同時間段內之對照有所增加。如本文所用，關於 Siglec-8 活性之術語「促效」係指 Siglec-8 活性增加，Siglec-8 係肥胖細胞及嗜酸性白血球上的在 IL-5 存在下介導嗜酸性白血球之細胞死亡且負調節肥胖細胞活化之抑制性受體。因此，在一些實施例中，Siglec-8 之促效劑在 IL-5 存在下增加嗜酸性白血球細胞死亡，及/或增加對肥胖細胞活化之抑制。在一些實施例中，「促效」係指與在調節劑不存在下之 Siglec-8 活性相比，Siglec-8 活性增加。

【0053】　如本文所用，術語「表位(epitope)」係指與抗原結合分子(例如，sdAb 或含 VHH 多肽)結合之靶分子(例如抗原，諸如蛋白質、核酸、碳水化合物或脂質)上之位點。表位通常包括化學活性表面分子(諸如胺基酸、多肽或糖側鏈)組且具有特定三維結構特徵以及特定電荷特徵。表位可由靶分子之鄰接及/或並列的非鄰接殘基(例如，胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成。由鄰接殘基(例如，胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成之表位通常在暴露於變性溶劑時保留，而由三級折疊形成之表位通常在用變性溶劑處理時丟失。表位可包括但不限於至少 3 個、至少 5 個或 8-10 個殘基(例如，胺基酸或核苷酸)。在一些實施例中，表位之長度小於 20 個殘基(例如，胺基酸或核苷酸)、小於 15 個殘基或小於 12 個殘基。若兩種抗體表現出對抗原之競爭性結合，則其可結合抗原內之同一表位。在一些實施例中，表位可藉由與抗原結合分子上之 CDR 殘基的某一最小距離來鑑別。在一些實施例中，表位可藉由上述距離來鑑別，且進一步局限於參與抗原結合分子之殘基與抗原殘基之間的鍵(例如，氫鍵)的彼等殘基。表位亦可藉由各種掃描來鑑別，例如丙胺酸掃描或精胺酸掃描可指示抗原結合分子可與之相互作用之一或多個殘基。除非明確指出，否則作為表位之一組殘基不排除其他殘基係特定抗原結合分子之表位的一部分。相反，此組之存在指定最小系列(或物種組)之表

位 因此，在一些實施例中，經鑑別為表位之一組殘基指定與抗原相關之最小表位，而非抗原上表位之獨有殘基列表。

【0054】 「非線性表位」或「構形表位」包含與對表位具有特異性之抗原結合分子結合之抗原性蛋白質內之非鄰接多肽、胺基酸及/或糖。在一些實施例中，殘基中之至少一者將與表位之其他所示殘基不鄰接；然而，殘基中之一或多者亦可與其他殘基鄰接。

【0055】 「線性表位」包含與對表位具有特異性之抗原結合分子結合之抗原性蛋白質內之鄰接多肽、胺基酸及/或糖。應注意，在一些實施例中，並非線性表位內殘基中之每一者均需由抗原結合分子直接結合(或參與成鍵)。在一些實施例中，線性表位可來自用有效地由線性表位之序列組成的肽進行的免疫，或來自與蛋白質之其餘部分相對單離之蛋白質的結構部分(使得抗原結合分子可相互作用，至少主要僅與該序列部分相互作用)。

【0056】 術語「抗體」以最廣泛含義使用且涵蓋包含抗體樣抗原結合域之各種多肽，包括但不限於習知抗體(通常包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈，更通常包含形成兩個抗原結合域之兩條重鏈及兩條輕鏈)、單域抗體(sdAbs，其包含*例如*至少一個 VHH 域及一個 Fc 區)、含 VHH 多肽(包含至少一個 VHH 域之多肽)以及前述中任一者之片段，只要其表現出所需抗原結合活性。在一些實施例中，抗體包含二聚化域。此類二聚化域包括但不限於重鏈恆定域(包含 CH1、鉸鏈、CH2 及 CH3，其中 CH1 通常與輕鏈恆定域 CL 配對以介導二聚化)及 Fc 區(包含鉸鏈、CH2 及 CH3，其中鉸鏈及 CH3 介導二聚化)。術語抗體亦包括但不限於嵌合抗體、人源化抗體以及各種物種，諸如駱駝科動物(包括駱馬)、鯊魚、小鼠、人類、石蟹獼猴等之抗體。

【0057】 如本文所用，術語「抗原結合域」係指足以結合抗原之抗體部分。在一些實施例中，習知抗體之抗原結合域包含三個重鏈 CDR 及三個輕鏈 CDR。因

此，在一些實施例中，抗原結合域包含有包含 CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3 及維持與抗原結合所需之 FR1 及/或 FR4 之任何部分的重鏈可變區，以及包含 CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3 及維持與抗原結合所需之 FR1 及/或 FR4 之任何部分的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗原結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。非限制性的此類抗原結合域包括 Fab 及 scFv。在一些實施例中，抗原結合域包含 VHH 域。在一些實施例中，sdAb 或含 VHH 多肽之抗原結合域包含 VHH 域之三個 CDR。因此，在一些實施例中，sdAb 或含 VHH 多肽之抗原結合域包含有包含 CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3 及維持與抗原結合所需之 FR1 及/或 FR4 之任何部分的 VHH 域。

【0058】 如本文所用，術語「VHH」或「VHH 域」係指單域抗體，諸如駱駝抗體之抗原結合部分。在一些實施例中，VHH 包含三個 CDR 及四個架構區，指定為 FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3 及 FR4。在一些實施例中，VHH 可在 N 末端或 C 末端被截短，使得其僅包含部分 FR1 及/或 FR4，或缺乏一或兩個彼等架構區，只要 VHH 基本上保持抗原結合及特異性。

【0059】 術語「單域抗體」及「sdAb」在本文中可互換使用，係指包含至少一個單體域(諸如 VHH 域且不具有輕鏈)及 Fc 區之抗體。在一些實施例中，sdAb 係兩個多肽之二聚物，其中各多肽包含至少一個 VHH 域及 Fc 區。如本文所用，術語「單域抗體」及「sdAb」涵蓋包含多個 VHH 域之多肽，諸如具有結構 VHH_1-VHH_2-Fc 或 VHH_1-VHH_2-VHH_3-Fc 之多肽，其中 VHH_1、VHH_2 及 VHH_3 可為相同或不同的。

【0060】 術語「含 VHH 多肽」係指包含至少一個 VHH 域之多肽。在一些實施例中，VHH 多肽包含兩個、三個或四個或更多個 VHH 域，其中各 VHH 域可為相同或不同的。在一些實施例中，含 VHH 多肽包含 Fc 區。在一些此類實施例中，含 VHH 多肽可稱為 sdAb。此外，在一些此類實施例中，VHH 多肽可形

成二聚物。含 VHH 多肽(亦為 sdAb)之非限制性結構包括 VHH_1-Fc、VHH_1-VHH_2-Fc 及 VHH_1-VHH_2-VHH_3-Fc，其中 VHH_1、VHH_2 及 VHH_3 可為相同或不同的。在此類結構之一些實施例中，一個 VHH 可藉由連接子連接至另一個 VHH，或一個 VHH 可藉由連接子連接至 Fc 區。在一些此類實施例中，連接子包含 1-20 個胺基酸，較佳 1-20 個主要由甘胺酸及視情況選用之絲胺酸構成之胺基酸。非限制性連接子呈現於 SEQ ID NO: 69 及 70 中。在一些實施例中，當含 VHH 多肽包含 Fc 時，其形成二聚物。因此，結構 VHH_1-VHH_2-Fc 若其形成二聚物，則被視為係四價的(亦即，二聚物具有四個 VHH 域)。類似地，結構 VHH_1-VHH_2-VHH_3-Fc 若其形成二聚物，則被視為係六價的(亦即，二聚物具有六個 VHH 域)。在一些實施例中，包含 Fc 區之含 VHH 多肽例如透過締合 Fc 區之鉸鏈形成同型二聚物。

【0061】　術語「單株抗體」係指基本上同質的抗體群體之抗體(包括 sdAb 或含 VHH 多肽)，亦即除了可以少量存在之可能的天然存在之突變外，構成該群體之個別抗體係相同的。單株抗體針對單個抗原位點具有高度特異性。此外，與通常包括針對不同決定子(表位)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原上之單個決定子。因此，單株抗體之樣品可與抗原上之相同表位結合。修飾語「單株」表示抗體之特徵為自基本上同質的抗體群體獲得，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。舉例而言，單株抗體可藉由 Kohler 及 Milstein, 1975, Nature 256:495 首先描述之融合瘤方法製備，或可藉由諸如 4,816,567 中所描述之重組 DNA 方法製備。單株抗體亦可自使用例如 McCafferty 等人, 1990, Nature 348:552-554 中所描述之技術產生的噬菌體文庫中單離。

【0062】　術語「CDR」表示如由熟悉此項技術者藉由至少一種鑑定方式所定義的互補決定區。在一些實施例中，CDR 可根據任何 Chothia 編號方案(*參見* Chothia 及 Lesk, J Mol Biol, 1987, 196:901-917)、Kabat 編號方案(*參見* Kabat 等人,

1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE Publishing: 2719)、Kabat 及 Chothia 之組合、AbM 定義(*參見* Whitelegg & Rees, Protein Eng. 2000, 13:819-824；Whitelegg & Rees, Methods Mol Biol. 2004, 248:51-91)、IMGT 定義(*參見* Lefranc, (1999) The Immunologist, 7, 132-136)及/或 Contact 定義(*參見* MacCallum 等人, J. Mol. Biol. 1996, 262:732-745)定義。VHH 包含三個 CDR，指定為 CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0063】 如本文所用，術語「重鏈恆定區」係指包含至少三個重鏈恆定域 CH1、鉸鏈、CH2 及 CH3 之區域。當然，除非另外指定，否則域內之非功能改變缺失及改變涵蓋於術語「重鏈恆定區」之範圍內。非限制性示範性重鏈恆定區包括 γ、δ 及 α。非限制性示範性重鏈恆定區亦包括 ε 及 μ。各重鏈恆定區對應於抗體同型。舉例而言，包含 γ 恆定區之抗體係 IgG 抗體，包含 δ 恆定區之抗體係 IgD 抗體，且包含 α 恆定區之抗體係 IgA 抗體。此外，包含 μ 恆定區之抗體係 IgM 抗體，且包含 ε 恆定區之抗體係 IgE 抗體。某些同型可進一步細分為亞類。舉例而言，IgG 抗體包括但不限於 IgG1 (包含 γ_1 恆定區)、IgG2 (包含 γ_2 恆定區)、IgG3 (包含 γ_3 恆定區)及 IgG4 (包含 γ_4 恆定區)抗體；IgA 抗體包括但不限於 IgA1 (包含 α_1 恆定區)及 IgA2 (包含 α_2 恆定區)抗體；且 IgM 抗體包括但不限於 IgM1 及 IgM2。對於本發明中所論述之所有重鏈恆定區胺基酸位置，編號係根據首先描述於 Edelman 等人, 1969, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63(1):78-85 中之 Eu 索引，該文獻描述了骨髓瘤蛋白 EU 之胺基酸序列(其係經定序之第一人類 lgG1)。Edelman 等人之 Eu 索引亦闡述於 Kabat 等人, 1991 , Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版, United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda 中。因此，片語「如 Kabat 中所闡述之 EU 索引」或「Kabat 之 EU 索引」及「根據如 Kabat 中所闡述之 EU 索引之位置……」及其語法變異體係指基於如 Kabat 1991 中所闡述之 Edelman 等人的人類 lgG1 Eu 抗體之殘基編號系統。

【0064】 如本文所用，「Fc 區」係指包含 CH2 及 CH3 之重鏈恆定區的一部分。在一些實施例中，Fc 區包含鉸鏈、CH2 及 CH3。在各種實施例中，當 Fc 區包含鉸鏈時，鉸鏈及 CH3 介導兩個含有 Fc 之多肽之間的二聚化。Fc 區可具有本文所論述之任何抗體重鏈恆定區同型。在一些實施例中，Fc 區來自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。

【0065】 如本文所用，「受體人類架構」係包含衍生自如本文所論述之人類免疫球蛋白架構或人類一致架構之重鏈可變域(V_H)架構的胺基酸序列之架構。衍生自人類免疫球蛋白架構或人類一致架構之受體人類架構可包含與其相同的胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸變化之數目跨單個抗原結合域(諸如 VHH)中之所有人類架構少於 10 個、或少於 9 個、或少於 8 個、或少於 7 個、或少於 6 個、或少於 5 個、或少於 4 個、或少於 3 個。

【0066】 「親和力」係指分子(例如抗體，諸如 sdAb 或含 VHH 多肽)之單個結合位點與其結合配偶體(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和的強度。分子 X 對其配偶體 Y 之親和力或表觀親和力通常可分別由解離常數(K_d)或 $K_{d\text{-表觀}}$表示。親和力可藉由此項技術中已知的常用方法(諸如 ELISA K_d、KinExA、流式細胞分析技術及/或表面電漿子共振裝置)，包括本文所描述之彼等方法量測。此類方法包含但不限於涉及 BIAcore®、Octet®或流式細胞分析技術之方法。在一些實施例中，如藉由表面電漿子共振(SPR)檢定所量測的，示範性多肽以小於或等於約 90、85、80、75、70、68、65、60、55、56 或 50 x 10^{-12} M 之 K_D 結合 Siglec-8。在一些實施例中，如藉由表面電漿子共振(SPR)檢定所量測的，示範性多肽以小於或等於約 500、400、300、200、100、95、90、85、80、75、70、68、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15 或 10 x 10^{-12} M 之 K_D 結合 Siglec-8。

【0067】 如本文所用，術語「K_d」係指抗原結合分子/抗原相互作用之平衡解離常數。當本文使用術語「K_d」時，其包括 K_d 及 $K_{d\text{-表觀}}$。

【0068】　在一些實施例中，抗原結合分子之 K_d 係藉由流式細胞分析技術使用表現抗原之細胞株且將在各抗體濃度下量測之平均螢光擬合至非線性單位點結合方程(Prism Software graphpad)來量測。在一些此類實施例中，K_d 係 $K_{d\text{-表觀}}$。

【0069】　術語「生物活性」係指分子之任一或多種生物特性(無論係*活體內*天然存在，抑或藉由重組方式提供或啟用)。

【0070】　「促效劑」或「活化」抗體係增加及/或活化靶抗原之生物活性的抗體。在一些實施例中，促效劑抗體與抗原結合且將其生物活性增加至少約 20%、40%、60%、80%、85%或更多。

【0071】　「拮抗劑」、「阻斷」或「中和」抗體係抑制靶抗原之生物活性的抗體。在一些實施例中，中和抗體與抗原結合且將其生物活性減少至少約 20%、40%、60%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。

【0072】　「親和力成熟的」sdAb 或含 VHH 多肽係指與不具有一或多個改變之親本 sdAb 或含 VHH 多肽相比，在一或多個 CDR 中具有此類改變之 sdAb 或含 VHH 多肽，此類改變導致 sdAb 或含 VHH 多肽對抗原之親和力提高。

【0073】　如本文所用，「人源化 VHH」係指其中一或多個架構區已基本上經人類架構區置換之 VHH。在某些情況下，人類免疫球蛋白之某些架構區(FR)殘基經對應的非人類殘基置換。此外，人源化 VHH 可包含既不存在於原始 VHH 中亦不存在於人類架構序列中之殘基，但被包括以進一步改進且最佳化 sdAb 含 VHH 多肽性能。在一些實施例中，人源化 sdAb 或含 VHH 多肽包含人類 Fc 區。應理解，人源化序列可藉由其一級序列來鑑定且未必表示產生抗體之過程。

【0074】　「效應子陽性 Fc 區」具有天然序列 Fc 區之「效應子功能」。示範性「效應子功能」包括 Fc 受體結合；Clq 結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如 B 細胞受體)下調；及 B 細胞活化等。此類效應子功能通常需要 Fc 區與結合

域(例如抗體可變域)結合，且可使用各種檢定進行評定。

【0075】 「天然序列 Fc 區」包含與自然界中發現之 Fc 區的胺基酸序列一致的胺基酸序列。天然序列人類 Fc 區包括天然序列人類 IgG1 Fc 區(非 A 及 A 異型)；天然序列人類 IgG2 Fc 區；天然序列人類 IgG3 Fc 區；及天然序列人類 IgG4 Fc 區以及其天然存在之變異體。

【0076】 「變異體 Fc 區」包含由於至少一個胺基酸修飾而不同於天然序列 Fc 區之胺基酸序列。在一些實施例中，「變異體 Fc 區」包含由於至少一個胺基酸修飾而不同於天然序列 Fc 區，但保留天然序列 Fc 區之至少一種效應子功能的胺基酸序列。在一些實施例中，與天然序列 Fc 區或親本多肽之 Fc 區相比，變異體 Fc 區具有至少一個胺基酸取代，例如約一至約十個胺基酸取代，且較佳天然序列 Fc 區或親本多肽 Fc 區中之約一至約五個胺基酸取代。在一些實施例中，本文中之變異體 Fc 區將與天然序列 Fc 區及/或與親本多肽之 Fc 區具有至少約 80%序列一致性、與其具有至少約 90%序列一致性、與其具有至少約 95% 、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%或至少約 99%序列一致性。

【0077】 「Fc 受體」或「FcR」描述了與抗體之 Fc 區結合之受體。在一些實施例中，FcγR 係天然人類 FcR。在一些實施例中，FcR 係結合 IgG 抗體之受體(γ受體)且包括 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII 亞類之受體，包括彼等受體之等位基因變異體及交替剪接形式。FcγRII 受體包括 FcγRIIA(「活化受體」)及 FcγRIIB(「抑制受體」)，該等受體具有主要差異在於其細胞質域的相似胺基酸序列。活化受體 FcγRIIA 在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)，抑制受體 FcγRIIB 在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)。(*參見*例如 Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997))。舉例而言，FcR 綜述於 Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)；Capel 等人, *Immunomethods* 4:25-34 (1994)及 de Haas 等人, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)中。其他 FcR，

包括將在未來鑑定之彼等 FcR，均涵蓋於本文之術語「FcR」中。舉例而言，術語「Fc 受體」或「FcR」亦包括新生兒受體 FcRn，其負責將母體 IgG 轉移至胎兒(Guyer 等人, *J. Immunol*. 117:587 (1976)及 Kim 等人, *J. Immunol*. 24:249 (1994))且調節免疫球蛋白穩態。量測與 FcRn 之結合之方法係已知的(參見例如 Ghetie 及 Ward, *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997)；Ghetie 等人, *Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997)；Hinton 等人, *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004)；WO 2004/92219 (Hinton 等人)。

【0078】　如本文所用，術語「基本相似」或「基本相同」表示二或更多個數值之間足夠高的相似度，使得熟悉此項技術者認為二或更多個數值之間的差異在於由該值量測之生物特徵之範圍內具有極少或無生物及/或統計顯著性。在一些實施例中，二或更多個基本相似的值相差不超過約 5%、10%、15%、20%、25%或 50%中之任一者。

【0079】　多肽「變異體」意謂在比對序列且在必要時引入空位以達成最大百分比序列一致性並且不考慮任何保守取代作為序列一致性之一部分之後，與天然序列多肽具有至少約 80%胺基酸序列一致性的生物活性多肽。此類變異體包括例如其中在多肽之 N 末端或 C 末端添加或缺失一或多個胺基酸殘基的多肽。在一些實施例中，變異體將具有至少約 80%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體將具有至少約 90%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體與天然序列多肽具有至少約 95%胺基酸序列一致性。

【0080】　如本文所用，關於肽、多肽或抗體序列之「百分比(%)胺基酸序列一致性」及「同源性」經定義為在比對序列且在必要時引入空位以達成最大百分比序列一致性並且不考慮任何保守取代作為序列一致性之一部分之後，候選序列中與特定肽或多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。出於確定百分比胺基酸序列一致性之目的的比對可以此項技術範圍內之各種方式，例如

使用公開可獲得之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 MEGALIGNTM (DNASTAR)軟體來實現。熟悉此項技術者可確定用於量測比對之適當參數，包括跨所比較之序列的全長達成最大比對所需之任何演算法。

【0081】 胺基酸取代可包括但不限於將多肽中之一個胺基酸用另一胺基酸置換。示範性取代展示於表 1 中。可將胺基酸取代引入到感興趣抗體中，且針對所需活性，例如經保留/提高之抗原結合、經降低之免疫原性或經改善之 ADCC 或 CDC 篩選產物。

表 1

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

【0082】 胺基酸可根據共同的側鏈特性進行分組：

(1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3) 酸性：Asp、Glu；

(4) 鹼性：His、Lys、Arg；

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；

(6) 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

【0083】　非保守取代將需要將此等類別之一之成員更換成另一類別。

【0084】　術語「載體(vector)」用於描述可經工程化以含有可在宿主細胞中繁殖之一或多種經選殖多核苷酸的多核苷酸。載體可包括以下元件中之一或多者：複製起點、一或多種調節感興趣多肽之表現的調節序列(諸如例如啟動子及/或增強子)及/或一或多種可選擇標記基因(諸如例如抗生素抗性基因及可用於比色檢定之基因，例如 β-半乳糖苷酶)。術語「表現載體(expression vector)」係指用於在宿主細胞中表現感興趣多肽之載體。

【0085】　「宿主細胞(host cell)」係指可為或已為載體或經單離之多核苷酸之接受者的細胞。宿主細胞可係原核細胞或真核細胞。示範性真核細胞包括哺乳動物細胞，諸如靈長類或非靈長類動物細胞；真菌細胞，諸如酵母；植物細胞；及昆蟲細胞。非限制性示範性哺乳動物細胞包括但不限於 NSO 細胞、PER.C6®細胞(Crucell)以及 293 及 CHO 細胞及其衍生物，諸如 293-6E、CHO-DG44、CHO-K1、CHO-S 及 CHO-DS 細胞。宿主細胞包括單個宿主細胞之後代，且由於自然、意外或故意的突變，後代可能未必與原始親本細胞完全一致(在形態上或在基因體 DNA 互補上)。宿主細胞包括用本文所提供之多核苷酸活體內轉染之細胞。

【0086】　如本文所用，術語「經單離之(isolated)」係指已與至少一些通常在自然界中發現或產生之組分分離之分子。舉例而言，當多肽與產生該多肽之細胞之至少一些組分分離時，該多肽稱為「經單離之」。當多肽在表現後由細胞分泌時，將含有多肽之上清液與產生該多肽之細胞物理分離視為「單離」多肽。類似地，當多核苷酸不係通常在自然界中發現之較大多核苷酸(諸如在 DNA 多核苷酸之

情況下，例如基因體 DNA 或粒線體 DNA)之一部分，或例如在 RNA 多核苷酸之情況下，與產生該多核苷酸之細胞之至少一些組分分離時，多核苷酸被認為係「經單離之」。因此，在宿主細胞內部之載體中所含之 DNA 多核苷酸可被認為係「經單離之」。

【0087】　術語「個體(individual/subject)」在本文中可互換使用，係指動物；例如，哺乳動物。在一些實施例中，提供治療哺乳動物之方法，該等哺乳動物包括但不限於人類、嚙齒動物、猿猴、貓、犬、馬、牛、豬、綿羊、山羊、哺乳動物實驗室動物、哺乳動物農場動物、哺乳動物運動動物及哺乳動物寵物。在一些實例中，「個體(individual/subject)」係指需要治療疾病或病症之個體(individual/subject)。在一些實施例中，接受治療之個體可係患者，指定個體已經鑑定為患有與治療相關之病症或處於患上病症之足夠風險中之事實。

【0088】　如本文所用，「疾病(disease)」或「病症(disorder)」係指需要及/或期望治療之疾患。

【0089】　在一些實施例中，「增加(increase)」或「降低(decrease)」分別係指統計上顯著的增加或降低。如熟悉此項技術者所清楚的，「調節(modulating)」亦可涉及實現靶標或抗原對於其配體、結合配偶體、締合成同型多聚物或異型多聚物形式之配偶體或受質之親和力、親合力、特異性及/或選擇性的變化(可為增加抑或降低)；實現靶標或抗原對存在該靶標或抗原之介質或環境中之一或多種條件(諸如 pH 值、離子強度、存在的輔因子等)之敏感性的變化(可為增加抑或降低)；及/或與相同條件但不存在測試劑之情況相比，細胞增殖或細胞因子之產生。此可以任何合適的方式及/或使用本身已知或本文所描述之任何合適的檢定(視所涉及之靶標而定)來確定。

【0090】　如本文所用，「免疫反應(immune response)」意謂涵蓋足以抑制或預防疾病(例如，癌症或癌症轉移)之發作或改善其症狀之細胞及/或體液免疫反應。

「免疫反應」可涵蓋先天性免疫系統及適應性免疫系統之各種態樣。

【0091】　如本文所用，「治療(treatment)」係用於獲得有益或所需臨床結果之方法。如本文所用，「治療」涵蓋哺乳動物(包括人類)疾病之任何治療劑之投與或施用。出於本揭露之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於以下中之任一或多者：減輕一或多種症狀、削弱疾病程度、預防疾病惡化、預防或延遲疾病復發、延遲或減緩疾病進展、改善疾病狀態、抑制疾病或疾病進展及抑制或減緩疾病或其進展。「治療」亦涵蓋減少疾病之病理結果。本文所提供之方法考慮了此等治療態樣中之任一或多者。與上述一致，術語治療不需要百分百移除病症之所有態樣。

【0092】　「改善(Ameliorating)」意謂與不投與治療劑相比減輕或改善一或多種症狀。「改善」亦包括縮短或減少症狀持續時間。

【0093】　術語「生物樣品(biological sample)」意指來自活物或先前為活物之一定量的物質。此類物質包括但不限於血液(例如全血)、血漿、血清、支氣管肺泡灌洗液、痰、鼻腔灌洗液、尿液、羊水、滑液、內皮細胞、白血球、單核球、其他細胞、器官、組織、骨髓、淋巴結及脾臟。

【0094】　在實驗或比較之上下文中，術語「對照(control)」或「參考(reference)」係指已知不含分析物(「陰性對照」)或含有分析物(「陽性對照」)之組合物。陽性對照可包含已知濃度之分析物。對照或參考亦可係指已知缺乏經測試之劑，諸如抗體之活性的對照劑。

【0095】　如本文所用，「預防(Preventing)」包括提供關於可能易患疾病但尚未診斷患有該疾病之個體之疾病的發生或復發之預防。除非另外說明，否則術語「減少(reduce)」、「抑制(inhibit)」或「預防(prevent)」並不表示或要求在所有時間段內，而僅在所量測之時間段內完全預防。

【0096】　物質/分子、促效劑或拮抗劑之「治療有效量(therapeutically effective

amount)」可根據諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重之因素以及物質/分子、促效劑或拮抗劑引發個體中之所需反應等因素而變化。治療有效量亦係其中物質/分子、促效劑或拮抗劑之任何毒性或有害作用被治療有益作用超過之量。可在一或多次投與中遞送治療有效量。治療有效量係指在必要劑量及時間段內有效達成所需治療及/或預防結果之量。

【0097】 術語「醫藥調配物(pharmaceutical formulation)」及「醫藥組合物(pharmaceutical composition)」可互換使用，且係指一種製劑，其形式可使活性成分之生物活性有效，且不含對投與該調配物之個體具有不可接受之毒性的額外組分。此類調配物可係無菌的。

【0098】 「醫藥學上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」係指與治療劑一起使用的此項技術中習知的無毒固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料、調配助劑或載劑，它們一起構成用於向個體投與之「醫藥組合物」。醫藥學上可接受之載劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒，且與調配物之其他成分相容。醫藥學上可接受之載劑適於所採用之調配物。

【0099】 與一或多種其他治療劑「組合(in combination with)」投與包括以任何次序同時(並行)及依序投與。

【0100】 術語「並行(concurrently)」在本文中用於指二或更多種治療劑之投與，其中至少部分投與在時間上重疊，或其中一種治療劑之投與落入相對於投與另一種治療劑之短時間段內，或其中兩種劑之治療效果重疊至少一個時間段。

【0101】 術語「依序(sequentially)」在本文中用於指在時間上不重疊的二或更多種治療劑之投與，或其中劑之治療效果不重疊。

【0102】 如本文所用，「與...結合(in conjunction with)」係指除了另一治療模態之外亦投與一種治療模態。因此，「與...結合」係指在向個體投與另一治療模態之前、期間或之後投與一種治療模態。

【0103】 術語「包裝說明書(package insert)」用於係指通常包括於治療產品之商業包裝中之說明，其含有關於適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌症及/或關於使用此類治療產品之警告的資訊。

【0104】 「製品(article of manufacture)」係包含至少一種試劑之任何製品(例如，包裝或容器)或套組，該試劑例如用於治療疾病或病症(例如，癌症)之藥物或用於特異性偵測本文所描述之生物標記之探針。在一些實施例中，製品或套組作為用於執行本文所描述之方法的單元來促銷、分銷或銷售。

【0105】 術語「標記(label)」及「可偵測標記(detectable label)」意謂附接至例如抗體或抗原以使可偵測之特異性結合對的成員之間發生反應(例如，結合)的部分。特異性結合對之標記成員被認為係「可偵測標記的」。因此，術語「經標記結合蛋白」係指具有摻入的提供結合蛋白之鑑定的標記的蛋白質。在一些實施例中，標記係可偵測標記，其可產生可藉由目視或儀器手段偵測之信號，例如摻入經放射性標記之胺基酸或附接至可藉由經標記抗生物素蛋白(例如，含有可藉由光學或比色法偵測之螢光標記或酶活性之鏈球菌親生物素蛋白)偵測之生物素基部分的多肽。多肽標記之實例包括但不限於以下：放射性同位素或放射性核素(例如 ^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho 或 ^{153}Sm)；色素原、螢光標記(例如，FITC、玫瑰紅、鑭系磷光體)、酶標記(例如，山葵過氧化酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)；化學螢光標記；生物素基團；由二級報導子識別之預定多肽表位(例如，白胺酸拉鏈對序列、二級抗體之結合位點、金屬結合域、表位標籤)；及磁性劑，諸如釓螯合物。通常用於免疫檢定之標記的代表性實例包括產生光之部分，例如吖錠化合物，及產生螢光之部分，例如螢光素。在此方面，部分自身可能未被可偵測地標記，但在與另一部分反應後可能變得可偵測。

示範性 Siglec-8 結合多肽及蛋白質

【0106】 本文提供了 Siglec-8 結合多肽及蛋白質。在各種實施例中，Siglec-8

結合多肽或蛋白質係 Siglec-8 促效劑。在一些實施例中，提供了包含至少兩個結合 Siglec-8 之抗原結合域的 Siglec-8 結合多肽。在一些實施例中，提供了包含至少三個結合 Siglec-8 之抗原結合域的 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。在一些實施例中，提供了包含至少兩個結合 Siglec-8 之抗原結合域以及二聚化域的 Siglec-8 結合多肽。在一些實施例中，提供了包含超過三個結合 Siglec-8 之抗原結合域以及二聚化域的 Siglec-8 結合多肽。在一些實施例中，二聚化域係 Fc 區。在一些實施例中，多肽在 IL-5 存在下介導嗜酸性白血球殺傷之 EC50 低於包含在生理條件下結合 Siglec-8 之兩個抗原結合域的多肽，諸如習知抗體。在一些實施例中，二或更多個抗原結合域係相同的。在一些實施例中，二或更多個抗原結合域係不同的。在一些實施例中，所有抗原結合域係相同的。在一些實施例中，各抗原結合域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，各抗原結合域係 Fab 或 scFv。

【0107】　在各種實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質包含至少一個結合 Siglec-8 之 VHH 域。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質結合人類 Siglec-8。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質結合 Siglec-8 且促效 Siglec-8 (亦即增加其活性)。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質促效 Siglec-8，導致在 IL-5 存在下殺傷嗜酸性白血球。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質在 IL-5 存在下*活體外*或*活體內*消耗嗜酸性白血球。

【0108】　在一些實施例中，本文所提供之 Siglec-8 結合多肽包含一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個結合 Siglec-8 之 VHH 域。在一些實施例中，本文所提供之 Siglec-8 結合多肽包含一個、兩個、三個或四個結合 Siglec-8 之 VHH 域。在一些實施例中，本文所提供之 Siglec-8 結合多肽包含兩個或三個結合 Siglec-8 之 VHH 域。Siglec-8 結合多肽可包含一或多個 VHH 域，其結合除 Siglec-8 之外的一或多種靶蛋白。此類多肽可稱為「多特異性」多肽。

【0109】 在各種實施例中，Siglec-8 結合多肽包含一個、兩個、三個或四個結合 Siglec-8 之 VHH 域。在各種實施例中，Siglec-8 結合多肽包含兩個或三個結合 Siglec-8 之 VHH 域。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽包含兩個、三個或四個結合 Siglec-8 之 VHH 域，其經由肽連接子彼此可操作地連接。可用於連接 VHH 域之連接子的非限制性實例呈現於 SEQ ID NO: 69 中。

【0110】 在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽包含至少一個結合 Siglec-8 之 VHH 域及 Fc 區。在一些實施例中，本文所提供之 Siglec-8 結合多肽包含一個、兩個、三個或四個結合 Siglec-8 之 VHH 域及 Fc 區。在一些實施例中，本文所提供之 Siglec-8 結合多肽包含兩個或三個結合 Siglec-8 之 VHH 域及 Fc 區。在一些實施例中，Fc 區在生理條件下介導 Siglec-8 結合多肽之二聚化，從而形成使蛋白質中 Siglec-8 結合位點之數量加倍的二聚物。舉例而言，包含三個結合 Siglec-8 之 VHH 域及 Fc 區的 Siglec-8 結合多肽作為單體係三價的，但在生理條件下，Fc 區可介導二聚化，以形成在此類條件下作為六價二聚物之 Siglec-8 結合蛋白。在一些實施例中，Fc 區係人類 IgG1 Fc 區變異體，諸如本文所描述之任何人類 IgG1 Fc 區變異體。

【0111】 在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽包含與 Fc 區融合之至少一個本文所描述之 VHH 域。在一些實施例中，Fc 區包含序列 SEQ ID NO: 44、45、65、66、67 或 68。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽包含至少一個本文所描述之 VHH 域，其經由肽連接子可操作地連接至 Fc 區。可用於連接 VHH 域及 Fc 區之連接子的非限制性實例呈現於 SEQ ID NO: 70 中。

【0112】 在各種實施例中，Siglec-8 結合多肽中所包括之 Fc 區係人類 Fc 區，或衍生自人類 Fc 區。在一些實施例中，Fc 區係 IgG1 同型、IgG2 同型、IgG3 同型或 IgG4 同型。在一些實施例中，Fc 區係野生型 IgG1 同型(參見例如 SEQ ID NO: 45 及 66)

【0113】 在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽中所包括之 Fc 區衍生自人類 Fc 區且包含經設計用於異質二聚化之突變。

【0114】 在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽中所包括之 Fc 區衍生自人類 Fc 區且包含經設計以改變抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)之突變，例如 WO 00/42072、WO 04/029207、WO 04/099249 及 WO 04/063351 中所描述之胺基酸修飾。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽中所包括之 Fc 區包括根據如 Kabat 中所闡述之 EU 索引的 Glu233、Leu234、Leu235 或其任何組合之缺失。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽中所包括之 Fc 區包括根據如 Kabat 中所闡述之 EU 索引的 Glu233、Leu234 及 Leu235 (xELL) (參見例如 SEQ ID NO: 45 及 67)之缺失，以減少或消除 ADCC。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽中所包括之 Fc 區包括根據如 Kabat 中所闡述之 EU 索引的 Ser239 及/或 Ile332 處之修飾。在一個實施例中，Siglec-8 結合多肽中所包括之 Fc 區包含以下修飾：根據如 Kabat 中所闡述之 EU 索引的 Ser239Asp 及 Ile332Glu (S239D，I332E) ，以增強 ADCC (參見例如 SEQ ID NO: 65 及 68)。在一些實施例中，Fc 區缺乏根據如 Kabat 中所闡述之 EU 索引的 Lys447 (參見例如 SEQ ID NO: 66、67 及 68)。

【0115】 可用於 Siglec-8 結合多肽之 Fc 區包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 44、45、65、66、67 或 68 之 Fc 區。

【0116】 本文所揭示之 Siglec-8 結合蛋白可採用各種形式，例如，圖 7 中所描繪之形式。在一些實施例中，蛋白質係包含兩條相同多肽鏈之同型二聚物，其包含一或多個、二或更多個、三或更多個、兩個、三個或兩個或三個結合 Siglec-8 之 VHH 域及 Fc 區。在一些實施例中，多肽鏈在 N 末端至 C 末端包含結合 Siglec-8 之 VHH 域及 Fc 區。在一些實施例中，多肽鏈在 N 末端至 C 末端包含結合 Siglec-8 之第一 VHH 域、結合 Siglec-8 之第二 VHH 域及 Fc 區，其中該第一 VHH

域及第二 VHH 域可以相同或不同。在一些實施例中，多肽鏈在 N 末端至 C 末端包含結合 Siglec-8 之第一 VHH 域、Fc 區及結合 Siglec-8 之第二 VHH 域，其中該第一 VHH 域及第二 VHH 域可以相同或不同。在一些實施例中，多肽鏈在 N 末端至 C 末端包含結合 Siglec-8 之第一 VHH 域、結合 Siglec-8 之第二 VHH 域、結合 Siglec-8 之第三 VHH 域及 Fc 區，其中該第一 VHH 域、第二 VHH 域及第三 VHH 域可以相同或不同。在一些實施例中，多肽鏈在 N 末端至 C 末端包含結合 Siglec-8 之第一 VHH 域、結合 Siglec-8 之第二 VHH 域、Fc 區及結合 Siglec-8 之第三 VHH 域，其中該第一 VHH 域、第二 VHH 域及第三 VHH 域可以相同或不同。

【0117】　在一些實施例中，當 Siglec-8 結合多肽或蛋白質含有具有 ADCC 效應子功能之 Fc 域時，Siglec-8 結合多肽或蛋白質在 IL-5 不存在下增加 NK 細胞對嗜酸性白血球之殺傷。

【0118】　在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽包含至少兩個 VHH 域，其中第一 VHH 域結合 Siglec-8 且第二 VHH 域結合 Siglec-8 以外的抗原。此類多肽可被認為係「雙特異性的」或「多特異性的」。

【0119】　非限制性示範性結合 Siglec-8 之 VHH 域在下文「結合 Siglec-8 之 VHH 域」小節中描述。

結合 Siglec-8 之 VHH 域

【0120】　本揭露提供了結合 Siglec-8 之 VHH 域。表 2 列出了示範性 VHH 域及在各種 CDR 定義下此等 VHH 域中之 CDR 序列。以「hz」開頭之 VHH 名稱表示其係對應親本多肽之人源化版本。

表 2：包含結合 Siglec-8 之 VHH 的多肽

名稱	**SEQ ID NO**					
	VHH	**CDR1、CDR2、CDR3**				
		AbM	**Chothia**	**Kabat**	**Contact**	**IMGT**
Siglec8-G2	1	2、3、4	74、80、4	85、91、4	98、104、109	114、120、125

名稱	SEQ ID NO					
	VHH	CDR1、CDR2、CDR3				
		AbM	Chothia	Kabat	Contact	IMGT
hzG2v14	5	6、7、8; 2、3、8	74、80、8	85、92、8	98、104、110	114、120、126
hzG2v47	11	13、14、15; 13、3、8	75、80、8	86、92、8	99、104、110	115、120、126
hzG2v51	16	18、19、20; 18、3、8	76、80、8	87、93、8	100、104、110	116、120、126
hzG2v52	21	23、24、25; 18、3、8	76、80、8	87、92、8	100、104、110	116、120、126
hzG2v53	26	28、29、30、 18、29、8	76、81、8	87、94、8	100、105、110	116、121、126
hzG2v54	31	33、34、35 18、3、8	76、80、8	87、92、8	100、104、110	116、120、126
hzG2v55	36	38、39、40 13、3、8	75、80、8	86、92、8	99、104、110	115、120、126
Siglec8-B12	49	52、53、54	77、82、54	88、95、54	101、106、111	117、122、127
Siglec8-D1	55	58、59、60	78、83、60	89、96、60	102、107、112	118、123、128
Siglec8-E2	61	63、64、 「GAY」	79、84、 「GAY」	90、97、 「GAY」	103、108、113	119、124、129

在提供多組 CDR 序列標識符，*例如*對於 AbM CDR 定義下之 hzG2v14 之情況下，多組 CDR 序列係指相同的序列。換言之，在 hzG2v14 實例中，SEQ ID NO: 2 及 6 代表相同的序列，且 SEQ ID NO: 3 及 7 代表相同的序列。

【0121】 額外示範性人源化 VHH 域之胺基酸序列在 SEQ ID NO: 130-138、140-148、161、163 及 164 中闡述。儘管序列表中未提供其 CDR 序列，但該等序列可藉由此項技術中已知的方法，*例如*使用 AbYsis 伺服器(www.abysis.org/abysis/)鑑定。此等 VHH 域係表 2 之 hzG2v14、hzG2v47、hzG2v51、hzG2v52、hzG2v53、hzG2v54 及 hzG2v55 之變異體。因此，其 CDR 序列亦可藉由將 VHH 胺基酸序列與彼等參考序列中之一或多者(*例如*，hzG2v14)進行比對且單離對應於參考序列之 CDR 的區域來鑑定。

【0122】 在某些實施例中，結合 Siglec-8 之 VHH 域包含本文所揭示之 VHH 的 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，*例如*，如選自 SEQ ID NO: 26、5、11、16、21、

31、36、130-138、140-148、161、163 及 164 之序列中所闡述的。在某些實施例中，VHH 域包含在 AbM 定義下本文所揭示之 VHH 的 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，*例如*，表 2 之「AbM」列中所揭示之一組 CDR 序列。在某些實施例中，VHH 域包含在 Chothia 定義下本文所揭示之 VHH 的 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，*例如*，表 2 之「Chothia」列中所揭示之一組 CDR 序列。在某些實施例中，VHH 域包含在 Kabat 定義下本文所揭示之 VHH 的 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，*例如*，表 2 之「Kabat」列中所揭示之一組 CDR 序列。在某些實施例中，VHH 域包含在 Contact 定義下本文所揭示之 VHH 的 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，*例如*，表 2 之「Contact」列中所揭示之一組 CDR 序列。在某些實施例中，VHH 域包含在 IMGT 定義下本文所揭示之 VHH 的 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，*例如*，表 2 之「IMGT」列中所揭示之一組 CDR 序列。

【0123】　在某些實施例中，在 AbM 定義下，結合 Siglec-8 之 VHH 域包含分別在 SEQ ID NO: 46、47 及 48 中所闡述之一致 hzG2 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在各種實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 2、6、13、18、23、28、33 或 38 之 CDR1 序列；SEQ ID NO: 3、7、14、19、24、29、34 或 39 之 CDR2 序列；及 SEQ ID NO: 4、8、15、20、25、30、35 或 40 之 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 6、7 及 8 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 13、14 及 15 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 18、19 及 20 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 23、24 及 25 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 28、29 及 30 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 33、34 及 35 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 38、39 及 40 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。

【0124】 在某些實施例中，在 Chothia 定義下，結合 Siglec-8 之 VHH 域包含分別在 SEQ ID NO: 149、150 及 151 中所闡述之一致 hzG2 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在某些實施例中，SEQ ID NO: 151 中之 X_1 係 Q、S 或 T。在某些實施例中，SEQ ID NO: 151 中之 X_2 係 T。在各種實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 74、75 或 76 之 CDR1 序列；SEQ ID NO: 80 或 81 之 CDR2 序列；及 SEQ ID NO: 8 之 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 74、80 及 8 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 75、80 及 8 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 76、80 及 8 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 76、81 及 8 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。

【0125】 在某些實施例中，在 Kabat 定義下，結合 Siglec-8 之 VHH 域包含分別在 SEQ ID NO: 152、153 及 154 中所闡述之一致 hzG2 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在各種實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 85、86 或 87 之 CDR1 序列；SEQ ID NO: 92、93 或 94 之 CDR2 序列；及 SEQ ID NO: 8 之 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 85、92 及 8 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 86、92 及 8 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 87、93 及 8 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 87、92 及 8 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 87、94 及 8 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。

【0126】 在某些實施例中，在 Contact 定義下，結合 Siglec-8 之 VHH 域包含分別在 SEQ ID NO: 155、156 及 157 中所闡述之一致 hzG2 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在各種實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 98、99 或 100 之 CDR1 序列；SEQ ID NO: 104 或 105 之 CDR2 序列；及 SEQ ID NO: 110 之 CDR3 序列。在一

些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 98、104 及 110 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 99、104 及 110 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 100、104 及 110 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 100、105 及 110 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。

【0127】 在某些實施例中，在 IMGT 定義下，結合 Siglec-8 之 VHH 域包含分別在 SEQ ID NO: 158、159 及 160 中所闡述之一致 hzG2 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在各種實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 114、115 或 116 之 CDR1 序列；SEQ ID NO: 120 或 121 之 CDR2 序列；及 SEQ ID NO: 126 之 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 114、120 及 126 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 115、120 及 126 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 116、120 及 126 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，VHH 域包含 SEQ ID NO: 116、121 及 126 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。

【0128】 在一些實施例中，在 AbM 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 2、3 及 4 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 AbM 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 52、53 及 54 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 AbM 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 58、59 及 60 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 AbM 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 63 及 64 之 CDR1 及 CDR2 序列，及包含胺基酸序列「GAY」之 CDR3。在各種實施例中，VHH 域係人源化的。

【0129】 在一些實施例中，在 Chothia 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 74、80 及 4 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 Chothia 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 77、82 及 54 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。

在一些實施例中，在 Chothia 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 78、83 及 60 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 Chothia 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 79 及 84 之 CDR1 及 CDR2 序列，及包含胺基酸序列「GAY」之 CDR3。在各種實施例中，VHH 域係人源化的。

【0130】 在一些實施例中，在 Kabat 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 85、91 及 4 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 Kabat 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 88、95 及 54 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 Kabat 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 89、96 及 60 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 Kabat 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 90 及 97 之 CDR1 及 CDR2 序列，及包含胺基酸序列「GAY」之 CDR3。在各種實施例中，VHH 域係人源化的。

【0131】 在一些實施例中，在 Contact 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 98、104 及 109 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 Contact 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 101、106 及 111 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 Contact 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 102、107 及 112 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 Contact 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 103、108 及 113 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在各種實施例中，VHH 域係人源化的。

【0132】 在一些實施例中，在 IMGT 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 114、120 及 125 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 IMGT 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 117、122 及 127 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 IMGT 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 118、123 及 128 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。在一些實施例中，在 IMGT 定義下，VHH 域分別包含 SEQ ID NO: 119、124 及 129 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。

在各種實施例中，VHH 域係人源化的。

【0133】　在一些實施例中，本文所提供之抗體包含選自 SEQ ID NO: 1、5、11、16、21、26、31、36、49、55 或 61 之 VHH 域的一至三個 CDR。在一些實施例中，本文所提供之抗體包含選自 SEQ ID NO: 1、5、11、16、21、26、31、36、49、55 或 61 之 VHH 域的兩個至三個 CDR。在一些實施例中，本文所提供之抗體包含選自 SEQ ID NO: 1、5、11、16、21、26、31、36、49、55 或 61 之 VHH 域的三個 CDR。在一些態樣中，CDR 係 Kabat CDR。在一些態樣中，CDR 係 Chothia CDR。在一些態樣中，CDR 係 AbM CDR。在一些態樣中，CDR 係 Contact CDR。在一些態樣中，CDR 係 IMGT CDR。

【0134】　在一些實施例中，CDR 係與本文所提供之 CDR 具有至少約 50%、75%、80%、85%、90%或 95%一致性的 CDR。在一些實施例中，CDR1 選自具有至多 1、2、3、4 或 5 個胺基酸取代之 SEQ ID NO: 2、6、13、18、23、28、33、38、52、58、63、74、75、76、77、78、79、85、86、87、88、89、90、98、99、100、101、102、103、114、115、116、117、118 或 119。在一些實施例中，CDR2 選自具有至多 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個胺基酸取代之 SEQ ID NO: 3、7、14、19、24、29、34、39、53、58、64、80、81、82、83、84、91、92、93、94、95、96、97、104、105、106、107、108、120、121、122、123 或 124。在一些實施例中，CDR3 選自具有至多 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個胺基酸取代之 SEQ ID NO: 4、8、15、20、25、30、35、40、54、60、「GAY」、109、110、111、112、113、125、126、127、128 或 129。在一些態樣中，胺基酸取代係保守胺基酸取代。在一些實施例中，本段中所描述之抗體在本文中稱為「變異體」。在一些實施例中，此類變異體例如藉由親和力成熟、定點誘變、隨機誘變或此項技術中已知或本文所描述之任何其他方法衍生自本文所提供之序列。在一些實施例中，此類變異體並不衍生自本文所提供之序列，且可例如根據本文所提供的

用於獲得抗體之方法從頭單離。

【0135】 在一些實施例中，結合 Siglec-8 之 VHH 域包含架構 1 內之 Leu 11 處之修飾。舉例而言，VHH 域可包含 Leu11Glu (L11E)、Leu11Asp (L11D)、Leu11Arg (L11R)或 Leu11Lys (L11K)。在一些實施例中，結合 Siglec-8 之 VHH 域包含經修飾之 C 末端序列，諸如 TVKP (SEQ ID NO: 51)、TVKPG (SEQ ID NO: 52)、TVKPGG (SEQ ID NO: 50)、TVRP (SEQ ID NO: 53)、TVRPG (SEQ ID NO: 54)、TVRPGG (SEQ ID NO: 55)、TVEP (SEQ ID NO: 56)、TVEPG (SEQ ID NO: 57)、TVEPGG (SEQ ID NO: 58)、TVDP (SEQ ID NO: 59)、TVDPG (SEQ ID NO: 60)或 TVDPGG (SEQ ID NO: 61)。在一些實施例中，經修飾之 C 末端序列係 LVTVKPGG (SEQ ID NO: 49)。在一些實施例中，結合 Siglec-8 之 VHH 域包含 Leu 11 處之修飾及經修飾之 C 末端序列。L11E 突變及經修飾之 C 末端序列為 Siglec-8 結合多肽提供了改進的特性，諸如減小的免疫原性。*參見例如* WO 2016/118733。

【0136】 在一些此類實施例中，VHH 域包含與選自以下之胺基酸序列至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、5、11、16、21、26、31、36、49、55、61、130-138、140-148、161、163 及 164 (*例如*，包含 VHH 域之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列的本文中之胺基酸序列)。在一些實施例中，結合 Siglec-8 之 VHH 域包含選自以下之胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、5、11、16、21、26、31、36、49、55、61,130-138、140-148、161、163 及 164。

【0137】 在各種實施例中，Siglec-8 結合多肽包含一個、兩個、三個或四個結合 Siglec-8 之 VHH 域。在各種實施例中，Siglec-8 結合多肽包含兩個或三個結合 Siglec-8 之 VHH 域。

【0138】 在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽包含兩個、三個或四個結合

Siglec-8 之 VHH 域，其經由肽連接子彼此可操作地連接。可用於連接 VHH 域之連接子的非限制性實例呈現於 SEQ ID NO: 69 中。

【0139】　在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽包含與 Fc 區融合之至少一個本文所描述之 VHH 域。在一些實施例中，Fc 區包含序列 SEQ ID NO: 44、45、65、66、67 或 68。

【0140】　在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽包含至少一個本文所描述之 VHH 域，其經由肽連接子可操作地連接至 Fc 區。可用於連接 VHH 域及 Fc 區之連接子的非限制性實例呈現於 SEQ ID NO: 70 中。

【0141】　在一些實施例中，結合 Siglec-8 之 VHH 域係人源化的。人源化抗體(諸如 sdAb 或含 VHH 多肽)可用作治療分子，因為人源化抗體減少或消除了人類對非人類抗體之免疫反應，此可能導致對抗體治療之免疫反應且降低治療之有效性。通常，人源化抗體包含一或多個可變域，其中 CDR (或其部分)衍生自非人類抗體，而 FR (或其部分)衍生自人類抗體序列。人源化抗體視情況亦包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人源化抗體中之一些 FR 殘基經來自非人類抗體(例如 CDR 殘基所衍生之抗體)之對應殘基取代，例如以恢復或提高抗體特異性或親和力。

【0142】　人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 及 Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13: 1619-1633 中，且進一步描述於例如 Riechmann 等人, (1988) *Nature* 332:323-329；Queen 等人, (1989) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86: 10029-10033；美國專利第 5, 821,337 號、第 7,527,791 號、第 6,982,321 號及第 7,087,409 號；Kashmiri 等人, (2005) *Methods* 36:25-34；Padlan, (1991) *Mol. Immunol.* 28:489-498 (描述「表面再塑」)；Dall'Acqua 等人, (2005) *Methods* 36:43-60 (描述「FR 混排」)；及 Osbourn 等人, (2005) *Methods* 36:61-68 以及 Klimka 等人, (2000) *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (描述「FR 混排」之「引導選擇」方法)中。

【0143】　可用於人源化之人類架構區包括但不限於：使用「最佳適配」方法選擇之架構區(參見例如 Sims 等人(1993) *J. Immunol.* 151 :2296)；衍生自重鏈可變區之特定亞組的人類抗體一致序列的架框區(參見例如 Carter 等人(1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 ；及 Presta 等人(1993) *J. Immunol*, 151:2623)；人類成熟(體細胞突變)架框區或人類生殖系架構區(參見例如 Almagro 及 Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13:1619-1633)；及衍生自篩選 FR 文庫之架構區(參見例如 Baca 等人, (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684 及 Rosok 等人, (1996) *J. Biol. Chem.* 271 :22611-22618)。通常，VHH 之 FR 區域經人類 FR 區置換，以製備人源化 VHH。在一些實施例中，人類 FR 之某些 FR 殘基經置換以改進人源化 VHH 之一或多種特性。具有此類經置換殘基之 VHH 域在本文中仍被認為係「人源化的」。

多肽及蛋白質之表現及產生

【0144】　提供了包含編碼 Siglec-8 結合多肽或蛋白質之多核苷酸的核酸分子。在一些實施例中，核酸分子亦可編碼指導 Siglec-8 結合多肽或蛋白質分泌之前導序列，該前導序列通常被裂解以使其不存在於經分泌之多肽或蛋白質中。前導序列可係天然重鏈(或 VHH)前導序列，或可係另一異源前導序列。

【0145】　核酸分子可使用此項技術中習知之重組 DNA 技術構築。在一些實施例中，核酸分子係適用於在所選宿主細胞中表現之表現載體。

【0146】　提供了包含編碼本文所描述之 Siglec-8 結合多肽及蛋白質之核酸的載體。此類載體包括但不限於 DNA 載體、噬菌體載體、病毒載體、逆轉錄病毒載體等。在一些實施例中，選擇經最佳化用於在所需細胞類型，諸如 CHO 或 CHO 衍生細胞或 NSO 細胞中表現多肽或蛋白質之載體。示範性此類載體描述於例如 Running Deer 等人, *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004)中。

【0147】　在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質可在原核細胞，諸如細

菌細胞中；或在真核細胞，諸如真菌細胞(諸如酵母)、植物細胞、昆蟲細胞及哺乳動物細胞中表現。此類表現可例如根據此項技術中已知之程序進行。可用於表現多肽及蛋白質之示範性真核細胞包括但不限於 COS 細胞，包括 COS 7 細胞；293 細胞，包括 293-6E 細胞；CHO 細胞，包括 CHO-S、DG44. Lec13 CHO 細胞及 FUT8 CHO 細胞；PER.C6®細胞(Crucell)；及 NSO 細胞。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質可在酵母中表現。*參見例如*美國公開案第 US 2006/0270045 A1 號。在一些實施例中，基於特定真核宿主細胞對多肽或蛋白質進行所需轉譯後修飾之能力來選擇特定真核宿主細胞。舉例而言，在一些實施例中，CHO 細胞產生之多肽或蛋白質的唾液酸化水準高於 HEK 293 細胞中所產生之相同多肽或蛋白質。

【0148】　可藉由任何方法，包括但不限於磷酸鈣轉染、DEAE-葡聚醣介導之轉染、陽離子脂質介導之轉染、電穿孔、轉導、感染等將一或多種核酸(諸如載體)引入到所需宿主細胞中。非限制性示範性方法描述於例如 Sambrook 等人, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 第 3 版. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)中。根據任何合適的方法，可將核酸瞬時或穩定地轉染於所需宿主細胞中。

【0149】　亦提供了包含本文所描述之核酸或載體中之任一者的宿主細胞。在一些實施例中，提供了表現本文所描述之 Siglec-8 結合多肽或蛋白質的宿主細胞。在宿主細胞中表現之 Siglec-8 結合多肽或蛋白質可藉由任何合適的方法純化。此類方法包含但不限於使用親和基質或疏水性交互作用層析。合適的親和配體包括 ROR1 ECD 及結合 Fc 區之劑。舉例而言，蛋白 A、蛋白 G、蛋白 A/G 或抗體親和管柱可用於結合 Fc 區且純化包含 Fc 區之 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。疏水性交互作用層析，例如丁基或苯基管柱，亦可適用於純化一些多肽或蛋白質，諸如抗體。離子交換層析(例如陰離子交換層析及/或陽離子交換層析)亦可適

用於純化一些多肽或蛋白質，諸如抗體。混合模式層析(例如逆相/陰離子交換、逆相/陽離子交換、親水性交互作用/陰離子交換、親水性交互作用/陽離子交換等)亦可適用於純化一些多肽或蛋白質，諸如抗體。純化多肽或蛋白質之許多方法係此項技術中已知的。

【0150】 在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質在無細胞系統中產生。非限制性示範性無細胞系統描述於例如 Sitaraman 等人, *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009)；Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004)；Endo 等人, *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003)中。

【0151】 在一些實施例中，提供了藉由上文所描述之方法製備的 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質在宿主細胞中製備。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質在無細胞系統中製備。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質經純化。在一些實施例中，提供了包含 Siglec-8 結合多肽或蛋白質之細胞培養基。

【0152】 在一些實施例中，提供了包含藉由上文所描述之方法製備之抗體的組合物。在一些實施例中，組合物包含在宿主細胞中製備之 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。在一些實施例中，組合物包含在無細胞系統中製備之 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。在一些實施例中，組合物包含經純化之 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。

使用 Siglec-8 結合多肽或蛋白質治療疾病之示範性方法

【0153】 在一些實施例中，提供了治療個體之疾病的方法，其包括投與 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。在一些實施例中，用於治療與 Siglec-8 相關之疾病(*例如*，相對於相同類型及/或相同組織中之正常參照細胞，與某些細胞上之 Siglec-8 表現增加相關的疾病)的方法。此類疾病包括嗜酸球性病症，包括嗜酸球性膀胱炎、嗜酸球性筋膜炎、嗜酸球性腸胃道病症、嗜酸球性胃炎(EoG)、嗜酸球性腸炎、Churg-Strauss 二氏症候群、嗜酸性白血球增多症候群(HES) (*例如*，家族性 HES、

自發性 HES、原發性(腫瘤性) HES、繼發性(反應性) HES 或 HES 之淋巴球性變異體)、Gleich 症候群、嗜酸性白血球增多性肌痛症候群(EMS)、IgG4 相關疾病(IgG4-RD)、嗜酸球性白血病(*例如*，慢性嗜酸球性白血病)、氣喘伴嗜酸球性表型、過敏性支氣管肺麴菌病(ABPA)、慢性鼻竇炎伴鼻息肉(CRSwNP)或嗜酸球性肉芽腫病伴多血管炎(EGPA)。額外的示範性嗜酸球性病症及相關症候群描述於 Valen 等人, Allergy (2023) 78(1):47-59 中。此類疾病亦包括肥胖細胞病症，包括全身性肥胖細胞增多症、遺傳性 α 胰蛋白酶血症(HAT)、肥胖細胞活性化症候群(MCAS)或一般過敏性疾患。全身性肥胖細胞增多症(SM)可係晚期 SM (*例如*，肥胖細胞白血病、侵襲性 SM 或 SM 伴相關血液腫瘤(SM-AHN))或非晚期 SM (*例如*，無痛 SM)。在某些實施例中，患有 SM 之個體在 c-KIT 中包含 D816V 突變。在某些實施例中，在患有 SM 之個體之肥胖細胞上觀測到 CD25 及/或 CD2 之表現增加。一般過敏性疾患可由過敏，諸如食物過敏(諸如例如花生、芝麻、牛奶、蛋、魚或樹堅果過敏)、環境過敏(諸如例如塵蟎、花粉、黴菌或乳膠過敏)、對同伴動物過敏(諸如例如貓、狗、鳥、馬或牛過敏)及毒液過敏(諸如例如蜜蜂、黃蜂或蜘蛛過敏)誘導。在一些實施例中，提供了用於治療過敏性病症之方法。該方法包含向個體投與有效量的本文所提供之 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質在 IL-5 存在下誘導嗜酸白細胞死亡。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質抑制肥胖細胞之活化。在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質抑制炎性反應。

【0154】　在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質連接至額外劑，諸如額外治療劑，以形成免疫接合物。

【0155】　在一些實施例中，治療方法可在人類或動物中進行。在一些實施例中，提供了治療人類之方法。

【0156】　Siglec-8 結合多肽及蛋白質可視需要向個體投與。投與頻率之確定可

由熟悉此項技術者，諸如主治醫師基於所治療疾患、所治療個體之年齡、所治療疾患之嚴重性、所治療個體之一般健康狀況及其類似者的考慮因素來確定。在一些實施例中，向個體投與一或多次有效劑量的 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。在一些實施例中，向個體每天、每半週、每週、每兩週、每月一次等投與有效劑量的 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。向個體投與至少一次有效劑量的 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。在一些實施例中，投與多次有效劑量的 Siglec-8 結合多肽或蛋白質。

【0157】 在一些實施例中，將醫藥組合物以有效治療 與 Siglec-8 相關之疾病的量投與。治療有效量通常取決於所治療個體之體重、他或她的身體或健康狀況、欲治療疾患之廣泛性或所治療個體之年齡。

【0158】 在一些實施例中，Siglec-8 結合多肽或蛋白質可藉由各種途徑*活體內*投與，該等途徑包括但不限於靜脈內、動脈內、腸胃外、腹膜內或皮下。可根據預期應用選擇適當的調配物及投與途徑。

醫藥組合物

【0159】 在一些實施例中，包含 Siglec-8 結合多肽或蛋白質之組合物以具有多種醫藥學上可接受之載劑的調配物形式提供(參見例如 Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 第 20 版. (2003)；Ansel 等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第 7 版, Lippencott Williams and Wilkins (2004)；Kibbe 等人, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 3 版, Pharmaceutical Press (2000))。可使用各種醫藥學上可接受之載劑，其包括賦形劑、佐劑及稀釋劑。此外，亦可使用各種醫藥學上可接受之輔助物質，諸如 pH 調節劑及緩沖劑、張力調節劑、穩定劑、潤濕劑及類似輔助物質。

組合療法

【0160】 本揭露之 Siglec-8 結合多肽及蛋白質可單獨投與或與其他治療模式

(諸如額外治療劑)組合投與。Siglec-8 結合多肽或蛋白質可在一或多種其他治療模式之前、基本上同時或之後提供(亦即，並行或依序)。

非限制性示範性診斷方法

【0161】 在一些實施例中，本文所描述之方法可用於評估個體及/或來自個體之樣品。在一些實施例中，評估係診斷、預後及/或對治療之反應中之一或多者。

【0162】 在一些實施例中，本文所描述之方法包含評估蛋白質或其他分子，例如 Siglec-8、組織胺、 β-中性蛋白酶或其他過敏介質之存在、不存在或水準。在一些實施例中，本文所描述之方法包含評估核酸之存在、不存在或表現水準。本文所描述之組合物可用於此等量測。舉例而言，在一些實施例中，本文所描述之方法包含使樣品、血清或來自樣品之細胞與如本文所描述之治療劑接觸。

套組

【0163】 亦提供了製品及套組，其包括如本文所描述之 Siglec-8 結合多肽及蛋白質中之任一者，以及合適的包裝。在一些實施例中，本發明包括一種套組，其具有(i)Siglec-8 結合多肽或蛋白質，及(ii)使用該套組向個體投與 Siglec-8 結合多肽或蛋白質之說明。

【0164】 用於包含本文所描述之多肽或蛋白質的組合物，諸如醫藥組合物的合適的包裝係此項技術中已知的，且包括例如小瓶(*例如*，密封小瓶)、器皿、安瓿、瓶、罐、軟包裝(*例如*，密封聚酯膠膜或塑膠袋)及類似包裝。此等製品可經進一步滅菌及/或密封。亦提供了包含本文所描述之組合物的單位劑型。此等單位劑型可以單個或多個單位劑量儲存於合適的包裝中，且亦可經進一步滅菌且密封。本發明套組中所提供之說明通常係標籤或藥品說明書上之書面說明(*例如*，套組中所包括之紙張)，但機器可讀說明(*例如*，存儲於磁盤或光儲存盤上之說明)亦係可接受的。與抗體使用有關之說明通常包括關於預期治療或工業用途之劑量、給藥方案及投與途徑的資訊。

【0165】 容器可為單位劑量、散裝包裝(*例如*，多劑量包裝)或亞單位劑量。舉例而言，亦可提供套組，其含有足夠劑量的本文所揭示之多肽或蛋白質，以在延長時段內為個體提供有效治療。套組亦可包括多單位劑量之多肽或蛋白質及使用說明，且包裝的數量足以在藥局(例如，醫院藥局及製藥藥房)中儲存及使用。

實例

【0166】 下文所論述之實例意欲僅為本發明之實例，且不應視為以任何方式限製本發明。實例並不意欲表示以下實驗係全部進行之實驗或係唯一進行之實驗。已努力確保所用數值(例如，量、溫度等)之精確性，但應容許一些實驗誤差及偏差。除非另外說明，否則份數為重量份數，分子量為平均分子量，溫度為攝氏度，且壓力為大氣壓或接近大氣壓。

實例 1：特異性結合人類 Siglec-8 之單域抗體之開發

【0167】 Siglec-8 係一種在嗜酸性白血球、肥胖細胞及嗜鹼性白血球上表現之抑制性受體。靶向人類 Siglec8 之單域抗體係經由用人類 Siglec-8 細胞外域(ECD：人類 Siglec-8 之胺基酸 17-363)之重組版本免疫駱馬及羊駝而產生的。

【0168】 隨著特定抗 Siglec-8 抗體效價之發展，自經免疫動物之 500mL 血液中單離駱馬/羊駝周邊血單核細胞(PBMC)，且使用 Qiagen RNeasy Maxi 套組單離總體 mRNA，並隨後使用 Thermo Superscript IV 逆轉錄酶及 oligo-dT 引動將其轉化為第一股 cDNA。使用 cDNA 作為模板經由 PCR 特異性擴增單域抗體(sdAb)序列，並將其選殖至噬菌體展示載體 pADL 中。

【0169】 藉由經轉染以表面表現 Siglec8-ECD 之重組形式的 freestyle HEK 293 細胞或 CHO 細胞之細胞淘選來富集展示駱馬來源之 sdAb 的噬菌體文庫(3.7×10^{10} 多樣性)。將來自經富集之 Siglec8 噬菌體文庫之 DNA 轉化至 BL21 勝任細胞中，將該等細胞鋪種且單離至 96 孔塊中。IPTG 誘導培養基允許 sdAb 分泌至上清液中，將該上清液應用於 Siglec-8 陽性及陰性細胞。洗滌細胞，用經螢光團

標記之抗 Myc 二級抗體處理，且藉由 96 孔流式細胞分析儀進行分析。

【0170】 將編碼與 Siglec-8 陽性細胞結合但不與 Siglec-8 陰性細胞結合之 sdAb 的核酸序列與人類 Fc 編碼區一起框內選殖至哺乳動物表現載體中，且藉由在 HEK293 freestyle 細胞(293F 細胞)或 CHO 細胞中使用聚乙烯亞胺瞬時轉染來表現。3-7 天後收集上清液，藉由蛋白 A 層析純化經分泌之重組蛋白，且由 280 nm 處之吸光度及消光係數計算濃度。

【0171】 藉由流式細胞分析技術使用已用全長人類 Siglec-8 瞬時轉染之 CHO 細胞測定抗人類 Siglec-8 VHH，B12、D1、E2 及 G2 作為二價 VHH-hIgG1-xELL-Fc (SEQ ID NO: 49、55、61 及 1 之 VHH，其分別經由連接子 2 連接至 Fc xELL，此等構築體亦分別命名為 cx8982、cx8983、cx8984 及 cx10382)之結合。使用未經轉染之(UT) CHO 細胞作為對照來評定結合特異性。對於結合檢定，將 50,000 個 Siglec-8 CHO 或 UT CHO 接種於 96 孔盤中，且在 FACS 緩衝液(PBS 1% BSA、0.1% NaN3 pH 7.4)中添加滴定的抗 Siglec8-VHH-xELL ，在 4°C下孵育 30 分鐘。洗滌後，將盤與在 FACS 緩衝液中以 1:2000 稀釋之經 A647 接合之抗人類 Fcγ 特異性二級抗體(Jackson ImmunoResearch)一起在 4°C下孵育 30 分鐘。洗滌盤，且藉由流式細胞分析技術，使用 Intellicyt iQue Plus 定量抗人類 A647 平均螢光強度來測定結合。

【0172】 各抗人類 Siglec-8 VHH-xELL Fc 構築體之結合示於圖 1A 至圖 1D 中。抗 Siglec8-B12-xELL (圖 1A)以 0.367 nM 之經計算親和力特異性結合表現人類 Siglec-8 之 CHO 細胞，抗 Siglec8-D1-xELL (圖 1B)以 0.427 nM 之經計算親和力特異性結合表現人類 Siglec-8 之 CHO 細胞，抗 Siglec8-E2-xELL (圖 1C)以 0.331 nM 之經計算親和力特異性結合表現人類 Siglec-8 之 CHO 細胞，且抗 Siglec8-G2-xELL (圖 1D)以 0.268 nM 之經計算親和力特異性結合表現人類 Siglec-8 之 CHO 細胞。結合對 Siglec-8 具有特異性，因為對於任何所測試之構築體均不存

在可偵測的與未經轉染之 CHO 細胞之結合。

實例 2：多價抗 Siglec8-Fc 抗體與表現人類 Siglec-8 之細胞結合

【0173】 為了確定增加 Siglec-8 抗體之價態是否可增強促效劑活性，將親本駱馬 B12、D1 及 E2 VHH 序列用於產生四價(Tet-B12 (cx8467；連接至 Fc 之 SEQ ID NO:50)、Tet-D1 (cx8469；連接至 Fc 之 SEQ ID NO:56)及 Tet-E2 (cx8463；連接至 Fc 之 SEQ ID NO:62))及六價(Hex-B12 (cx8466；連接至 Fc 之 SEQ ID NO:51)、Hex-D1 (cx8523；連接至 Fc 之 SEQ ID NO:57)及 Hex-E2 (cx8522；連接至 Fc 之 SEQ ID NO:165)) Siglec8-VHH-Fc 抗體，其經由連接子 2 連接至效應子功能減小之 xELL 人類 Fc 區 。藉由流式細胞分析技術評定二價(Bi-B12 (cx8982)、Bi-D1 (cx8983)及 Bi-E2 (cx8984))、四價及六價 Siglec8-VHH-Fc 抗體與嗜酸性白血球($CD16^-$ $CCR3^+$)之結合。藉由離心自全血單離細胞，將其用 2% FBS PBS 洗滌兩次，且在室溫(RT)下重懸於 1× RBC 裂解緩衝液中達 10 分鐘，在 2% FBS PBS 中洗滌一次並用第二 RBC 裂解步驟處理，且用 2% FBS 洗滌兩次。將細胞以 200k/孔接種，且在 RT 下重懸於人類 FC 阻斷劑中達 10 分鐘。將細胞旋轉減慢，並然後以 200nM 1:4 開始重懸於滴定測試製品中，且在 4℃下孵育 30 分鐘，之後洗滌兩次且重懸於二級混合物(2*；抗 CCR3 FITC、抗人類 AF647、PI、抗 CD16 BV605)中，並在 4℃下孵育 30 分鐘，洗滌兩次，且藉由流式細胞分析技術(Novocyte)偵測結合之抗體。

【0174】 如圖 2A 至圖 2C 中所示，二價、四價及六價 Siglec8-VHH-Fc 抗體 B12 (圖 2A)、D1 (圖 2B)及 E2 (圖 2C)與嗜酸性白血球結合。經計算親和力在二價、四價及六價 hzSiglec8-VHH-Fc 抗體之間係相似的。如所預期的，觀測到的 Bmax 隨著價態增加而減少，此係因為在該檢定中偵測到抗體之 Fc 部分，且 Fc 區與抗 Siglec-8 結合域之比與價態成反比。在其他顆粒性白血球群體($CD16^+$ $CCR3^-$)上未觀測到結合。

【0175】 在其他研究中，對親本駱馬 G2 序列進行人源化，且對多價 hzSiglec8-G2v14-Fc 抗體進行選殖，以具有效應子功能減小之 xELL 人類 Fc。藉由流式細胞分析技術使用經人類 Siglec-8 轉染之 CHO 細胞評定二價(cx11422；經由連接子 2 連接至 Fc xELL 之 SEQ ID NO: 5)、四價(cx11580；經由連接子 2 連接至 Fc xELL 之 SEQ IDNO: 9)及六價(cx11579；經由連接子 2 連接至 Fc xELL 之 SEQ ID NO: 10) hzSiglec8-G2v14-Fc 抗體之結合。在 4°C下，將融合蛋白之滴定系列與表現 Siglec8 之 CHO 細胞(5×10^4 個細胞/孔)在 FACS 緩衝液(PBS 1% BSA、0.1% NaN3 pH 7.4)中在 96 孔盤中一起孵育 30 分鐘。在用 FACS 緩衝液洗滌 150 µL 一次後，添加經 APC 接合之抗人類 Fcγ 特異性二級抗體(Jackson ImmunoResearch)，且將細胞在 4°C下孵育 30 分鐘。在 FACS 緩衝液中再洗滌一次後，經由流式細胞分析技術(iQue Intellicyte)偵測結合之抗體。

【0176】 如圖 2D 中所示，二價、四價及六價 hzSiglec8-G2v14-Fc 抗體與表現人類 Siglec-8 之 CHO 細胞結合。經計算親和力在二價、四價及六價 hzSiglec8-G2v14-Fc 抗體之間係相似的。如所預期的，觀測到的 Bmax 隨著價態增加而減少，此係因為在該檢定中偵測到抗體之 Fc 部分，且 Fc 區與抗 Siglec-8 結合域之比與價態成反比。

實例 3：抗 Siglec-8 抗體價態增加導致嗜酸性白血球殺傷活性增強

【0177】 Siglec-8 促效劑在 IL-5 存在下促進嗜酸性白血球之直接殺傷。為了評定價態對經 Siglec-8 介導之殺傷活性的影響，使用 StemCell EasySep™直接人類嗜酸性白血球單體套組自健康供體全血單離嗜酸性白血球，且用二價(Bi-B12 (cx8982)、Bi-D1 (cx8983)及 Bi-E2 (cx8984))、四價(Tet-B12 (cx8467)、Tet-D1 (cx8469)及 Tet-E2 (cx8463))及六價(Hex-B12 (cx8466)、Hex-D1 (cx8523)及 Hex-E2 (cx8522)) Siglec8-VHH-Fc 抗體處理。在整個盤上自 50 nM 開始滴定(3 點滴定，1:10 稀釋)測試抗體，將經單離之嗜酸性白血球在 10%FBS RPMI + Cytotox

red 中重選至 160k/mL，且在 IL-5 存在下以 80k/孔添加至 48 孔盤中。使用 Incucyte®細胞分析儀隨時間監測 Cytotox Red 之摻入，且使用機載軟體在 24 小時計算總紅色對象累積強度(RCU × μm^2/影像)。對於用 5 nM 之各測試抗體處理的細胞，將在 24 小時觀測到之殺傷繪製於圖 3A 至圖 3C 中。價態自二價增加至四價導致所有所測試 Siglec8-VHH-Fc 抗體之嗜酸性白血球殺傷效力增加。進一步增加價態至六價導致效力相對於四價價態類似或略微增加。

【0178】 在其他研究中，將經單離之嗜酸性白血球以 30,000 個細胞/孔添加至 96 孔盤中，且用二價(cx11422)、四價(cx11580)或六價(cx11579) hzSiglec8-G2v14-Fc 抗體處理，並在 IL-5 存在下與在整個盤上以 10 nM 開始滴定之測試製品一起孵育。將殺傷活性與以相同方式滴定的內部衍生的去岩藻醣基化 AK002 (利倫替尼(lirentelimab))類似物進行比較。為監測嗜酸性白血球殺傷，將 Cytotox Red 以 250 nM 之終濃度添加至各孔中。使用 Incucyte®細胞分析儀隨時間監測 Cytotox Red 之摻入，且使用機載軟體在 18 小時計算總紅色對象累積強度(RCU × μm^2/影像)。

【0179】 如圖 3D 中所示，二價 hzSiglec8-G2v14-Fc (cx11422)比去岩藻醣基化 AK002 (利倫替尼)類似物抗體更有效地增強在 IL-5 存在下嗜酸性白血球之殺傷。將 hzSiglec8-G2v14-Fc 之價態增加至四價(cx11580)導致嗜酸性白血球殺傷效力顯著增加，從而導致相對於去岩藻醣基化 AK002 類似物抗體提高近 30 倍，且與二價 hzSiglec8-G2v14-Fc 相比增加 10 倍。相對於四價 hzSiglec8-G2v14-Fc 抗體，將價態進一步增加至六價(cx11579)並不會導致更有效的嗜酸性白血球殺傷，但與去岩藻醣基化 AK002 類似物及二價 hzSiglec8-G2v14-Fc 相比，保持了優越的殺傷活性。在 IL-5 不存在下未觀測到殺傷(圖 3E)。

實例 4：G2 VHH 序列最佳化

【0180】 對抗 Siglec8 G2 VHH 序列 hzG2v14 進行進一步修飾，以使與 siglec-

2 (CD22)及其他 siglec 蛋白(參見下文)之結合最小化，減少潛在的免疫原性且最佳化可製造性。將包含 hzG2v14 (SEQ ID NO: 9)、hzG2v47 (SEQ ID NO: 12)、hzG2v51 (SEQ ID NO: 17)、hzG2v52 (SEQ ID NO: 22)、hzG2v53 (SEQ ID NO: 27)、hzG2v54 (SEQ ID NO: 32)或 hzG2v55 (SEQ ID NO: 37)之人源化四價 Siglec 8 促效劑抗體經由連接子 2 連接至經工程化之 Fc SDIE 區(進一步描述於實例 5 中)。藉由流式細胞分析技術評估與嗜酸性白血球上之人類 Siglec 8 之結合且與去岩藻糖基化抗 Siglec 8 2E2 (2E2 Afuc)參考抗體之結合進行比較。使用 StemCell EasySep™直接人類嗜酸性白血球單離套組自健康供體全血單離嗜酸性白血球，在 FACS 緩衝液中稀釋，以 10k/孔添加至 96 孔檢定盤中且與以 10 nM 開始的測試製品之滴定系列(10 12 點滴定，1:4 稀釋)一起在 4°C 下孵育 20 分鐘。在用 FACS 緩衝液洗滌一次後，添加 Alexa Fluor® 647 AffiniPure 驢抗人類 Fcγ 特異性二級抗體(Jackson ImmunoResearch)，且將細胞在 4°C 下孵育 20 分鐘。在 FACS 緩衝液中再洗滌一次後，經由流式細胞分析技術(NovoCyte 3000)偵測結合之抗體。使用對 SSC^{low}/CCR3^{+}細胞設門之 Novoexpress 機械軟體計算中值螢光強度。此等研究之解離常數(Kd)值總結於表 3 中，且包含 hzG2v52 (cx11913)及 hzG2v53 (cx11914)之四價抗 Siglec8 抗體之代表性結合資料示於圖 4A 中。使用 ExPasy 測定之 VHH 域之 pI 示於表 3 中，其中製造時通常偏好較高 pI。

表 3：人源化四價 Siglec 8 抗體與嗜酸性白血球之結合

名稱	Kd (nM)*	pI
hzG2v14	0.00812	6.66
hzG2v47	0.00888	5.39
hzG2v51	0.119	6.67
hzG2v52	0.012	5.42
hzG2v53	0.013	6.66
hzG2v54	0.036	6.59
hzG2v55	0.010	6.58
2E2 Afuc	0.112	

*根據 1-3 次實驗確定

【0181】 如圖 4A 中所示，四價抗 Siglec8 抗體 cx11913 及 cx11914 以滴定依賴性方式與 $CCR3^{+}$嗜酸性白血球群體結合。cx11913 及 cx11914 均以比 2E2 Afuc 比較抗體高大約 8 倍之親和力結合。如所預期的，由於與四價抗體結合之可用 Fc 受體較少，與 2E2 Afuc 相比，cx11913 及 cx11914 之 Bmax 均減小。

【0182】 該資料表明包含 hzG2v47、hzG2v52、hzG2v53、hzG2v54 及 hzG2v55 之經進一步修飾之人源化四價抗 Siglec-8 抗體與靶人類嗜酸性白血球群體之高親和力結合。在 ELISA 檢定中，包含 hzG2v47 之四價抗 Siglec8 抗體表現出與重組 Siglec-2 (CD22)之一些結合。與 Siglec-2 之相對交叉反應係：hzG2v14>hzG2v47≈hzG2v54>hzG2v52≈hzG2v53≈ hzG2v55。

【0183】 亦藉由流式細胞分析技術評估四價 Siglec-8 促效劑抗體 cx11913 及 cx11914、cx11769 (hzG2v14-Fc SDIE)及 2E2 Afuc 與在 CHO 細胞上瞬時表現之一組人類 siglec 蛋白之結合。用一組編碼人類 Siglec-2、3、6、7、8、9、12 或 15 (連接至用於細胞表面表現之跨膜蛋白，其中在同一載體中共表現檸檬黃或 GFP)之全長細胞外域之質體瞬時轉染(藉由在 BalanCD Transfectory CHO 細胞培養基(Irvine Scientific)中進行 PEI 轉染) CHO 細胞。第二天，將自 1 μM 開始之測試製品之滴定系列(十二點，1:3 稀釋)與表現 Siglec 之細胞株(50k 個細胞/孔)一起在 FACS 緩衝液(PBS 1% BSA，0.1% NaN3 pH 7.4)中在 96 孔盤中在 4°C下孵育 20 分鐘。在用 FACS 緩衝液洗滌一次後，添加 Alexa Fluor® 647 AffiniPure 驢抗人類 Fcγ 特異性二級抗體(Jackson ImmunoResearch)，且將細胞在 4°C下孵育 20 分鐘。在 FACS 緩衝液中再洗滌一次後，經由流式細胞分析技術(iQue Intellicyte)偵測結合之抗體。使用對 GFP+或檸檬黃+細胞設門之 iQue 機載軟體計算平均螢光強度。

【0184】 如圖 4B 至圖 4C 中所示，四價抗人類 Siglec-8 抗體 cx11913 (包含 hzG2v52)及 cx11914 (hzG2v53)以高親和力與 Siglec-8 結合(圖 4C，左上圖)，但

不結合其他 siglec 蛋白。在最高 1 μM 測試濃度下，cx11913 與 Siglec-12 結合(圖 4C，左下圖)，但在任何其他濃度下均未顯示結合。兩種構築體均表現出與 2E2 Afuc 比較抗體相似的 siglec 特異性特徵。相反，在某些更高測試濃度下，抗人類 Siglec-8 抗體 cx11769 (包含 hzG2v14)表現出與 Siglec-2 以及若干種其他 siglec 蛋白的交叉反應性(圖 4B 至圖 4C)。

實例 5：額外人源化 G2 VHH 構築體之評定

【0185】 將駱馬抗 Siglec8-G2VHH 域(lmG2)人源化以生成額外變異體，亦即具有 SEQ ID NO: 130-148 及 161-164 中所闡述之胺基酸序列的 Siglec8 hzG2v11、Siglec8 hzG2v12、Siglec8 hzG2v13、Siglec8 hzG2v15、Siglec8 hzG2v16、Siglec8 hzG2v17、Siglec8 hzG2v18、Siglec8 hzG2v19、Siglec8 hzG2v20、Siglec8 hzG2v21、Siglec8 hzG2v22、Siglec8 hzG2v24、Siglec8 hzG2v25、Siglec8 hzG2v26、Siglec8 hzG2v28、Siglec8 hzG2v29、Siglec8 hzG2v30、Siglec8 hzG2v31、Siglec8 hzG2v32、Siglec8 hzG2v33、Siglec8 hzG2v2.1、Siglec8 hzG2v5.1 及 Siglec8 hzG2v6.1。hzG2v11-hzG2v14 中 AbM CDR3 之位置 2 處之天冬醯胺酸(N)或位置 3 處之絲胺酸(S)的取代經設計以消除潛在的脫醯胺位點。

【0186】 藉由流式細胞分析技術使用已用全長人類 Siglec-8 瞬時轉染且用抗人類 AF647 二級抗體偵測之 293 細胞評定使用缺乏鉸鏈 Fc NNT 之非二聚化人類 IgG1 Fc 變異區來格式化為單體 VHH-hIgG1 融合蛋白的 lmG2 及人源化版本(進一步包括 Siglec8 hzG2v14)之結合。使用未經轉染之 293 細胞作為對照來評定結合特異性。對於結合檢定，將 Siglec-8 293 細胞或未轉化的 293 細胞以 50k 個細胞/孔接種於 96 孔 U 形底盤中之 FACS 緩衝液中，且與滴定的抗 Siglec8-VHH-NNT 一起在 4°C下孵育 30 分鐘。洗滌後，將盤與在 FACS 緩衝液中 1:10,000 稀釋之經 A647 接合之抗人類 Fcγ 特異性二級抗體一起在 4°C下孵育 20 分鐘。洗滌盤，且藉由流式細胞分析技術定量抗人類 A647 中值螢光強度來確定結合。使用

非線性擬合模型自流式細胞分析技術結合資料確定最大特異性結合(Bmax)及親和力(Kd)。各盤之結合曲線呈現於圖 5A 至圖 5H 中。

【0187】 G2 之人源化版本具有良好的表現，且如圖 5A 至圖 5D 中所示，除了 hzG2v19-hzG2v21 及 Siglec8 hzG2v5.1 之外，幾乎所有變異體均以與親本純系相似的親和力結合 Siglec-8。在未經轉染之細胞上未觀測到結合(圖 5E 至圖 5H)。

實例 6：抗 Siglec-8 抗體之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)活性增強導致嗜酸性白血球殺傷活性增強

【0188】 如上所述，二價、四價及六價抗 Siglec-8 抗體可在炎症介質諸如 IL-5 存在下直接殺傷嗜酸性白血球，其中四價及六價抗體比二價抗體表現出更高的相對效力。然而，在 IL-5 不存在下，殺傷活性消除。為了評定 Fc 區對 Siglec-8 介導之殺傷活性的影響，產生四價抗 Siglec8-VHH-Fc 抗體，其包含人源化 G2 VHH、 hzG2v53 及野生型人類 IgG1 Fc 區(hIgG1) (cx12532；連接至 Fc 之 SEQ ID NO: 27 (*參見* SEQ ID NO: 72))或在兩個殘基 S239D 及 I332E (SDIE)處具有突變之經工程化 IgG1 Fc 區(cx11914；連接至 Fc 之 SEQ ID NO: 27 (*參見*，SEQ ID NO: 71))，以提高 CD16 結合及後續抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)活性。另外，產生包含 hzG2v53 及 SDIE Fc 區(cx12562；連接至 Fc 之 SEQ ID NO: 26 (*參見* SEQ ID NO: 73))之二價抗 Siglec8-VHH-Fc 抗體。在直接嗜酸性白血球殺傷檢定中評估了在 IL-5 存在下基於 hzG2v53 之四價抗 Siglec8-VHH-Fc 抗體。使用 StemCell EasySep™直接人類嗜酸性白血球單體套組自健康供體全血單離嗜酸性白血球，且在 IL-5 (最終 10 ng/mL)存在下以 30,000 個細胞/孔添加於 10% FBS RPMI 中，並與自 100 nM 開始之測試抗體之滴定系列(11 點滴定，1:4 稀釋)一起孵育。將殺傷活性與以相同方式滴定的內部衍生的去岩藻醣基化 AK002 (利倫替尼)類似物進行比較。為監測嗜酸性白血球殺傷，將 Cytotox Red 以 250 nM 之終濃度添加至各孔中。使用 Incucyte®細胞分析儀隨時間監測 Cytotox Red 之

摻入，且使用機載軟體在 18 小時計算總紅色對象累積強度(RCU × μm^2/影像)。

【0189】 如圖 6A 中所示，用人源化四價抗 Siglec-8 抗體構築體處理在 IL-5 存在下表現出最高效力，證明 Fc 修飾在 IL-5 存在下未顯著影響直接嗜酸性白血球殺傷活性。

【0190】 亦評估了基於 hzG2v53 之四價及二價抗 Siglec8-VHH-Fc 抗體在 IL-5 不存在下連同去岩藻醣基化 AK002 (利倫替尼)類似物促進初生人類嗜酸性白血球 ADCC 之能力。如上文所描述單離嗜酸性白血球，且使用 EasySep™人類 NK 細胞富集套組自經富集至 PBMC 單離自體 NK 細胞。在 96 孔盤中滴定抗體(11 點滴定，1:4 稀釋)。將經單離之 NK 細胞(50,000 個細胞/孔)及嗜酸性白血球(10,000 個細胞/孔)鋪種(5:1 效應子:靶標之比)於 100 μL 10%FBS RPMI + IL-2 (最終 2 ng/mL)中以用於 NK 細胞刺激，不添加 IL-5。第二天，洗滌細胞，且使用 Apotracker Green (Biolegend)標記凋亡靶細胞達 20 分鐘。接下來，洗滌細胞，將其重懸於 FACS 緩衝液中，且在 NovoCyte 3000 流式細胞儀(ACEA Biosciences, Inc.)上進行分析。

【0191】 如圖 6B 中所示，用 tet-hzG2v53-SDIE 處理導致嗜酸性白血球殺傷呈劑量依賴性增加，即使在 IL-5 不存在下亦如此。ADCC 活性之最佳範圍係在 1-100 pM 之間，其中在較高濃度下逐漸下降。與具有經野生型效應子啟用之 Fc 的 tet-hzG2v53-IgG1 相比，SDIE Fc 修飾顯著提高了 ADCC 活性。儘管與 bi-hzG2v53-SDIE 及 2E2 Afuc 抗體相比，tet-hzG2v53-SDIE 抗體之最大 ADCC 殺傷活性略有下降，但如上所示，四價形式在直接殺傷檢定中表現出更高的相對效力。

【0192】 在不脫離本揭露之精神或本質特徵之情況下，本揭露可以其他具體形式體現。因此，前述實施例在所有方面均視為說明性的，而非對本揭露之限制。因此，本揭露之範圍由所附申請專利範圍而非前述實施方式指定，且落入申請專利範圍等同物之含義及範圍內的所有變化因此意欲包含於此。

某些序列之表

SEQ ID NO	描述	序列
1	Siglec8-G2 VHH	QVTLKESGGGLVRTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYR QAPGKQREWVAFIQRGGTANYADSAKGRFTISRDNAKNT VYLQMASLKPDDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTQVT VKP
2	Siglec8-G2 CDR1	GSISIFSMYVVA
3	Siglec8-G2 CDR2	FIQRGGTAN
4	Siglec8-G2 CDR3	INSDNEIGGP
5	hzG2v14 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VKP
6	hzG2v14 CDR1	GSISIFSMYVVA
7	hzG2v14 CDR2	FIQRGGTAN
8	hzG2v14 CDR3	INTDNEIGGP
9	Siglec8-Tet-hzG2v14 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIF SMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRF TISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGG PWGQGTLVTVKP
10	Siglec8-Hex-hzG2v14 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIF SMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRF TISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGG PWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLS CAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTAN YAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNY INTDNEIGGPWGQGTLVTVKP
11	hzG2v47 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSDYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRP
12	Siglec8-Tet-hzG2v47 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSDYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIF SDYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRF TISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGG PWGQGTLVTVRP
13	hzG2v47 CDR1	GSISIFSDYVVA
14	hzG2v47 CDR2	FIQRGGTAN
15	hzG2v47 CDR3	INTDNEIGGP
16	hzG2v51 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR

		QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKDRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRP
17	Siglec8-Tet-hzG2v51 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKDRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIF SKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKDRF TISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGG PWGQGTLVTVRP
18	hzG2v51 CDR1	GSISIFSKYVVA
19	hzG2v51 CDR2	FIQRGGTAN
20	hzG2v51 CDR3	INTDNEIGGP
21	hzG2v52 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VEP
22	Siglec8-Tet-hzG2v52 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VEPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFS KYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFT ISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGP WGQGTLVTVEP
23	hzG2v52 CDR1	GSISIFSKYVVA
24	hzG2v52 CDR2	FIQRGGTAN
25	hzG2v52 CDR3	INTDNEIGGP
26	hzG2v53 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRP
27	Siglec8-Tet-hzG2v53 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIF SKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRF TISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGG PWGQGTLVTVRP
28	hzG2v53 CDR1	GSISIFSKYVVA
29	hzG2v53 CDR2	FIQSGGTAN
30	hzG2v53 CDR3	INTDNEIGGP
31	hzG2v54 VHH	QVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VEP
32	Siglec8-Tet-hzG2v54 VHH	QVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VEPGGSGGSQVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIF SKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRF TISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGG PWGQGTLVTVEP

33	hzG2v54 CDR1	GSISIFSKYVVA
34	hzG2v54 CDR2	FIQRGGTAN
35	hzG2v54 CDR3	INTDNEIGGP
36	hzG2v55 VHH	QVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSDYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRP
37	Siglec8-Tet-hzG2v55 VHH	QVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSDYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRPGGSGGSQVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIF SDYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRF TISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGG PWGQGTLVTVRP
38	hzG2v55 CDR1	GSISIFSDYVVA
39	hzG2v55 CDR2	FIQRGGTAN
40	hzG2v55 CDR3	INTDNEIGGP
46	hzG2 CDR1 一致 (AbM)	GSISIFSXYVVA，其中 X 係 M、K、D、Y、L 或 I
47	hzG2 CDR2 一致 (AbM)	FIQXGGTAN，其中 X 係 R 或 S
48	hzG2 CDR3 一致 (AbM)	IX_1X_2DNEIGGP，其中 X_1 係 N、Q、S 或 T；且 X_2 係 S 或 T
49	Siglec8-B12 VHH	QVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSLLNAMAWYR QAPGKERELVAAISSGGGTYYADSVKGRFTISTNNAKNTL YLQMNSLKPEDTAMYYCAPGPNYSDYEEINWGQGTQVT VKP
50	Siglec8-Tet-B12 VHH	QVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSLLNAMAWYR QAPGKERELVAAISSGGGTYYADSVKGRFTISTNNAKNTL YLQMNSLKPEDTAMYYCAPGPNYSDYEEINWGQGTQVT VKPGGSGGSQVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSL LNAMAWYRQAPGKERELVAAISSGGGTYYADSVKGRFTI STNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAPGPNYSDYEEI NWGQGTQVTVKP
51	Siglec8-Hex-B12 VHH	QVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSLLNAMAWYR QAPGKERELVAAISSGGGTYYADSVKGRFTISTNNAKNTL YLQMNSLKPEDTAMYYCAPGPNYSDYEEINWGQGTQVT VKPGGSGGSQVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSL LNAMAWYRQAPGKERELVAAISSGGGTYYADSVKGRFTI STNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAPGPNYSDYEEI NWGQGTQVTVKPGGSGGSQVQVVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGSTSLLNAMAWYRQAPGKERELVAAISSGGGTY YADSVKGRFTISTNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAP GPNYSDYEEINWGQGTQVTVKP
52	Siglec8-B12 CDR1	GSTSLLNAMA
53	Siglec8-B12 CDR2	AISSGGGTY
54	Siglec8-B12 CDR3	GPNYSDYEEIN
55	Siglec8-D1 VHH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHGMGWYRQ

		APGKERELVAAIAGEGSTYYADSVKGRFTISRDFAKNTLY LQMNNLKAEDTAMYYCANNDERDDYWGQGTQVTVKP
56	Siglec8-Tet-D1 VHH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHGMGWYRQ APGKERELVAAIAGEGSTYYADSVKGRFTISRDFAKNTLY LQMNNLKAEDTAMYYCANNDERDDYWGQGTQVTVKP GGSGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHG MGWYRQAPGKERELVAAIAGEGSTYYADSVKGRFTISRD FAKNTLYLQMNNLKAEDTAMYYCANNDERDDYWGQG TQVTVKP
57	Siglec8-Hex-D1 VHH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHGMGWYRQ APGKERELVAAIAGEGSTYYADSVKGRFTISRDFAKNTLY LQMNNLKAEDTAMYYCANNDERDDYWGQGTQVTVKP GGSGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHG MGWYRQAPGKERELVAAIAGEGSTYYADSVKGRFTISRD FAKNTLYLQMNNLKAEDTAMYYCANNDERDDYWGQG TQVTVKPGGSGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG SIASIHGMGWYRQAPGKERELVAAIAGEGSTYYADSVKG RFTISRDFAKNTLYLQMNNLKAEDTAMYYCANNDERDD YWGQGTQVTVKP
58	Siglec8-D1 CDR1	GSIASIHGMG
59	Siglec8-D1 CDR2	AIAGEGSTY
60	Siglec8-D1 CDR3	NDERDDY
61	Siglec8-E2 VHH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGIIFTSNVINWYRQA PGKQREFVAFITSITSGQSTMYADAVKGRFTVSRDNDKNI GYLQMTSLQPEDTARYVCNVGAYWGQGTQVTVKP
62	Siglec8-Tet-E2 VHH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGIIFTSNVINWYRQA PGKQREFVAFITSITSGQSTMYADAVKGRFTVSRDNDKNI GYLQMTSLQPEDTARYVCNVGAYWGQGTQVTVKPGGS GGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGIIFTSNVINWY RQAPGKQREFVAFITSITSGQSTMYADAVKGRFTVSRDND KNIGYLQMTSLQPEDTARYVCNVGAYWGQGTQVTVKP
165	Siglec8-Hex-E2 VHH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGIIFTSNVINWYRQA PGKQREFVAFITSITSGQSTMYADAVKGRFTVSRDNDKNI GYLQMTSLQPEDTARYVCNVGAYWGQGTQVTVKPGGS GGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGIIFTSNVINWY RQAPGKQREFVAFITSITSGQSTMYADAVKGRFTVSRDND KNIGYLQMTSLQPEDTARYVCNVGAYWGQGTQVTVKPG GSGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGIIFTSNVIN WYRQAPGKQREFVAFITSITSGQSTMYADAVKGRFTVSR DNDKNIGYLQMTSLQPEDTARYVCNVGAYWGQGTQVT VKP
63	Siglec8-E2 CDR1	GIIFTSNVIN
64	Siglec8-E2 CDR2	FITSITSGQSTM
n/a	Siglec8-E2 CDR3	GAY
41	Siglec8-ECD-LFc	MEGDRQYGDGYLLQVQELVTVQEGLCVHVPCSFSYPQD GWTDSDPVHGYWFRAGDRPYQDAPVATNNPDREVQAE TQGRFQLLGDIWSNDCSLSIRDARKRDKGSYFFRLERGS MKWSYKSQLNYKTKQLSVFVTALTHRPDILILGTLESGH SRNLTCSVPWACKQGTPPMISWIGASVSSPGPTTARSSVL TLTPKPQDHGTSLTCQVTLPGTGVTTTSTVRLDVSYPPW NLTMTVFQGDATASTALGNGSSLSVLEGQSLRLVCAVNS NPPARLSWTRGSLTLCPSRSSNPGLLELPRVHVRDEGEFT

		CRAQNAQGSQHISLSLSLQNEGTGTSRPVSQVTLAAGTG GSGGGGCPPCPAPELPGGPSVFVFPPKPKDVLSISGRPEVT CVVVDVGKEDPEVNFNWYIDGVEVRTANTKPKEEQFNS TYRVVSVLPIQHQDWLTGKEFKCKVNNKALPAPIERTISK AKGQTREPQVYTLAPHREELAKDTVSVTCLVKGFYPADI NVEWQRNGQPESEGTYANTPPQLDNDGTYFLYSKLSVG KNTWQRGETLTCVVMHEALHNHYTQKSISQSLGK
42	人類 Siglec8	MLLLLLLLPLLWGTKGMEGDRQYGDGYLLQVQELVTVQ EGLCVHVPCSFSYPQDGWTDSDPVHGYWFRAGDRPYQD APVATNNPDREVQAETQGRFQLLGDIWSNDCSLSIRDAR KRDKGSYFFRLERGSMKWSYKSQLNYKTKQLSVFVTAL THRPDILILGTLESGHSRNLTCSVPWACKQGTPPMISWIG ASVSSPGPTTARSSVLTLTPKPQDHGTSLTCQVTLPGTGV TTTSTVRLDVSYPPWNLTMTVFQGDATASTALGNGSSLS VLEGQSLRLVCAVNSNPPARLSWTRGSLTLCPSRSSNPGL LELPRVHVRDEGEFTCRAQNAQGSQHISLSLSLQNEGTG TSRPVSQVTLAAVGGAGATALAFLSFCIIFIIVRSCRKKSA RPAAGVGDTGMEDAKAIRGSASQGPLTESWKDGNPLKK PPPAVAPSSGEEGELHYATLSFHKVKPQDPQGQEATDSEY SEIKIHKRETAETQACLRNHNPSSKEVRG
43	成熟人類 Siglec8 (胺基酸 17-499)	MEGDRQYGDGYLLQVQELVTVQEGLCVHVPCSFSYPQD GWTDSDPVHGYWFRAGDRPYQDAPVATNNPDREVQAE TQGRFQLLGDIWSNDCSLSIRDARKRDKGSYFFRLERGS MKWSYKSQLNYKTKQLSVFVTALTHRPDILILGTLESGH SRNLTCSVPWACKQGTPPMISWIGASVSSPGPTTARSSVL TLTPKPQDHGTSLTCQVTLPGTGVTTTSTVRLDVSYPPW NLTMTVFQGDATASTALGNGSSLSVLEGQSLRLVCAVNS NPPARLSWTRGSLTLCPSRSSNPGLLELPRVHVRDEGEFT CRAQNAQGSQHISLSLSLQNEGTGTSRPVSQVTLAAVGG AGATALAFLSFCIIFIIVRSCRKKSARPAAGVGDTGMEDA KAIRGSASQGPLTESWKDGNPLKKPPPAVAPSSGEEGELH YATLSFHKVKPQDPQGQEATDSEYSEIKIHKRETAETQAC LRNHNPSSKEVRG
44	人類 IgG1 Fc 區	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
45	人類 IgG1 Fc xELL	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
65	人類 IgG1 Fc S239D、I332E (SDIE)	DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
66	人類 IgG1 Fc 區-	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

	K447	VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
67	人類 IgG1 Fc xELL -K447	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
68	人類 IgG1 Fc S239D、I332E (SDIE) – K447	DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
69	連接子 1	GGSGGS
70	連接子 2	GGGG
71	cx11914	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIF SKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRF TISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGG PWGQGTLVTVRPGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
72	cx12532	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIF SKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRF TISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGG PWGQGTLVTVRPGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
73	cx12562	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVT VRPGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV

		KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
74	Siglec8-G2 CDR1 (Chothia)	GSISIFSMY
75	hzG2v47 CDR1 (Chothia)	GSISIFSDY
76	hzG2v51 CDR1 (Chothia)	GSISIFSKY
77	Siglec8-B12 CDR1 (Chothia)	GSTSLLN
78	Siglec8-D1 CDR1 (Chothia)	GSIASIH
79	Siglec8-E2 CDR1 (Chothia)	GIIFTSN
80	Siglec8-G2 CDR2 (Chothia)	QRGGT
81	hzG2v53 CDR2 (Chothia)	QSGGT
82	Siglec8-B12 CDR2 (Chothia)	SSGGG
83	Siglec8-D1 CDR2 (Chothia)	AGEGS
84	Siglec8-E2 CDR2 (Chothia)	TSITSGQS
85	Siglec8-G2 CDR1 (Kabat)	FSMYVVA
86	hzG2v47 CDR1 (Kabat)	FSDYVVA
87	hzG2v52 CDR1 (Kabat)	FSKYVVA
88	Siglec8-B12 CDR1 (Kabat)	LNAMA
89	Siglec8-D1 CDR1 (Kabat)	IHGMG
90	Siglec8-E2 CDR1 (Kabat)	SNVIN
91	Siglec8-G2 CDR2 (Kabat)	FIQRGGTANYADSAKG
92	hzG2v14 CDR2 (Kabat)	FIQRGGTANYAESAKG
93	hzG2v51 CDR2 (Kabat)	FIQRGGTANYAESAKD
94	hzG2v53 CDR2 (Kabat)	FIQSGGTANYAESAKG
95	Siglec8-B12 CDR2 (Kabat)	AISSGGGTYYADSVKG
96	Siglec8-D1 CDR2 (Kabat)	AIAGEGSTYYADSVKG
97	Siglec8-E2 CDR2 (Kabat)	FITSITSGQSTMYADAVKG
98	Siglec8-G2 CDR1	IFSMYVVA

	(Contact)	
99	hzG2v47 CDR1 (Contact)	IFSDYVVA
100	hzG2v51 CDR1 (Contact)	IFSKYVVA
101	Siglec8-B12 CDR1 (Contact)	LLNAMA
102	Siglec8-D1 CDR1 (Contact)	SIHGMG
103	Siglec8-E2 CDR1 (Contact)	TSNVIN
104	Siglec8-G2 CDR2 (Contact)	WVAFIQRGGTAN
105	hzG2v53 CDR2 (Contact)	WVAFIQSGGTAN
106	Siglec8-B12 CDR2 (Contact)	LVAAISSGGGTY
107	Siglec8-D1 CDR2 (Contact)	LVAAIAGEGSTY
108	Siglec8-E2 CDR2 (Contact)	FVAFITSITSGQSTM
109	Siglec8-G2 CDR3 (Contact)	NYINSDNEIGG
110	hzG2v14 CDR3 (Contact)	NYINTDNEIGG
111	Siglec8-B12 CDR3 (Contact)	APGPNYSDYEEI
112	Siglec8-D1 CDR3 (Contact)	ANNDERDD
113	Siglec8-E2 CDR3 (Contact)	NVGA
114	Siglec8-G2 CDR1 (IMGT)	GSISIFSMYV
115	hzG2v47 CDR1 (IMGT)	GSISIFSDYV
116	hzG2v51 CDR1 (IMGT)	GSISIFSKYV
117	Siglec8-B12 CDR1 (IMGT)	GSTSLLNA
118	Siglec8-D1 CDR1 (IMGT)	GSIASIHG
119	Siglec8-E2 CDR1 (IMGT)	GIIFTSNV
120	Siglec8-G2 CDR2 (IMGT)	IQRGGTA
121	hzG2v53 CDR2 (IMGT)	IQSGGTA
122	Siglec8-B12 CDR2 (IMGT)	ISSGGGT
123	Siglec8-D1 CDR2 (IMGT)	IAGEGST

124	Siglec8-E2 CDR2 (IMGT)	ITSITSGQST
125	Siglec8-G2 CDR3 (IMGT)	NYINSDNEIGGP
126	hzG2v14 CDR3 (IMGT)	NYINTDNEIGGP
127	Siglec8-B12 CDR3 (IMGT)	APGPNYSDYEEIN
128	Siglec8-D1 CDR3 (IMGT)	ANNDERDDY
129	Siglec8-E2 CDR3 (IMGT)	NVGAY
130	Siglec8 hzG2v11	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYIQSDNEIGGPWGQGTLVT VKP
131	Siglec8 hzG2v12	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYISSDNEIGGPWGQGTLVT VKP
132	Siglec8 hzG2v13	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYITSDNEIGGPWGQGTLVT VKP
133	Siglec8 hzG2v15	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSYYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
134	Siglec8 hzG2v16	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSLYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
135	Siglec8 hzG2v17	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSIYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
136	Siglec8 hzG2v18	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
137	Siglec8 hzG2v19	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSSYAVAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
138	Siglec8 hzG2v20	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSSYAMAWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
139	Siglec8 hzG2v21	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSSYAMSWYR QAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP

140	Siglec8 hzG2v24	QVTLKESGGGLVRTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYR QAPGKQREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
141	Siglec8 hzG2v25	EVQLLESGGGLVQTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYR QAPGKQREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
142	Siglec8 hzG2v26	EVQLLESGGGLVRPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYR QAPGKQREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
143	Siglec8 hzG2v28	EVQLLESGGGEVQTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKQREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVT VKP
144	Siglec8 hzG2v29	EVQLLESGGGEVRPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYR QAPGKQREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
145	Siglec8 hzG2v30	EVQLLESGGGLVRTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYR QAPGKQREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
146	Siglec8 hzG2v31	EVQLLESGGGLVRTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYR QAPGKQREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNT VYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTV KP
147	Siglec8 hzG2v32	EVQLLESGGGEVQTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKQREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRPEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVT VKP
148	Siglec8 hzG2v33	EVQLLESGGGEVQTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKQREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRADDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVT VKP
149	hzG2 CDR1 一致 (Chothia)	GSISIFSXY，其中 X 係 M、K、D、Y、L 或 I
150	hzG2 CDR2 一致 (Chothia)	QXGGT，其中 X 係 R 或 S
151	hzG2 CDR3 一致 (Chothia)	$IX_1X_2DNEIGGP$，其中 X_1 係 N、Q、S 或 T；且 X_2 係 S 或 T
152	hzG2 CDR1 一致 (Kabat)	FSXYVVA，其中 X 係 M、K、D、Y、L 或 I
153	hzG2 CDR2 一致 (Kabat)	$FIQX_1GGTANYAESAKX_2$，其中 X_1 係 R 或 S；且 X_2 係 G 或 D
154	hzG2 CDR3 一致 (Kabat)	$IX_1X_2DNEIGGP$，其中 X_1 係 N、Q、S 或 T；且 X_2 係 S 或 T
155	hzG2 CDR1 一致 (Contact)	IFSXYVVA，其中 X 係 M、K、D、Y、L 或 I
156	hzG2 CDR2 一致	WVX_1FIQX_2GGTAN，其中 X_1 係 A 或 S；且 X_2 係 R 或 S

	(Contact)	
157	hzG2 CDR3 一致 (Contact)	NYIX$_1$X$_2$DNEIGG，其中 X$_1$ 係 N、Q、S 或 T；且 X$_2$ 係 S 或 T
158	hzG2 CDR1 一致 (IMGT)	GSISIFSXYV，其中 X 係 M、K、D、Y、L 或 I
159	hzG2 CDR2 一致 (IMGT)	IQXGGTA，其中 X 係 R 或 S
160	hzG2 CDR3 一致 (IMGT)	NYIX$_1$X$_2$DNEIGGP，其中 X$_1$ 係 N、Q、S 或 T；且 X$_2$ 係 S 或 T
161	Siglec8 hzG2v2.1	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVT VKP
162	Siglec8 hzG2v5.1	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKQREWVSAIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAK NTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLV TVKP
163	Siglec8 hzG2v6.1	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKQREWVSFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVT VKP
164	Siglec8 hzG2v22	QVTLKESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWY RQAPGKQREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKN TVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVT VKP

```
<?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="C255764SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-05-
29">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>PXS-002WO</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/333,952</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-04-22</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">PHYLAXIS生物科學有限責任公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>PHYLAXIS BIOSCIENCE, LLC</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">SIGLEC-8 BINDING PROTEINS AND USES
THEREOF</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">SIGLEC-8結合蛋白及其用途</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>165</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <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="q2">
```

```
        <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>QVTLKESGGGLVRTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
DSAKGRFTISRDNAKNTVYLQMASLKPDDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTQVTVKP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <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="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>GSISIFSMYVVA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="3">
   <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="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>FIQRGGTAN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <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="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>INSDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <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="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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="6">
   <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="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>GSISIFSMYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <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="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>FIQRGGTAN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="8">
   <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="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>INTDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>246</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..246</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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGG
SLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY
CNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>372</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..372</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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGG
SLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY
CNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWV
AFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_
sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="11">
   <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSDYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="12">
   <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>246</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..246</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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSDYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGG
SLRLSCAASGSISIFSDYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY
CNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="13">
   <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="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>GSISIFSDYVVA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="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>FIQRGGTAN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <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="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>INTDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKDRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>246</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..246</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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKDRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGG
SLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKDRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY
CNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
```

```
 <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="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>GSISIFSKYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <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="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>FIQRGGTAN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <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="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>INTDNEIGGP</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="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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVEP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="22">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>246</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..246</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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVEPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGG
SLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY
CNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVEP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <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="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>GSISIFSKYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="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>FIQRGGTAN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <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="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>INTDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="26">
   <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="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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="27">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>246</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..246</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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGG
SLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY
CNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="28">
   <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="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>GSISIFSKYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <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="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>FIQSGGTAN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <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="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>INTDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <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="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>QVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVEP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>246</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..246</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>QVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVEPGGSGGSQVQLLESGGGEVQPGG
SLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY
CNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVEP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <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="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>GSISIFSKYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <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="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>FIQRGGTAN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <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="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>INTDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <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="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>QVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSDYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="37">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>246</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..246</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>QVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSDYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRPGGSGGSQVQLLESGGGEVQPGG
SLRLSCAASGSISIFSDYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY
CNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <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="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>GSISIFSDYVVA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <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="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>FIQRGGTAN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <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>INTDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>580</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..580</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>MEGDRQYGDGYLLQVQELVTVQEGLCVHVPCSFSYPQDGWTDSDPVHGYWFRAGDRPYQDAP
VATNNPDREVQAETQGRFQLLGDIWSNDCSLSIRDARKRDKGSYFFRLERGSMKWSYKSQLNYKTKQLSVFVTALTHRPD
ILILGTLESGHSRNLTCSVPWACKQGTPPMISWIGASVSSPGPTTARSSVLTLTPKPQDHGTSLTCQVTLPGTGVTTTST
VRLDVSYPPWNLTMTVFQGDATASTALGNGSSLSVLEGQSLRLVCAVNSNPPARLSWTRGSLTLCPSRSSNPGLLELPRV
HVRDEGEFTCRAQNAQGSQHISLSLSLQNEGTGTSRPVSQVTLAAGTGGSGGGGCPPCPAPELPGGPSVFVFPPKPKDVL
SISGRPEVTCVVVDVGKEDPEVNFNWYIDGVEVRTANTKPKEEQFNSTYRVVSVLPIQHQDWLTGKEFKCKVNNKALPAP
IERTISKAKGQTREPQVYTLAPHREELAKDTVSVTCLVKGFYPADINVEWQRNGQPESEGTYANTPPQLDNDGTYFLYSK
LSVGKNTWQRGETLTCVVMHEALHNHYTQKSISQSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
```

<INSDSeq_length>499</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..499</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MLLLLLLLPLLWGTKGMEGDRQYGDGYLLQVQELVTVQEGLCVHVPCSFSYPQDGWTDSDPV
HGYWFRAGDRPYQDAPVATNNPDREVQAETQGRFQLLGDIWSNDCSLSIRDARKRDKGSYFFRLERGSMKWSYKSQLNYK
TKQLSVFVTALTHRPDILILGTLESGHSRNLTCSVPWACKQGTPPMISWIGASVSSPGPTTARSSVLTLTPKPQDHGTSL
TCQVTLPGTGVTTTSTVRLDVSYPPWNLTMTVFQGDATASTALGNGSSLSVLEGQSLRLVCAVNSNPPARLSWTRGSLTL
CPSRSSNPGLLELPRVHVRDEGEFTCRAQNAQGSQHISLSLSLQNEGTGTSRPVSQVTLAAVGGAGATALAFLSFCIIFI
IVRSCRKKSARPAAGVGDTGMEDAKAIRGSASQGPLTESWKDGNPLKKPPPAVAPSSGEEGELHYATLSFHKVKPQDPQG
QEATDSEYSEIKIHKRETAETQACLRNHNPSSKEVRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>483</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..483</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEGDRQYGDGYLLQVQELVTVQEGLCVHVPCSFSYPQDGWTDSDPVHGYWFRAGDRPYQDAP
VATNNPDREVQAETQGRFQLLGDIWSNDCSLSIRDARKRDKGSYFFRLERGSMKWSYKSQLNYKTKQLSVFVTALTHRPD
ILILGTLESGHSRNLTCSVPWACKQGTPPMISWIGASVSSPGPTTARSSVLTLTPKPQDHGTSLTCQVTLPGTGVTTTST
VRLDVSYPPWNLTMTVFQGDATASTALGNGSSLSVLEGQSLRLVCAVNSNPPARLSWTRGSLTLCPSRSSNPGLLELPRV
HVRDEGEFTCRAQNAQGSQHISLSLSLQNEGTGTSRPVSQVTLAAVGGAGATALAFLSFCIIFIIVRSCRKKSARPAAGV
GDTGMEDAKAIRGSASQGPLTESWKDGNPLKKPPPAVAPSSGEEGELHYATLSFHKVKPQDPQGQEATDSEYSEIKIHKR
ETAETQACLRNHNPSSKEVRG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q88">
       <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>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <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="q90">
       <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>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="46">
```

```
 <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="q92">
      <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>8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q500">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M, K, D, Y, L, or I</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>M、K、D、Y、L或I</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSISIFSXYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <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="q501">
      <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="q502">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>R or S</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>R或S</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FIQXGGTAN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <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="q503">
      <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="q504">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>N, Q, S, or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>N、Q、S或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q505">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>S或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IXXDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <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="q506">
       <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>QVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSLLNAMAWYRQAPGKERELVAAISSGGGTYYADS
VKGRFTISTNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAPGPNYSDYEEINWGQGTQVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>244</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..244</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q507">
<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>QVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSLLNAMAWYRQAPGKERELVAAISSGGGTYYADS
VKGRFTISTNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAPGPNYSDYEEINWGQGTQVTVKPGGSGGSQVQVVESGGGLVQPGGS
LRLSCAASGSTSLLNAMAWYRQAPGKERELVAAISSGGGTYYADSVKGRFTISTNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAP
GPNYSDYEEINWGQGTQVTVKP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>369</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..369</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q508">
<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>QVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSLLNAMAWYRQAPGKERELVAAISSGGGTYYADS
VKGRFTISTNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAPGPNYSDYEEINWGQGTQVTVKPGGSGGSQVQVVESGGGLVQPGGS

LRLSCAASGSTSLLNAMAWYRQAPGKERELVAAISSGGGTYYADSVKGRFTISTNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAP
GPNYSDYEEINWGQGTQVTVKPGGSGGSQVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSLLNAMAWYRQAPGKERELVAAIS
SGGGTYYADSVKGRFTISTNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAPGPNYSDYEEINWGQGTQVTVKP</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
<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="q509">
<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>GSTSLLNAMA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
<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="q510">
      <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>AISSGGGTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <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="q511">
      <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>GPNYSDYEEIN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="55">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q512">
        <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>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHGMGWYRQAPGKERELVAAIAGEGSTYYADS
VKGRFTISRDFAKNTLYLQMNNLKAEDTAMYYCANNDERDDYWGQGTQVTVKP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="56">
   <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="q513">
       <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>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHGMGWYRQAPGKERELVAAIAGEGSTYYADS
VKGRFTISRDFAKNTLYLQMNNLKAEDTAMYYCANNDERDDYWGQGTQVTVKPGGSGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGSIASIHGMGWYRQAPGKERELVAAIAGEGSTYYADSVKGRFTISRDFAKNTLYLQMNNLKAEDTAMYYCANNDER
DDYWGQGTQVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q514">
       <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>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHGMGWYRQAPGKERELVAAIAGEGSTYYADS
VKGRFTISRDFAKNTLYLQMNNLKAEDTAMYYCANNDERDDYWGQGTQVTVKPGGSGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGSIASIHGMGWYRQAPGKERELVAAIAGEGSTYYADSVKGRFTISRDFAKNTLYLQMNNLKAEDTAMYYCANNDER
DDYWGQGTQVTVKPGGSGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHGMGWYRQAPGKERELVAAIAGEGSTYYA
DSVKGRFTISRDFAKNTLYLQMNNLKAEDTAMYYCANNDERDDYWGQGTQVTVKP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="58">
   <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="q515">
        <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>GSIASIHGMG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="59">
   <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="q516">
       <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>AIAGEGSTY</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="q517">
      <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>NDERDDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>114</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..114</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q518">
       <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>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGIIFTSNVINWYRQAPGKQREFVAFITSITSGQSTMY
ADAVKGRFTVSRDNDKNIGYLQMTSLQPEDTARYVCNVGAYWGQGTQVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>234</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q519">
        <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>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGIIFTSNVINWYRQAPGKQREFVAFITSITSGQSTMY
ADAVKGRFTVSRDNDKNIGYLQMTSLQPEDTARYVCNVGAYWGQGTQVTVKPGGSGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC
ATSGIIFTSNVINWYRQAPGKQREFVAFITSITSGQSTMYADAVKGRFTVSRDNDKNIGYLQMTSLQPEDTARYVCNVGA
YWGQGTQVTVKP</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="q520">
        <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>GIIFTSNVIN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="64">
   <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="q521">
        <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>FITSITSGQSTM</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q522">
<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>DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
<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="q523">
<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
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="67">
   <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="q524">
        <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>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="68">
   <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="q525">
        <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>DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="69">
   <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="q526">
       <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>GGSGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
 <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="q527">
      <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>GGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
 <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>477</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..477</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q528">
        <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGG
SLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY
CNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRPGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>477</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..477</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q529">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGG
SLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYAESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYY
CNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRPGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>351</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..351</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q530">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQSGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINTDNEIGGPWGQGTLVTVRPGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP
DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <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="q531">
       <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>GSISIFSMY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <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="q532">
      <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>GSISIFSDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q533">
      <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>GSISIFSKY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
 <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="q534">
      <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>GSTSLLN</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="q535">
       <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>GSIASIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
 <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="q536">
      <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>GIIFTSN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <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="q537">
       <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>QRGGT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <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="q538">
        <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>QSGGT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="82">
   <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="q539">
        <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>SSGGG</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
 <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="q540">
      <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>AGEGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
 <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="q541">
      <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>TSITSGQS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
 <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="q542">
      <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>FSMYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
```

```
 <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="q543">
      <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>FSDYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
 <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="q544">
```

```
      <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>FSKYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
 <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="q545">
      <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>LNAMA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
 <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="q546">
      <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>IHGMG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q547">
      <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>SNVIN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
 <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="q548">
      <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>FIQRGGTANYADSAKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
 <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="q549">
      <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>FIQRGGTANYAESAKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
 <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="q550">
      <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>FIQRGGTANYAESAKD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
 <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="q551">
      <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>FIQSGGTANYAESAKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
 <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="q552">
       <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>AISSGGGTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
 <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="q553">
      <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>AIAGEGSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <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="q554">
      <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>FITSITSGQSTMYADAVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <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="q555">
       <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>IFSMYVVA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
 <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="q556">
      <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>IFSDYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
 <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="q557">
      <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>IFSKYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
 <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="q558">
      <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>LLNAMA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
 <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="q559">
      <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>SIHGMG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
 <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="q560">
      <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>TSNVIN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
 <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="q561">
      <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>WVAFIQRGGTAN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="105">
   <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="q562">
        <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>WVAFIQSGGTAN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="106">
   <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="q563">
      <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>LVAAISSGGGTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
 <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="q564">
      <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>LVAAIAGEGSTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
 <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="q565">
      <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>FVAFITSITSGQSTM</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
 <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="q566">
      <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>NYINSDNEIGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
 <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="q567">
      <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>NYINTDNEIGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="111">
<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="q568">
<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>APGPNYSDYEEI</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
<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="q569">
       <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>ANNDERDD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
 <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="q570">
      <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>NVGA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
 <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="q571">
      <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>GSISIFSMYV</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="q572">
      <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>GSISIFSDYV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
 <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="q573">
      <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>GSISIFSKYV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
 <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="q574">
       <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>GSTSLLNA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
 <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="q575">
      <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>GSIASIHG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
 <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="q576">
      <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>GIIFTSNV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
 <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="q577">
        <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>IQRGGTA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="121">
   <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="q578">
        <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>IQSGGTA</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="q579">
      <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>ISSGGGT</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="q580">
      <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>IAGEGST</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
 <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="q581">
      <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>ITSITSGQST</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="q582">
      <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>NYINSDNEIGGP</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="q583">
```

```
      <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>NYINTDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
 <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="q584">
      <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>APGPNYSDYEEIN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="128">
 <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="q585">
      <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>ANNDERDDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <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="q586">
      <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>NVGAY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="130">
  <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="q587">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYIQSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="131">
  <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="q588">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYISSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <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="q589">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYITSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <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="q590">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSYYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="134">
  <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="q591">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSLYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="135">
  <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="q592">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSIYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="136">
  <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="q593">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSKYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="137">
  <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="q594">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSSYAVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="138">
  <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="q595">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSSYAMAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="139">
  <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="q596">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSSYAMSWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <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="q597">
       <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>QVTLKESGGGLVRTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="141">
  <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="q598">
       <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>EVQLLESGGGLVQTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="142">
  <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="q599">
       <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>EVQLLESGGGLVRPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <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="q600">
       <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>EVQLLESGGGEVQTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="144">
  <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="q601">
       <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>EVQLLESGGGEVRPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="145">
  <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="q602">
       <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>EVQLLESGGGLVRTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="146">
  <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="q603">
       <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>EVQLLESGGGLVRTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="147">
  <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="q604">
       <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>EVQLLESGGGEVQTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRPEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="148">
  <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="q605">
       <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>EVQLLESGGGEVQTGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRADDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="149">
  <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="q606">
       <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>8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q607">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M, K, D, Y, L, or I</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>M、K、D、Y、L或I</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GSISIFSXY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="150">
  <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="q608">
        <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="q609">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>R or S</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>R或S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QXGGT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="151">
   <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="q610">
      <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="q611">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>N, Q, S, or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>N、Q、S或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q612">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>S或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IXXDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
 <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="q613">
      <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>3</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q614">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M, K, D, Y, L, or I</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>M、K、D、Y、L或I</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FSXYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="153">
 <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="q615">
      <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="q616">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>R or S</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>R或S</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q617">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>G or D</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>G或D</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FIQXGGTANYAESAKX</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="154">
 <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="q618">
      <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="q619">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>N, Q, S or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>N、Q、S或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q620">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>S or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>S或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IXXDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="155">
 <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="q621">
      <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="q622">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M, K, D, Y, L or I</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>M、K、D、Y、L或I</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IFSXYVVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="156">
 <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="q623">
      <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>3</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q624">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>A or S</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>A或S</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q625">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>R or S</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>R或S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WVXFIQXGGTAN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="157">
   <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="q626">
        <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="q627">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>N, Q, S or T</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>N、Q、S或T</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q628">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>S or T</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>S或T</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NYIXXDNEIGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
 <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="q629">
      <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>8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q630">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M, K, D, Y, L or I</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>M、K、D、Y、L或I</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSISIFSXYV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="159">
 <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="q631">
      <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>3</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q632">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>R or S</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>R或S</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>IQXGGTA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="160">
 <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="q633">
      <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="q634">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>N, Q, S, or T</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>N、Q、S或T</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q635">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>S or T</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>S或T</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NYIXXDNEIGGP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="161">
   <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="q636">
```

```
        <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKEREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="162">
  <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="q637">
       <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVSAIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="163">
  <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="q638">
        <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>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVSFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="164">
   <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="q639">
```

<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>QVTLKESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSISIFSMYVVAWYRQAPGKQREWVAFIQRGGTANYA
ESAKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCNYINSDNEIGGPWGQGTLVTVKP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="165">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q640">
<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>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGIIFTSNVINWYRQAPGKQREFVAFITSITSGQSTMY
ADAVKGRFTVSRDNDKNIGYLQMTSLQPEDTARYVCNVGAYWGQGTQVTVKPGGSGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC
ATSGIIFTSNVINWYRQAPGKQREFVAFITSITSGQSTMYADAVKGRFTVSRDNDKNIGYLQMTSLQPEDTARYVCNVGA
YWGQGTQVTVKPGGSGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGIIFTSNVINWYRQAPGKQREFVAFITSITSGQSTMY
ADAVKGRFTVSRDNDKNIGYLQMTSLQPEDTARYVCNVGAYWGQGTQVTVKP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種結合 Siglec-8 之 VHH 域，其包含 VHH 之互補決定區 1 (CDR1)、互補決定區 2 (CDR2)及互補決定區 3 (CDR3)序列，該 VHH 包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 26、5、11、16、21、31、36、130-138、140-148、161、163 及 164。

【請求項 2】　一種結合 Siglec-8 之 VHH 域，其包含如下所闡述之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列：

a) 分別如根據 AbM 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 46、47 及 48；

b) 分別如根據 Chothia 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 149、150 及 151；

c) 分別如根據 Kabat 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 152、153 及 154；

d) 分別如根據 Contact 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 155、156 及 157；或

e) 分別如根據 IMGT 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 158、159 及 160。

【請求項 3】　如請求項 2 之 VHH 域，其中：

a) 該 CDR1 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18、2 或 13；該 CDR2 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29 或 3；且該 CDR3 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，如根據 AbM 編號系統所定義的；

b) 該 CDR1 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、75 或 76；該 CDR2 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 80 或 81；且該 CDR3 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，如根據 Chothia 編號系統所定義的；

c) 該 CDR1 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 85、86 或 87；該 CDR2 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 92、93 或 94；且該 CDR3 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，如根據 Kabat 編號系統所定義的；

d) 該 CDR1 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 98、99 或 100；該 CDR2 包含胺

基酸序列 SEQ ID NO: 104 或 105；且該 CDR3 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 110，如根據 Contact 編號系統所定義的；或

e) 該 CDR1 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 114、115 或 116；該 CDR2 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 120 或 121；且該 CDR3 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 126，如根據 IMGT 編號系統所定義的。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 中任一項之 VHH 域，其中該 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列闡述於分別如根據 AbM 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 18、29 及 8；2、3 及 8；13、3 及 8；或 18、3 及 8 中。

【請求項 5】　如請求項 1 至 3 中任一項之 VHH 域，其中該 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列闡述於分別如根據 Chothia 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 74、80 及 8；75、80 及 8；76、80 及 8；或 76、81 及 8 中。

【請求項 6】　如請求項 1 至 3 中任一項之 VHH 域，其中該 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列闡述於分別如根據該 Kabat 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 85、92 及 8；86、92 及 8；87、93 及 8；87、92 及 8；或 87、94 及 8 中。

【請求項 7】　如請求項 1 至 3 中任一項之 VHH 域，其中該 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列闡述於分別如根據該 Contact 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 98、104 及 110；99、104 及 110；100、104 及 110；或 100、105 及 110 中。

【請求項 8】　如請求項 1 至 3 中任一項之 VHH 域，其中該 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列闡述於分別如根據 IMGT 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 114、120 及 126；115、120 及 126；116、120 及 126；或 116、121 及 126 中。

【請求項 9】　如請求項 1 至 8 中任一項之 VHH 域，其包含與選自由以下組成之群的胺基酸序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 26、5、11、16、21、31、36、130-138、140-148、161、163 及 164。

【請求項 10】 如請求項 1 至 9 中任一項之 VHH 域，其中該 VHH 域係人源化的。

【請求項 11】 一種結合 Siglec-8 之 VHH 域，其包含 VHH 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，該 VHH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1。

【請求項 12】 如請求項 11 之 VHH 域，其中該 CDR1、CDR2 及 CDR3 包含如下所闡述之胺基酸序列：

a) 分別如根據 AbM 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 2、3 及 4；

b) 分別如根據 Chothia 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 74、80 及 4；

c) 分別如根據 Kabat 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 85、91 及 4；

d) 分別如根據 Contact 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 98、104 及 109；或

e) 分別如根據 IMGT 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 114、120 及 125。

【請求項 13】 如請求項 11 或 12 之 VHH 域，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列。

【請求項 14】 一種結合 Siglec-8 之 VHH 域，其包含 VHH 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，該 VHH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 49。

【請求項 15】 如請求項 14 之 VHH 域，其中該 CDR1、CDR2 及 CDR3 包含如下所闡述之胺基酸序列：

a) 分別如根據 AbM 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 52、53、54；

b) 分別如根據 Chothia 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 77、82、54；

c) 分別如根據 Kabat 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 88、95、54；

d) 分別如根據 Contact 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 101、106、111；或

e) 分別如根據 IMGT 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 117、122、127。

【請求項 16】 如請求項 14 或 15 之 VHH 域，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO:

49 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列。

【請求項 17】 一種結合 Siglec-8 之 VHH 域，其包含 VHH 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，該 VHH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 55。

【請求項 18】 如請求項 17 之 VHH 域，其中該 CDR1、CDR2 及 CDR3 包含如下所闡述之胺基酸序列：

a) 分別如根據 AbM 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 58、59、60；

b) 分別如根據 Chothia 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 78、83、60；

c) 分別如根據 Kabat 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 89、96、60；

d) 分別如根據 Contact 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 102、107、112；或

e) 分別如根據 IMGT 編號系統所定義之 SEQ ID NO: 118、123、128。

【請求項 19】 如請求項 17 或 18 之 VHH 域，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 55 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列。

【請求項 20】 一種結合 Siglec-8 之 VHH 域，其包含 VHH 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，該 VHH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 61。

【請求項 21】 如請求項 20 之 VHH 域，其中該 CDR1、CDR2 及 CDR3 包含：

a) 分別如根據 AbM 編號系統所定義之胺基酸序列 SEQ ID NO: 63、胺基酸序列 SEQ ID NO: 64 及胺基酸序列 Gly-Ala-Tyr (GAY)；

b) 分別如根據 Chothia 編號系統所定義之胺基酸序列 SEQ ID NO: 79、胺基酸序列 SEQ ID NO: 84 及胺基酸序列 Gly-Ala-Tyr (GAY)；

c) 分別如根據 Kabat 編號系統所定義之胺基酸序列 SEQ ID NO: 90、胺基酸序列 SEQ ID NO: 97 及胺基酸序列 Gly-Ala-Tyr (GAY)；

d) 分別如根據 Contact 編號系統所定義之胺基酸序列 SEQ ID NO: 103、

108、113；或

e) 分別如根據 IMGT 編號系統所定義之胺基酸序列 SEQ ID NO: 119、124、129。

【請求項 22】 如請求項 20 或 21 之 VHH 域，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 61 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列。

【請求項 23】 一種多肽，其包含如請求項 1 至 22 中任一項之 VHH 域。

【請求項 24】 如請求項 23 之多肽，其包含至少兩個如請求項 1 至 22 中任一項之 VHH 域。

【請求項 25】 如請求項 24 之多肽，其中該兩個 VHH 域經由肽連接子可操作地彼此連接。

【請求項 26】 如請求項 25 之多肽，其中該肽連接子包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 69 或由其組成。

【請求項 27】 如請求項 24 至 26 中任一項之多肽，其中該等 VHH 域包含相同的 CDR1、CDR2 及 CDR3 胺基酸序列。

【請求項 28】 如請求項 27 之多肽，其中該等 VHH 域包含相同的 VHH 胺基酸序列。

【請求項 29】 如請求項 24 至 28 中任一項之多肽，其中該多肽包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 9、10、12、17、22、27、32、37、50、51、56、57、62 或 63 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或 100%一致的胺基酸序列。

【請求項 30】 如請求項 23 至 29 中任一項之多肽，其進一步包含多聚化域。

【請求項 31】 一種多肽，其包含至少兩個結合 Siglec-8 之抗原結合域及多聚化域。

【請求項 32】 如請求項 31 之多肽，其包含兩個結合 Siglec-8 之抗原結合域。

【請求項 33】 如請求項 31 之多肽，其包含三個結合 Siglec-8 之抗原結合域。

【請求項 34】 一種結合 Siglec-8 之多肽，其包含至少三個結合 Siglec-8 之抗原結合域。

【請求項 35】 如請求項 31 至 34 中任一項之多肽，其中該等抗原結合域中之每一者係 VHH 域。

【請求項 36】 如請求項 31 至 34 中任一項之多肽，其中該等抗原結合域中之每一者包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

【請求項 37】 如請求項 36 之多肽，其中各抗原結合域係 Fab 或 scFv。

【請求項 38】 如請求項 30 至 33 及 35 至 37 中任一項之多肽，其中該多聚化域係二聚化域。

【請求項 39】 如請求項 38 之多肽，其中該二聚化域係抗體 Fc 區。

【請求項 40】 如請求項 39 之多肽，其中該抗體 Fc 區係人類 IgG1 Fc 區。

【請求項 41】 如請求項 40 之多肽，其中該抗體 Fc 區包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 44、45、65、66、67 或 68。

【請求項 42】 如請求項 39 至 41 中任一項之多肽，其中該抗體 Fc 區經由胺基酸連接子可操作地連接至結合 Siglec-8 之該等抗原結合域中之至少一者。

【請求項 43】 如請求項 42 之多肽，其中該胺基酸連接子包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70 或由其組成。

【請求項 44】 如請求項 39 至 43 中任一項之多肽，其中該多肽包含結構 VHH-VHH-Fc。

【請求項 45】 如請求項 44 之多肽，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 71 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致的胺基酸序列。

【請求項 46】 如請求項 39 至 43 中任一項之多肽，其中該多肽包含結構 VHH-Fc-VHH。

【請求項 47】 如請求項 39 至 43 中任一項之多肽，其中該多肽包含結構 VHH-VHH-VHH-Fc 或 VHH-VHH-Fc-VHH。

【請求項 48】 一種蛋白質，其包含在生理條件下經由該多聚化域多聚化的二或更多個如請求項 30 至 47 中任一項之多肽。

【請求項 49】 如請求項 48 之蛋白質，其中該二或更多個多肽形成同型多聚物。

【請求項 50】 一種蛋白質，其包含在生理條件下經由該二聚化域二聚化的兩個如請求項 38 至 47 中任一項之多肽。

【請求項 51】 如請求項 50 之蛋白質，其中該兩個多肽形成同型二聚物。

【請求項 52】 如請求項 1 至 51 中任一項之 VHH、多肽或蛋白質，其中該 VHH、多肽或蛋白質結合人類 Siglec-8。

【請求項 53】 如請求項 52 之 VHH、多肽或蛋白質，其中該人類 Siglec-8 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43。

【請求項 54】 如請求項 23 至 53 中任一項之多肽或蛋白質，其中該多肽或蛋白質在 IL-5 存在下介導嗜酸性白血球殺傷。

【請求項 55】 如請求項 54 之多肽或蛋白質，其中嗜酸性白血球殺傷係在*活體外*檢定中測定的。

【請求項 56】 如請求項 50 至 55 中任一項之蛋白質，其中該蛋白質包含各多肽中至少兩個結合 Siglec-8 之 VHH 域，且其中該蛋白質在 IL-5 存在下介導嗜酸性白血球殺傷之 EC50 低於各自具有結構 VHH-Fc 且包含結合 Siglec-8 之該等 VHH 域中之僅一者的多肽之同型二聚物。

【請求項 57】 如請求項 23 至 56 中任一項之多肽或蛋白質，其中該多肽或蛋白質在 IL-5 不存在下介導嗜酸性白血球殺傷。

【請求項 58】 如請求項 23 至 57 中任一項之多肽或蛋白質，其中該多肽透過抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)介導嗜酸性白血球殺傷。

【請求項 59】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 23 至 58 中任一項之多肽或蛋白質及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 60】 一種經單離之核酸，其編碼如請求項 23 至 47 及 52 至 58 中任一項之多肽。

【請求項 61】 一種載體，其包含如請求項 60 之核酸。

【請求項 62】 一種宿主細胞，其包含如請求項 60 之核酸或如請求項 61 之載體。

【請求項 63】 一種宿主細胞，其表現如請求項 23 至 58 中任一項之多肽或蛋白質。

【請求項 64】 一種產生多肽或蛋白質之方法，該方法包含在表現該多肽或蛋白質之條件下孵育如請求項 62 或 63 之宿主細胞。

【請求項 65】 如請求項 64 之方法，其進一步包含單離該多肽或蛋白質。

【請求項 66】 一種治療嗜酸球性病症或肥胖細胞病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量的如請求項 23 至 58 中任一項之多肽或蛋白質或如請求項 59 之醫藥組合物。

【請求項 67】 如請求項 66 之方法，其中該嗜酸球性病症係嗜酸球性膀胱炎、嗜酸球性筋膜炎、嗜酸球性腸胃道病症、嗜酸球性胃炎、嗜酸球性腸炎、Churg-Strauss 二氏症候群、嗜酸性白血球增多症候群、嗜酸球性白血病(*例如*，慢性嗜酸球性白血病)、氣喘伴嗜酸球性表型、過敏性支氣管肺麴菌病、慢性鼻竇炎伴鼻息肉或嗜酸球性肉芽腫病伴多血管炎。

【請求項 68】 如請求項 66 之方法，其中該肥胖細胞病症係全身性肥胖細胞增多症、遺傳性 α 胰蛋白酶血症或肥胖細胞活性化症候群。

【請求項 69】 如請求項 68 之方法，其中該全身性肥胖細胞增多症係視情況選自由以下組成之群的晚期全身性肥胖細胞增多症：侵襲性全身性肥胖細胞增多症、肥胖細胞白血病及全身性肥胖細胞增多症伴相關血液腫瘤。

【請求項 70】 如請求項 68 之方法，其中該全身性肥胖細胞增多症係非晚期全身性肥胖細胞增多症，視情況為無痛全身性肥胖細胞增多症。

【請求項 71】 一種治療炎性疾病或疾患之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量的如請求項 23 至 58 中任一項之多肽或蛋白質或如請求項 59 之醫藥組合物。

【請求項 72】 一種治療或預防過敏性疾患之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量的如請求項 23 至 58 中任一項之多肽或蛋白質或如請求項 59 之醫藥組合物。

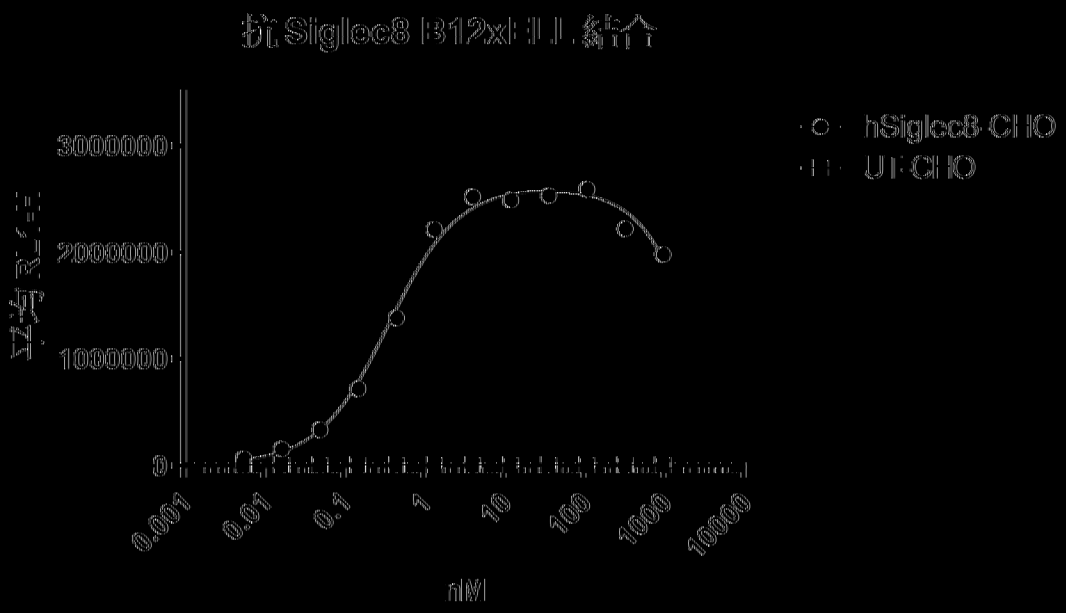
【請求項 73】 如請求項 72 之方法，其中該過敏性疾患係食物過敏、環境過敏、同伴動物過敏及/或毒液過敏。

【請求項 74】 一種消耗個體之嗜酸性白血球之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量的如請求項 23 至 58 中任一項之多肽或蛋白質或如請求項 59 之醫藥組合物。

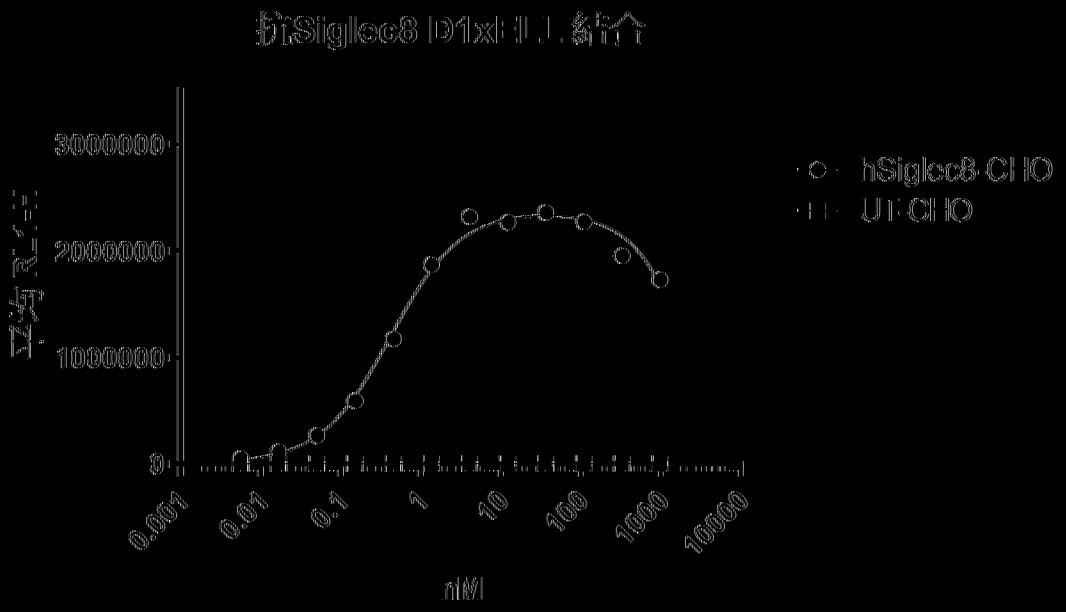
【請求項 75】 一種殺傷嗜酸性白血球之方法，該方法包含在如請求項 23 至 58 中任一項之多肽或蛋白質或如請求項 59 之醫藥組合物存在下使該嗜酸性白血球與自然殺手(NK)細胞接觸。

【請求項 76】 一種殺傷嗜酸性白血球之方法，該方法包含在如請求項 23 至 58 中任一項之多肽或蛋白質或如請求項 59 之醫藥組合物存在下使該嗜酸性白血球與巨噬細胞接觸。

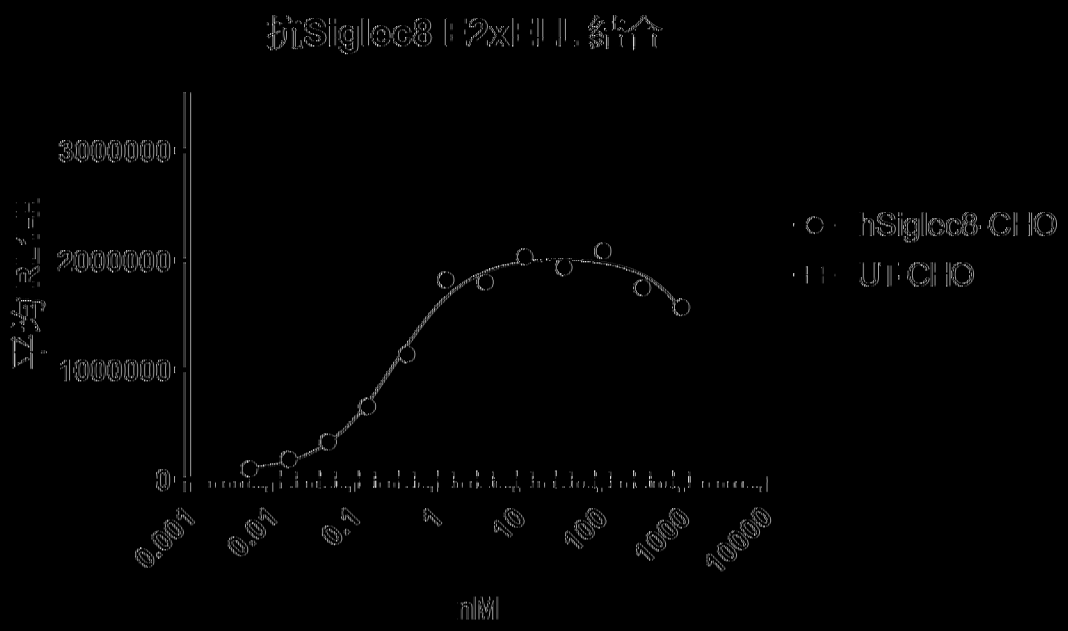
【發明圖式】


抗Siglec8 B12xHLL結合
3000000
2000000
1000000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
hSiglec8-CHO
UT-CHO

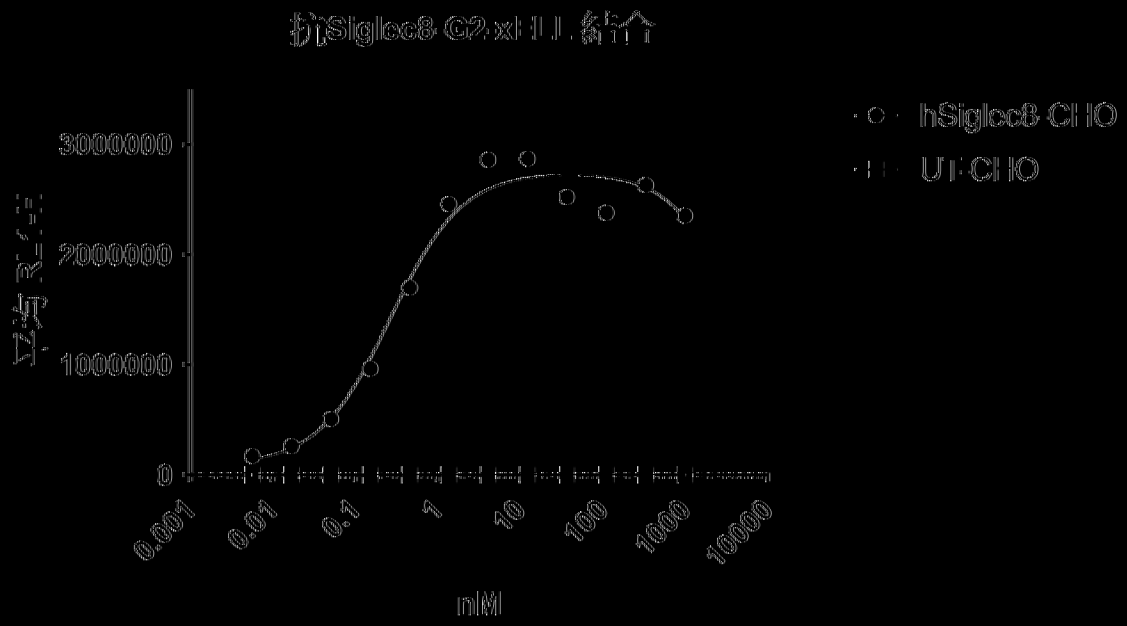
【圖 1A】


抗Siglec8 D1xHLL結合
3000000
2000000
1000000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
hSiglec8-CHO
UT-CHO

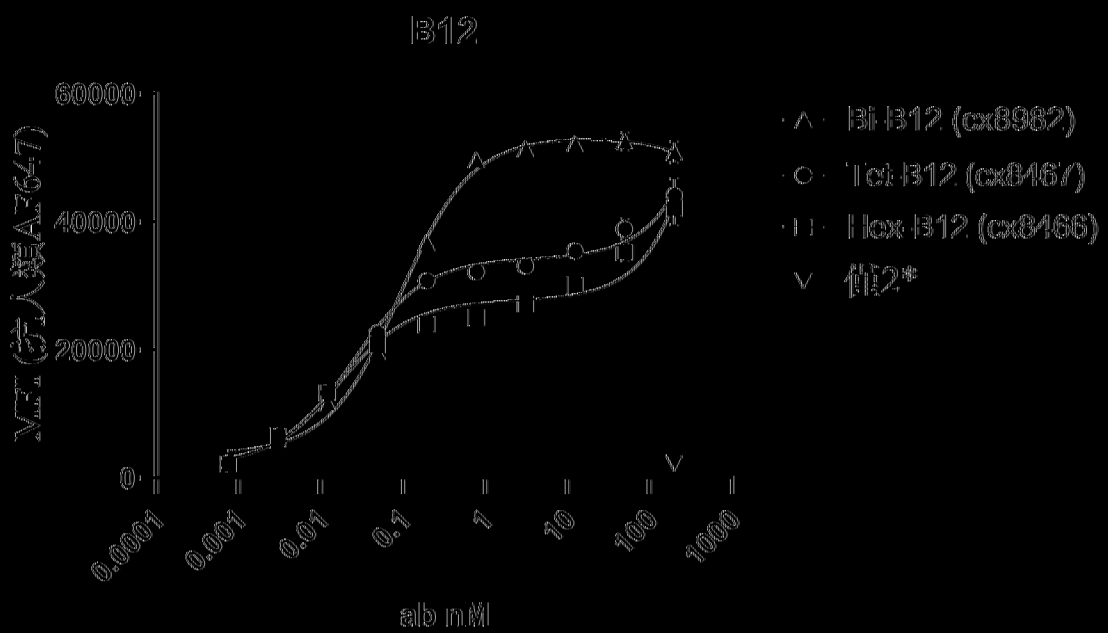
【圖 1B】


抗Siglec8 E2xFLL結合
3000000
2000000
1000000
0
平均RLU
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
hSiglec8 CHO
UT CHO

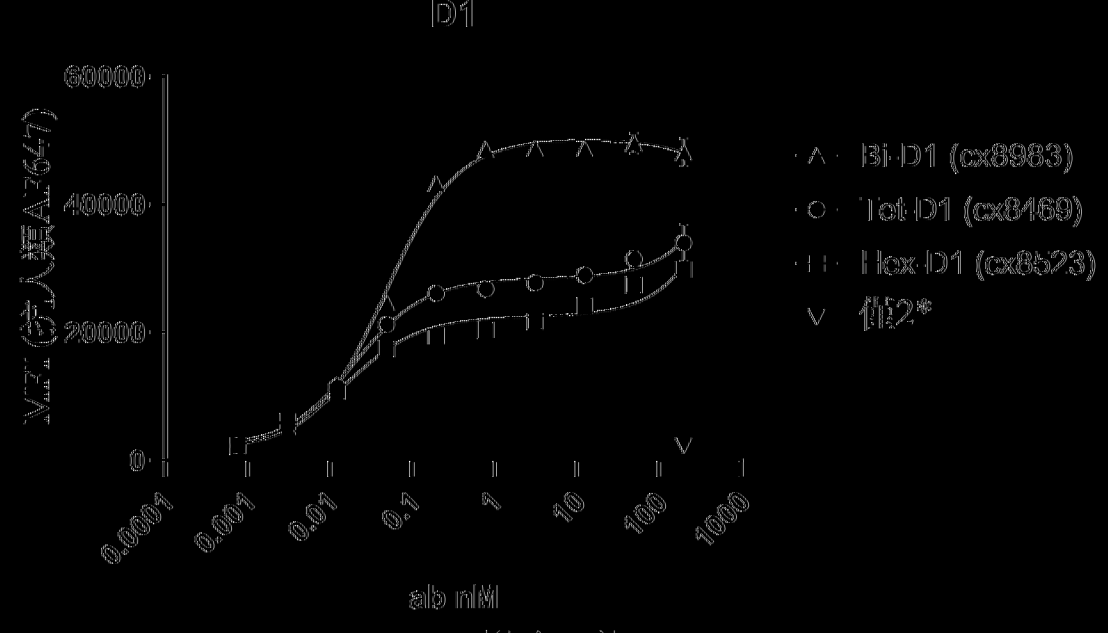
【圖 1C】


抗Siglec8 G2xFLL結合
3000000
2000000
1000000
0
平均RLU
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
hSiglec8 CHO
UT CHO

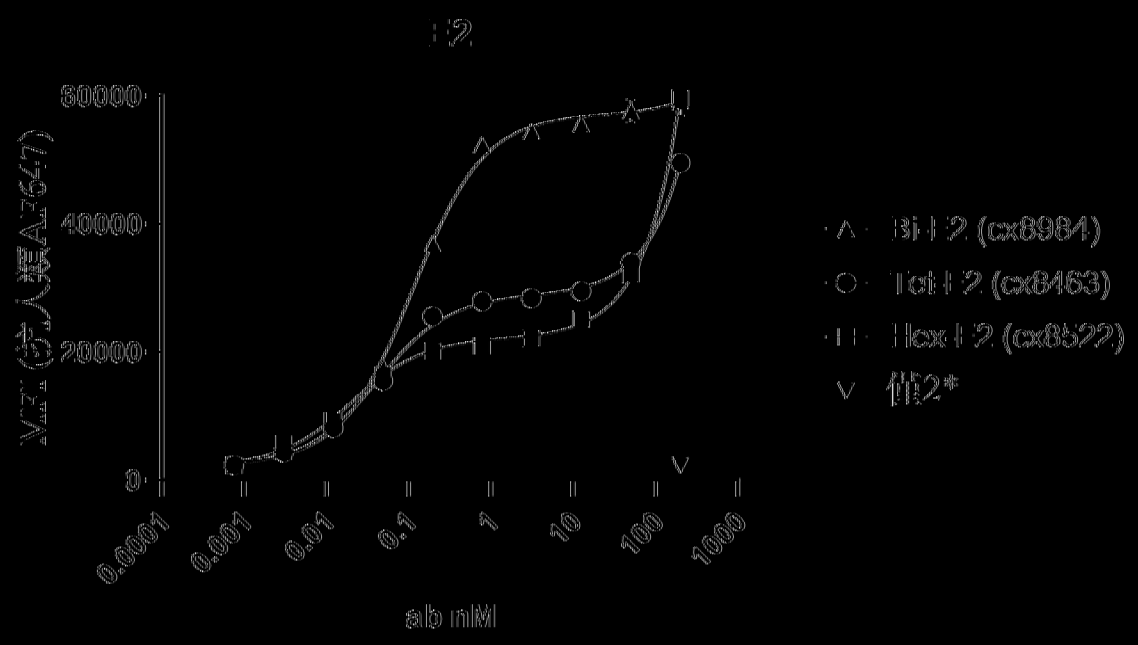
【圖 1D】


B12
60000
40000
20000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
ab nM
Bi-B12 (cx8982)
Tet-B12 (cx8467)
Hex-B12 (cx8466)
值2*

[(圖 2A)]

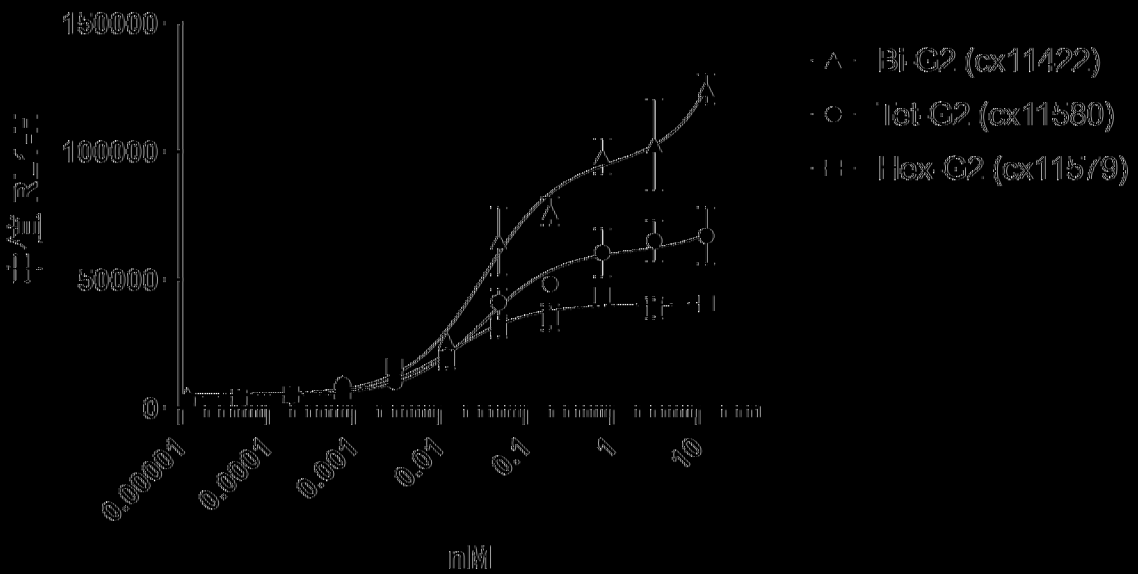

D1
60000
40000
20000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
ab nM
Bi-D1 (cx8983)
Tet-D1 (cx8469)
Hex-D1 (cx8523)
值2*

[(圖 2B)]

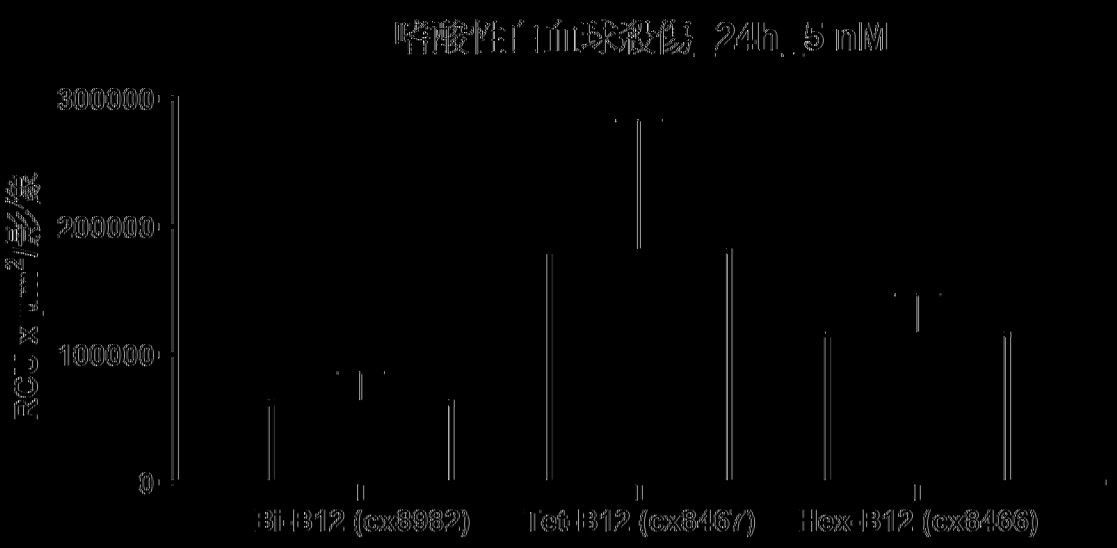


|(圖 2C)|

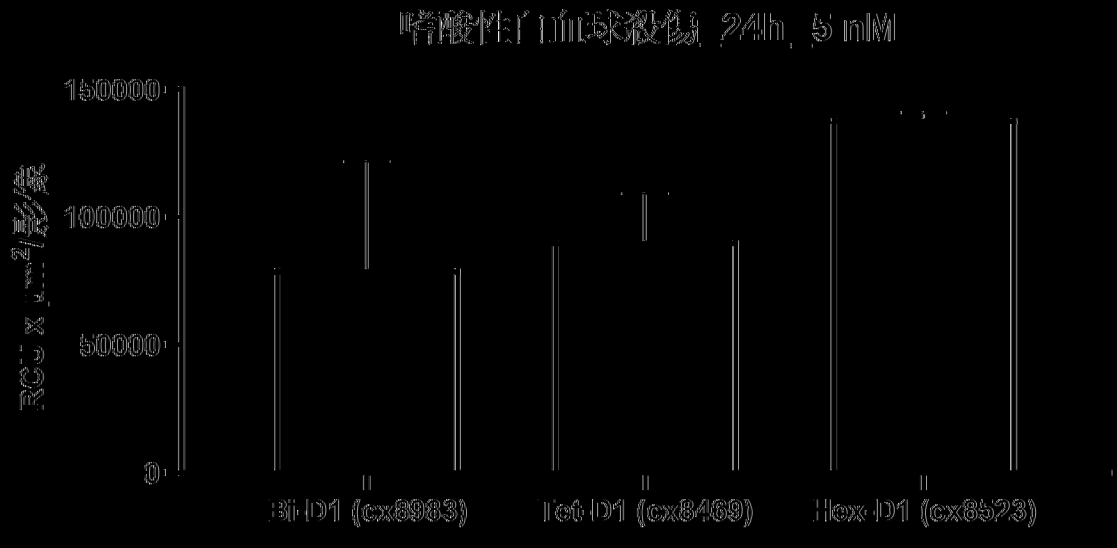
與表現hSiglec-8之CHO細胞之結合



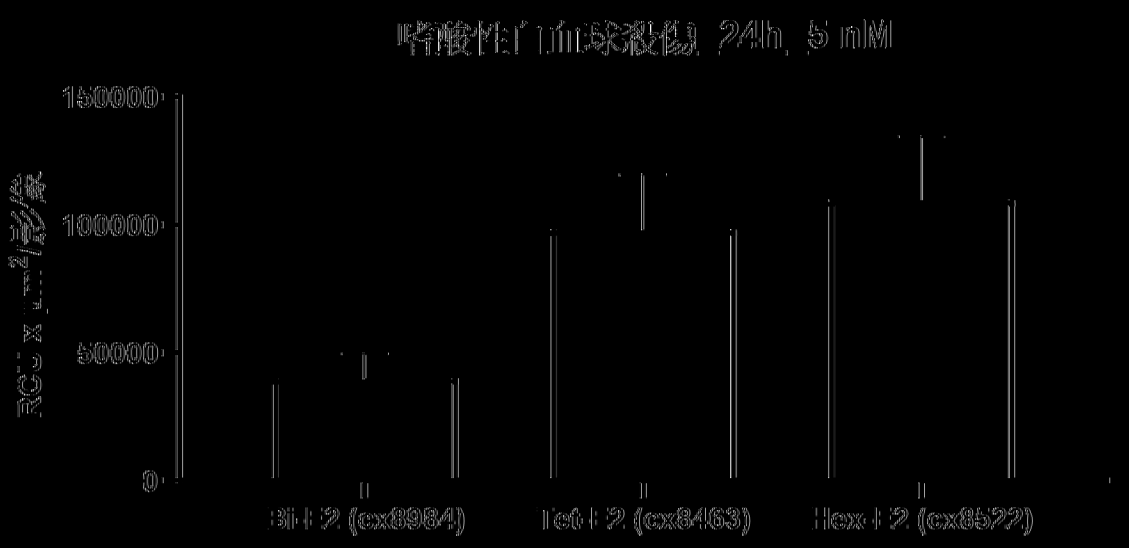
|(圖 2D)|


嗜酸性白血球殺傷 24h 5 nM
300000
200000
100000
0
RCU x μm²/影像
Bi-B12 (cx8982)
Tet-B12 (cx8467)
Hex-B12 (cx8466)

(圖 3A)

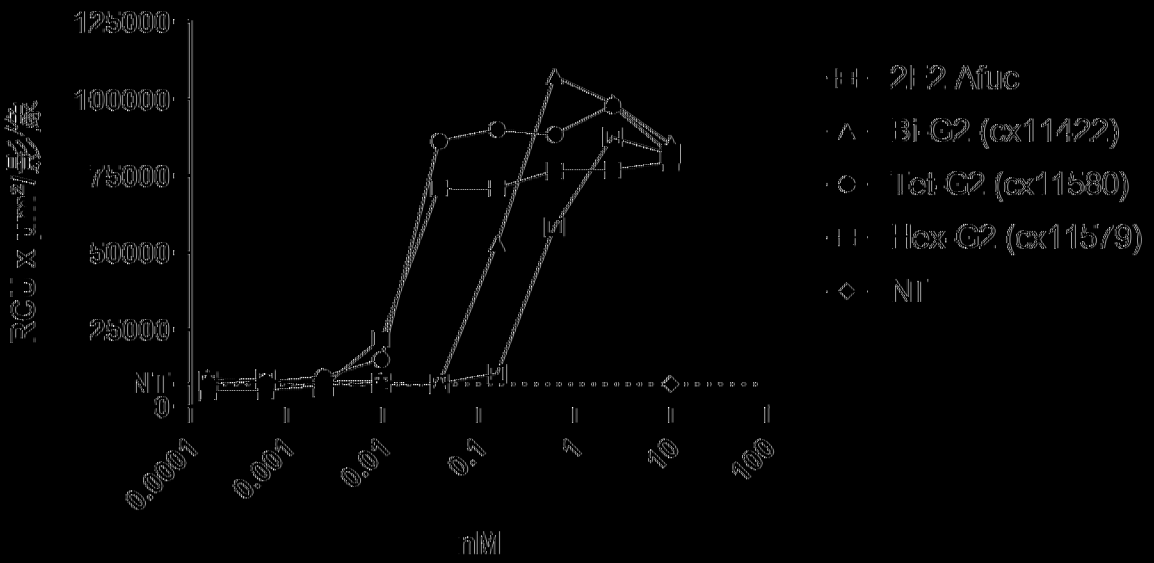

嗜酸性白血球殺傷 24h 5 nM
150000
100000
50000
0
RCU x μm²/影像
Bi-D1 (cx8983)
Tet-D1 (cx8469)
Hex-D1 (cx8523)

(圖 3B)



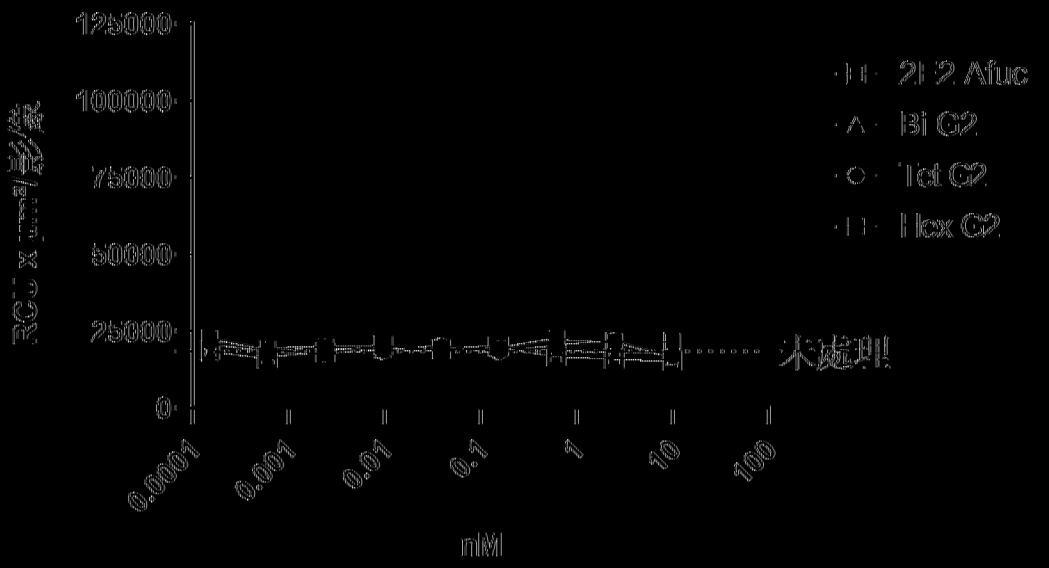
[圖 3C]

其中以5之嗜酸性白血球殺傷：18 h



[圖 3D]

不具有IL-5之特殊性T細胞殺傷：18 h

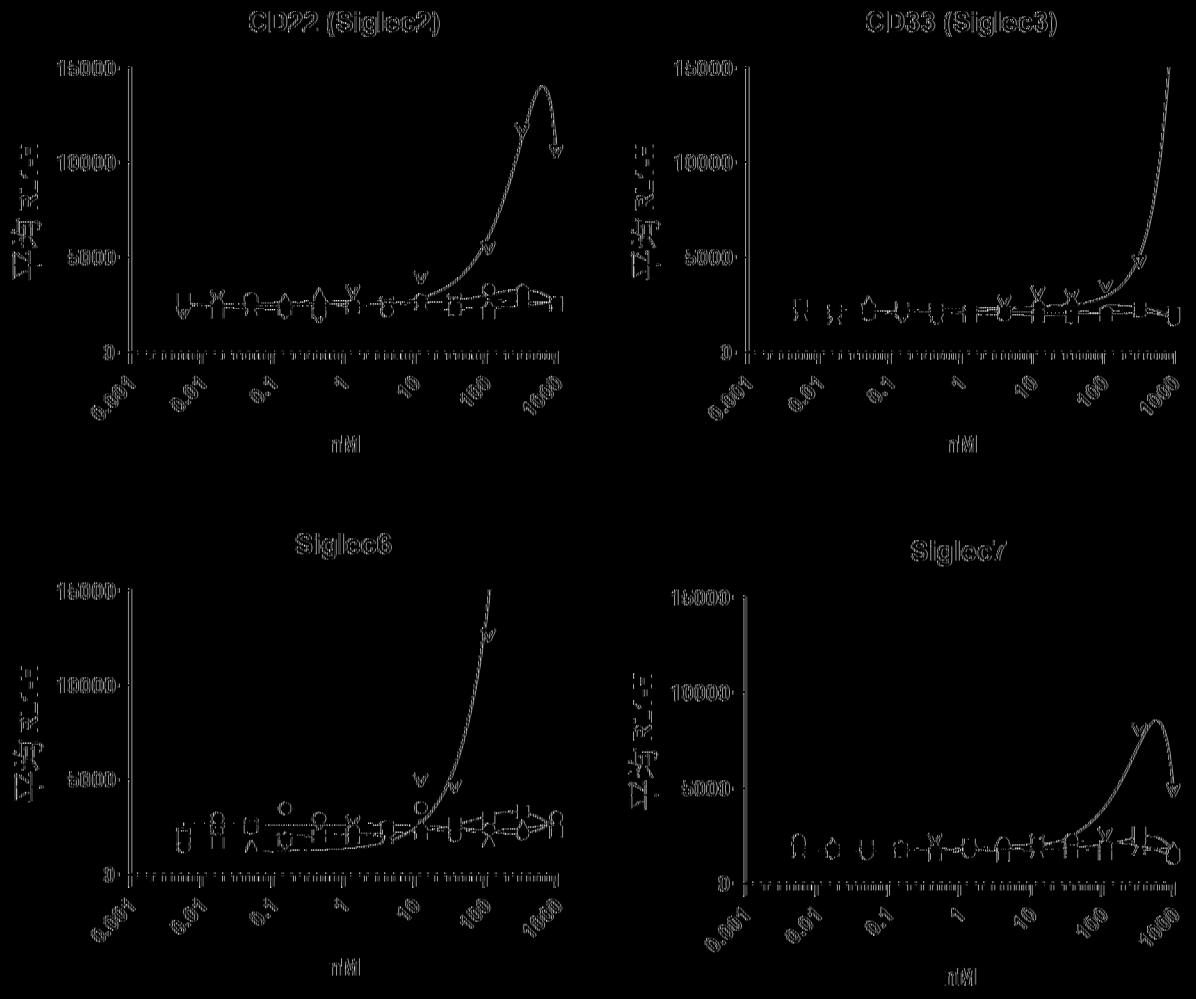


[圖 3E]

與人類特殊性T細胞之結合

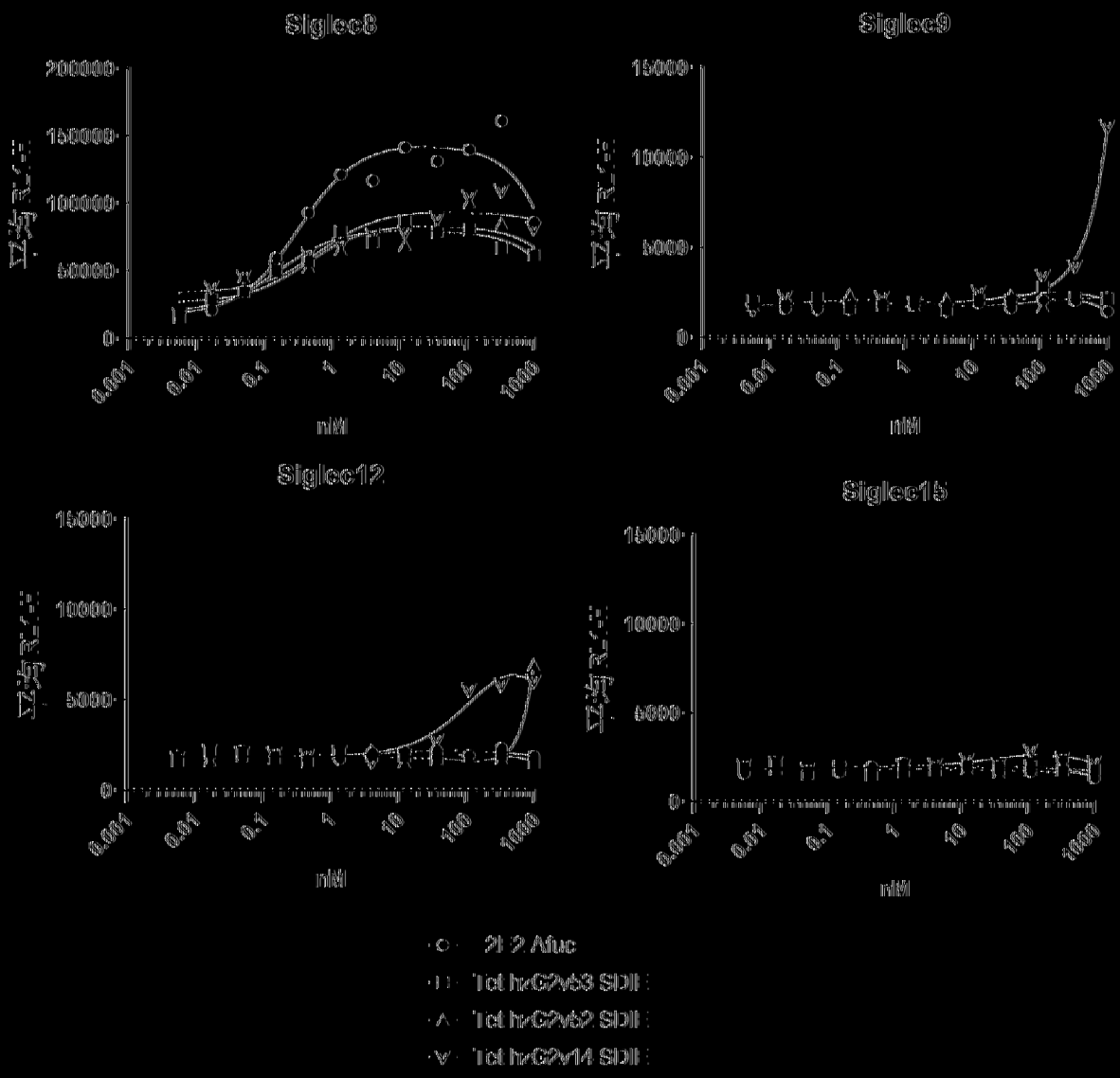


[圖 4A]

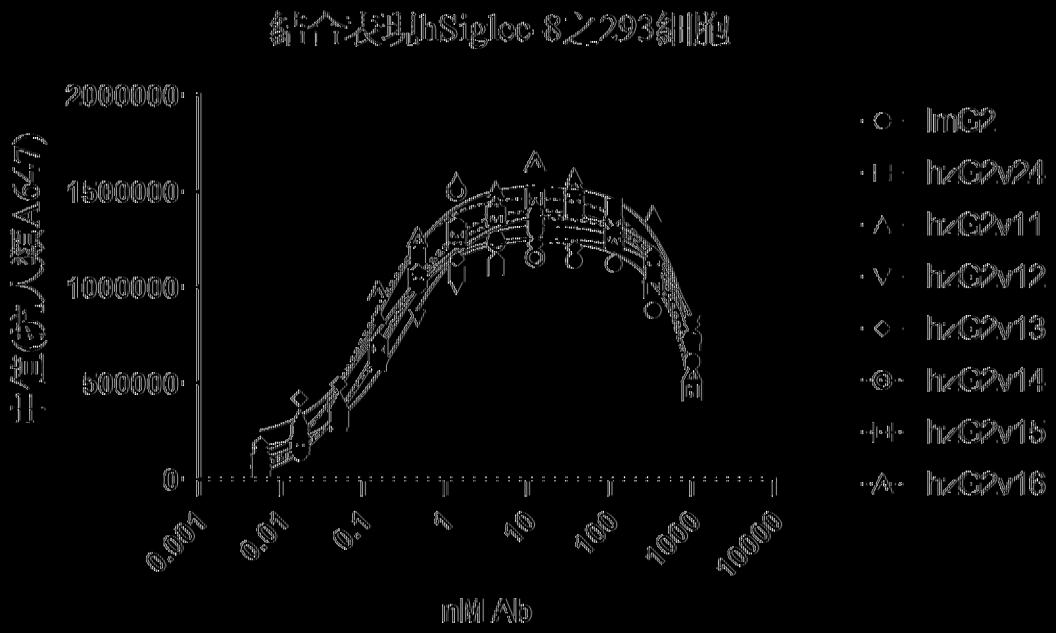


- ○ 2F2 Afuc
- □ Tct hzC2v53 SDIE
- △ Tct hzC2v52 SDIE
- ▽ Tct hzC2v14 SDIE

（圖 4B）

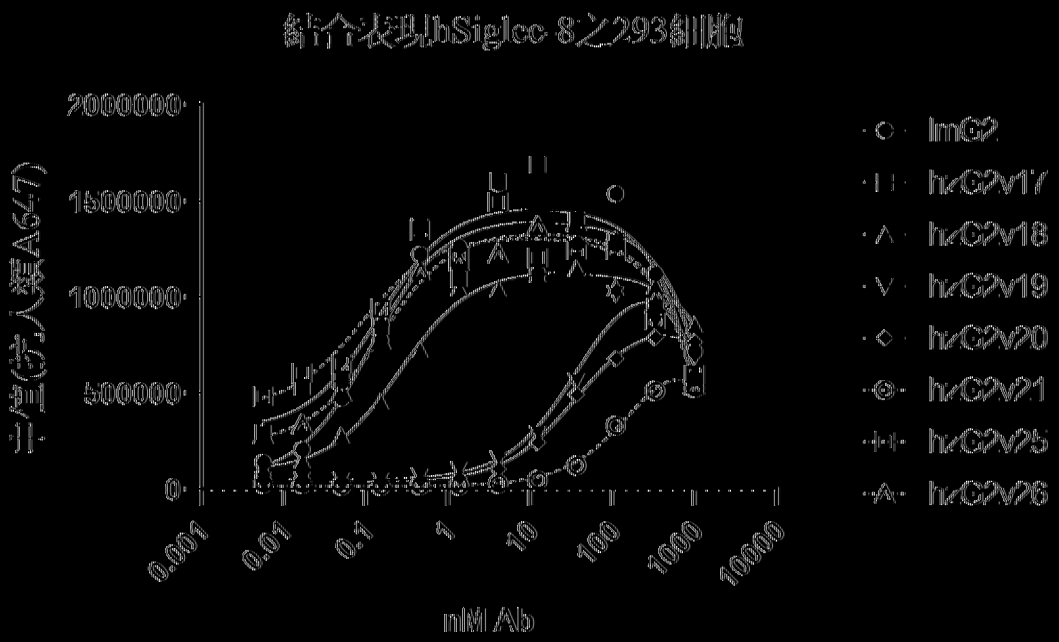

Siglec8
Siglec9
Siglec12
Siglec15
200000
150000
100000
50000
0
15000
10000
5000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM
2H2 Afuc
Tct hzC2v53 SDII
Tct hzC2v52 SDII
Tct hzC2v14 SDII

[圖 4C]



	Bmax	Kd
ImG2	1275440	0.1236
hzG2v24	1272835	0.1811
hzG2v11	1470328	0.1400
hzG2v12	1251577	0.3269
hzG2v13	1061765	0.1375
hzG2v14	1346777	0.1638
hzG2v15	1403056	0.1748
hzG2v16	1494836	0.1001

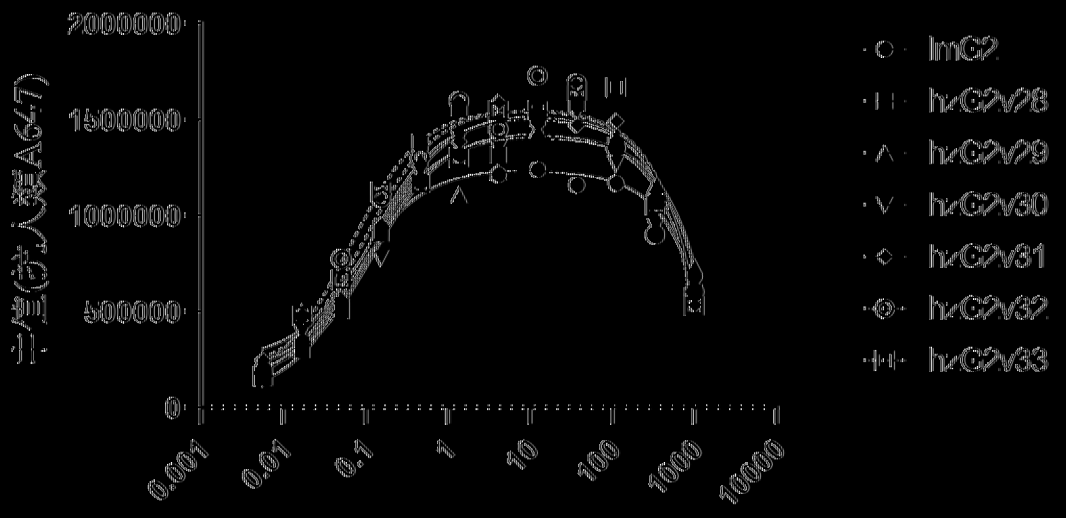
[圖 5A]



	Bmax	Kd
ImG2	1356733	0.1142
hzG2v17	1173749	0.1455
hzG2v18	1052107	0.2634
hzG2v19	1244491	41.88
hzG2v20	889078	36.81
hzG2v21	1103241	255.5
hzG2v25	897286	0.09121
hzG2v26	1116244	0.1508

(圖5B)

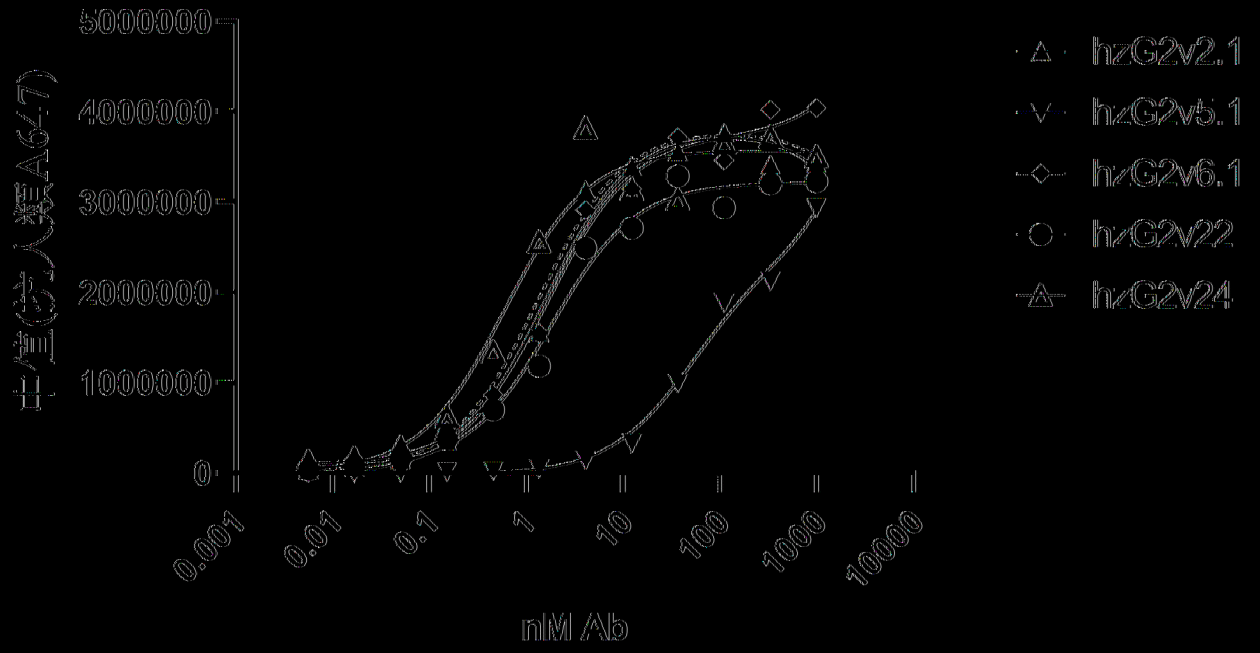
結合表現hSiglec 8之293細胞



	Bmax	Kd
ImG2	114′980	0.06374
hzG2v28	146′724	0.09656
hzG2v29	117′452	0.1111
hzG2v30	129′352	0.1236
hzG2v31	135′457	0.1303
hzG2v32	145′497	0.06431
hzG2v33	138′121	0.09791

[(圖 5C)]

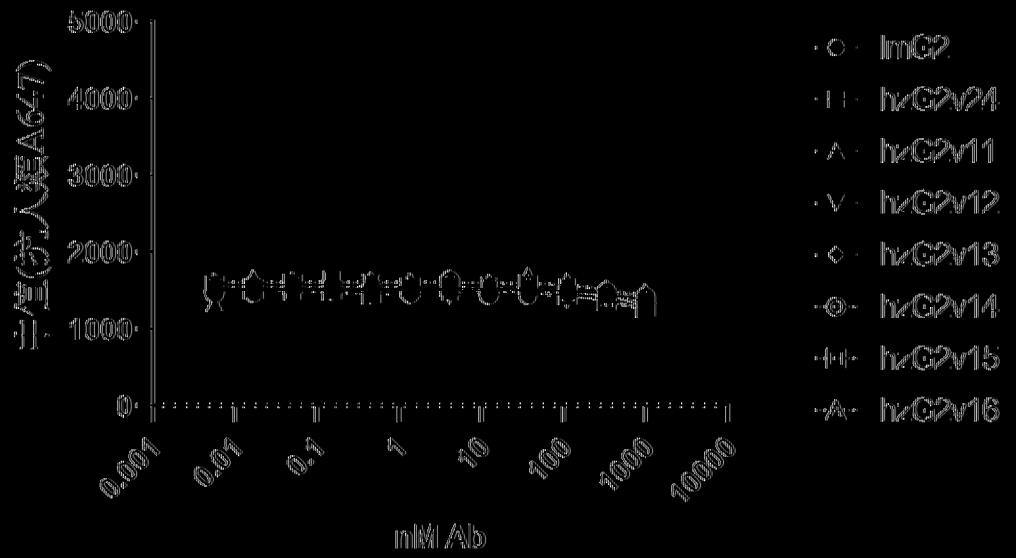
結合表現hSiglec8之293細胞



	Bmax	Kd
hzG2v2.1	3813511	1.568
hzG2v5.1	2379445	50.98
hzG2v6.1	3629920	1.701
hzG2v22	3159126	1.837
hzG2v24	3563902	0.5968

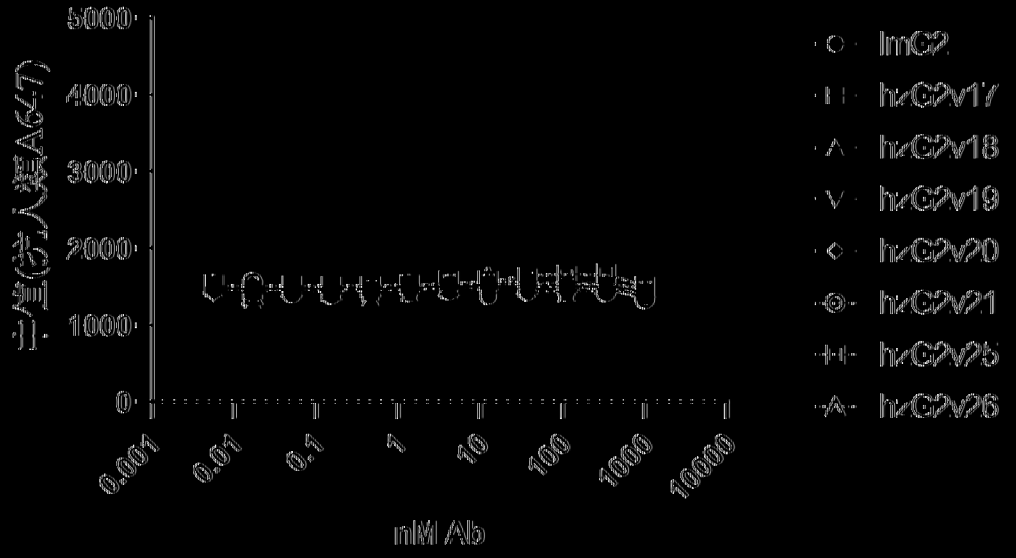
[(圖 5D)]

未經轉染之293細胞

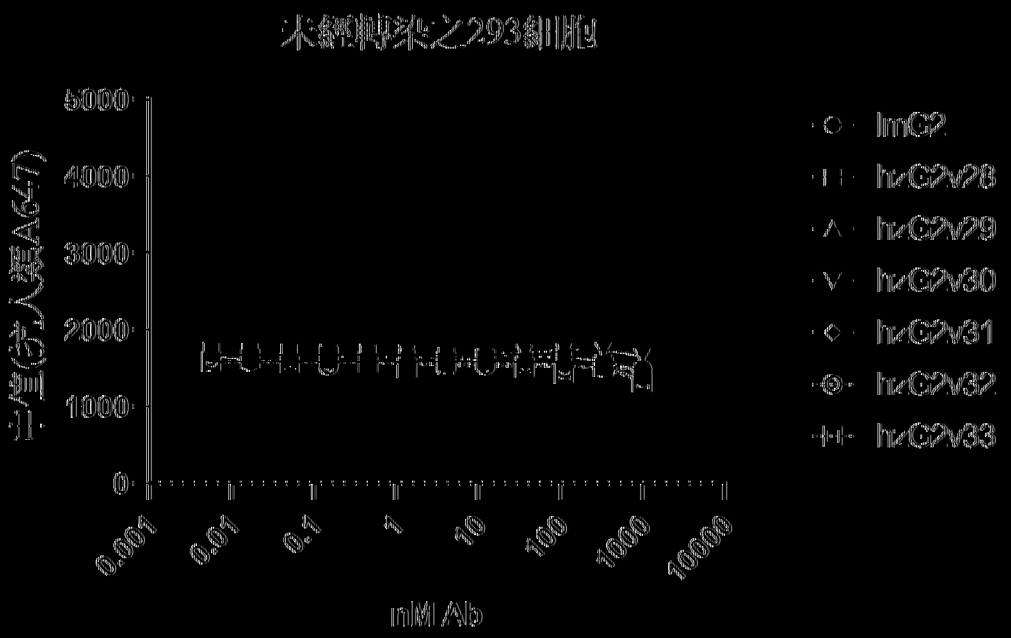


[圖 51E]

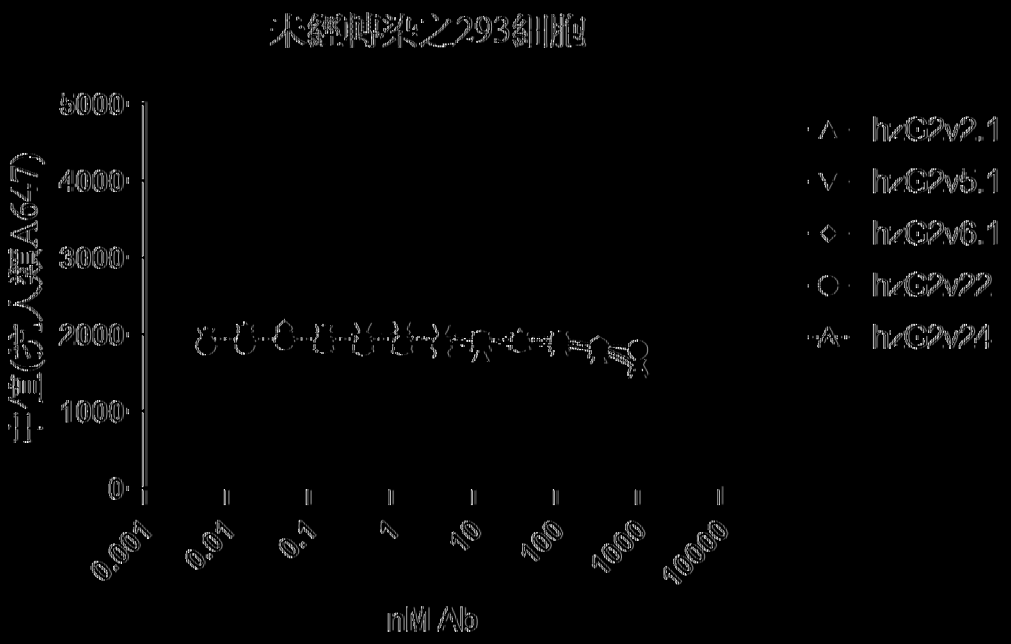
未經轉染之293細胞



[圖 51F]

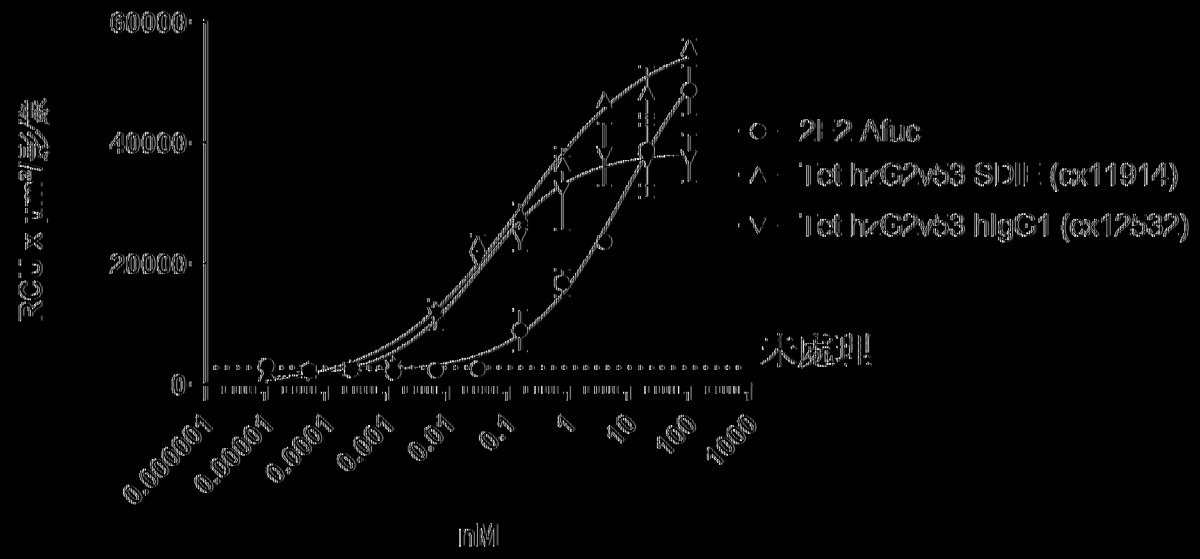

未經轉染之293細胞
5000
4000
3000
2000
1000
0
中值(抗人類A647)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM Ab
hmC2
hzC2v28
hzC2v29
hzC2v30
hzC2v31
hzC2v32
hzC2v33

[圖 5G]


未經轉染之293細胞
5000
4000
3000
2000
1000
0
中值(抗人類A647)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
nM Ab
hzC2v2.1
hzC2v5.1
hzC2v6.1
hzC2v22
hzC2v24

[圖 5H]

具有IL-5之階酸性白血球殺傷：18 h

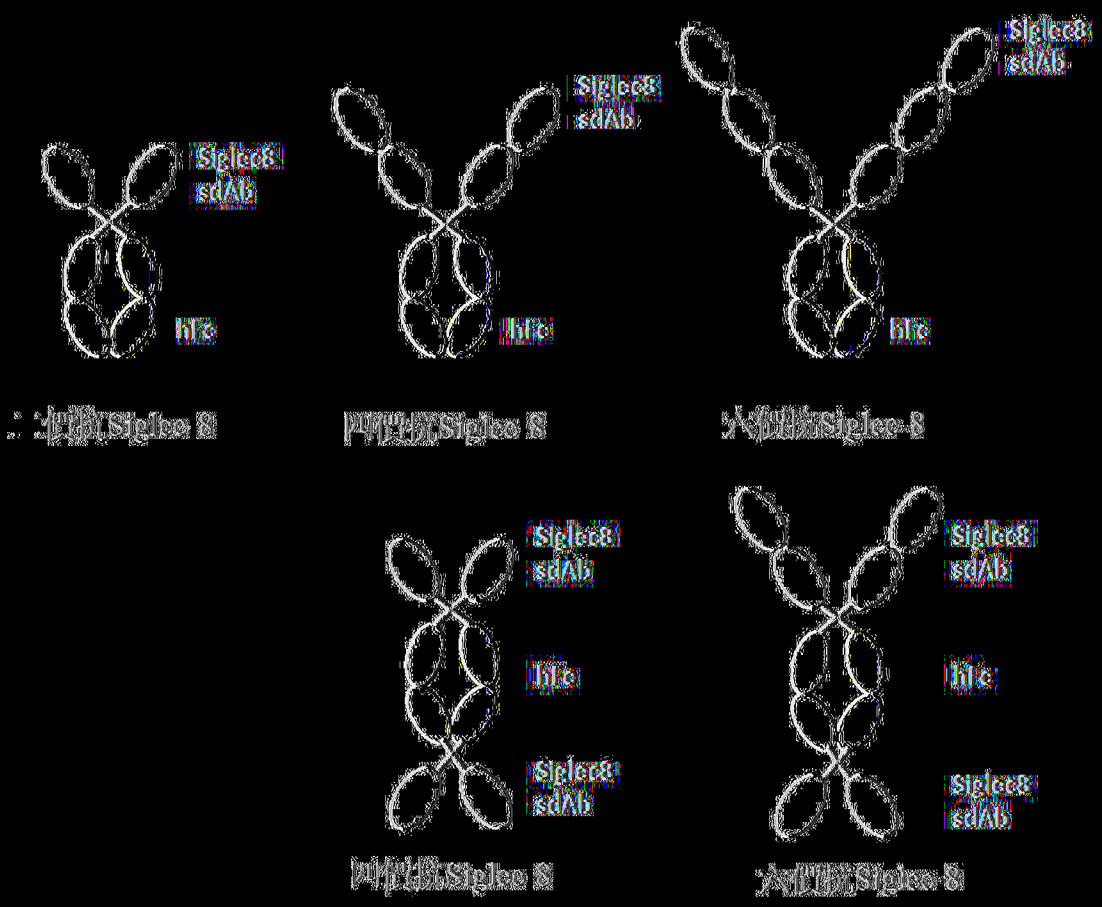


[圖 6A]

Siglec8階酸性白血球ADCC (不具有IL-5)



[圖 6B]



二價抗Siglec 8　　四價抗Siglec 8　　六價抗Siglec 8

四價抗Siglec 8　　六價抗Siglec 8

【圖 7】