I868050

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I868050 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：107115491 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 05 月 07 日

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

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/05/05 美國 62/502,578

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：愛貝爾 傑夫 ABEL, JEFF (US)；張竣 ZHANG, JUN (CN)；史奈德 麥克 SCHNEIDER, MICHAEL (US)；傑格納森 巴瑞德維 JAGANNATHAN, BHARADWAY (IN)；崔赫特 麥克 TREUHEIT, MIKE (US)；崔齡文 CUI, LINGWEN (CN)；塞修拉曼 安那薩克里斯納 SETHURAMAN, ANANTHAKRISHNAN (IN)；卡納普瑞 席克哈 KANAPURAM, SEKHAR (US)；麥奧利 亞諾 MCAULEY, ARNOLD (US)；高思微米 廸福瑞希 GOSWAMI, DEVRISHI (IN)；許 仲 HUH, JOON (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 102905692A WO 2009/070642A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：10 共 483 頁

(54)名稱

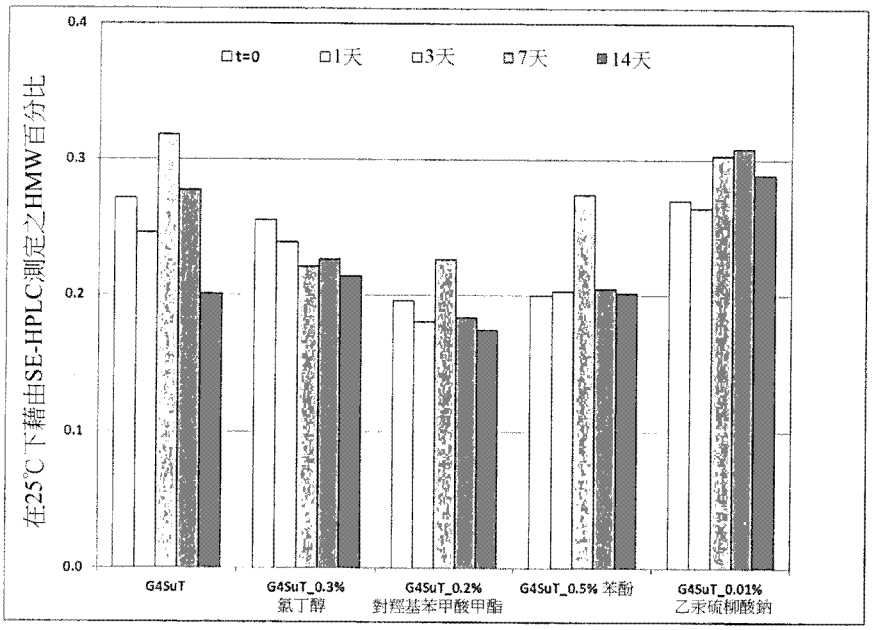
用於改良儲存及投與之包含雙特異性抗體構築體之醫藥組成物

(57)摘要

本發明提供一種針對儲存及投與之經改良醫藥組成物，其包含以下：(a)雙特異性抗體構築體，該雙特異性抗體構築體包含結合靶細胞表面抗原之第一結構域及結合第二抗原之第二結構域，其中該雙特異性抗體構築體係以約 0.5 μg/ml 至 20 mg/ml 之範圍內的濃度存在；(b)防腐劑，其濃度可有效抑制微生物生長；及(c)稀釋劑，在其中雙特異性抗體構築體係穩定的且可回收的。

The present invention provides an improved pharmaceutical composition for storage and administration comprising (a) a bispecific antibody construct comprising a first domain binding to a target cell surface antigen and a second domain binding to a second antigen, wherein the bispecific antibody construct is present at a concentration in the range from about 0.5 μg/ml to 20 mg/ml, (b) a preservative at a concentration effective to inhibit the growth of microbes, and (c) a diluent wherein bispecific antibody construct is stable and recoverable.

指定代表圖：


在25℃下藉由SE-HPLC測定之HMW百分比
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
□t=0
□1天
□3天
□7天
■14天
G4SuT
G4SuT_0.3%
氯丁醇
G4SuT_0.2%
對羥基苯甲酸甲酯
G4SuT_0.5% 苯酚
G4SuT_0.01%
乙汞硫柳酸鈉

【圖1】

公告本

I868050

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於改良儲存及投與之包含雙特異性抗體構築體之醫藥組成物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING BISPECIFIC ANTIBODY CONSTRUCTS FOR IMPROVED STORAGE AND ADMINISTRATION

【中文】

本發明提供一種針對儲存及投與之經改良醫藥組成物，其包含以下：(a)雙特異性抗體構築體，該雙特異性抗體構築體包含結合靶細胞表面抗原之第一結構域及結合第二抗原之第二結構域，其中該雙特異性抗體構築體係以約0.5 μg/ml至20 mg/ml之範圍內的濃度存在；(b)防腐劑，其濃度可有效抑制微生物生長；及(c)稀釋劑，在其中雙特異性抗體構築體係穩定的且可回收的。

【英文】

The present invention provides an improved pharmaceutical composition for storage and administration comprising (a) a bispecific antibody construct comprising a first domain binding to a target cell surface antigen and a second domain binding to a second antigen, wherein the bispecific antibody construct is present at a concentration in the range from about 0.5 μg/ml to 20 mg/ml, (b) a preservative at a concentration effective to inhibit the growth of microbes, and (c) a diluent wherein bispecific antibody construct is stable and recoverable.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於改良儲存及投與之包含雙特異性抗體構築體之醫藥組成物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING BISPECIFIC ANTIBODY CONSTRUCTS FOR IMPROVED STORAGE AND ADMINISTRATION

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 蛋白質治療劑，包括基於蛋白質之藥物已在幾乎每個醫藥領域具有重要角色，並且成為處在臨床(前)開發中及作為市售產品之發展最快速之治療劑之一(Leader, *Nature Reviews Drug Discovery* 2008年1月7日, 21-39)。與小化學藥物相比，蛋白質藥物在相對較低之濃度下具有高特異性及活性，且通常係用於治療高危害性疾病，諸如各種癌症、自體免疫性疾病及代謝病症(Roberts, *Trends Biotechnol.* 2014年7月, 32(7):372-80；Wang, *Int J Pharm.* 1999年8月20日, 185(2):129-88)。

【0002】 由於工業規模純化方法之進步，現可在最初製造時便獲得高純度之基於蛋白質之藥物，諸如重組蛋白質。然而，蛋白質僅具有最低限度之穩定性，且非常易於發生化學降解及物理降解。化學降解係指涉及共價鍵之修飾，諸如脫醯胺化、氧化、裂解或新二硫橋形成、水解、異構化或去糖基化。物理降解包括蛋白質解摺疊、不合需要之吸附至表面及聚集。在蛋白質藥物之開發中，處理此等物理及化學不穩定性是最具挑戰性的任務之一(Chi等人, Pharm Res, 第20卷, 第9期, 2003年9月, 第1325-

1336頁；Roberts, Trends Biotechnol. 2014年7月, 32(7):372-80)。

【0003】 令人感興趣的基於蛋白質之藥物包括雙特異性抗體構築體，諸如BiTE® (雙特異性T細胞銜接子)抗體構築體，其為由兩個可撓性地連接之抗體衍生結合結構域所製造的重組蛋白質構築體。BiTE®抗體構築體之一個結合結構域對靶細胞上之所選腫瘤相關表面抗原具有特異性；第二結合結構域對T細胞上之T細胞受體複合物之次單元CD3具有特異性。由於其特定設計，BiTE®抗體構築體特別適於瞬時連接T細胞與靶細胞，且同時有效地活化T細胞對靶細胞之固有細胞溶解潛力。對所開發之作為AMG 103及AMG 110進入臨床之第一代BiTE®抗體構築體(參見WO 99/54440及WO 2005/040220)的重要進一步開發提供了結合至CD3ε鏈N末端之背景獨立抗原決定基的雙特異性抗體構築體(WO 2008/119567)。結合此所選抗原決定基之BiTE®抗體構築體不僅對人類及白鬢狨(*Callithrix jacchus*)、棉冠獠狨(*Saguinus oedipus*)或松鼠猴(*Saimiri sciureus*) CD3ε鏈顯示跨物種特異性，而且由於識別此特異性抗原決定基而非先前針對雙特異性T細胞接合分子中之CD3結合劑所描述的抗原決定基，故不會將T細胞非特異性地活化至與對上一代T細胞接合抗體所觀測之程度相同的程度。此T細胞活化減少與患者中較少或減少之T細胞再分佈有關，該較少或減少之T細胞再分佈被鑑定為副作用風險。

【0004】 如WO 2008/119567中所描述之抗體構築體可能因自體內快速清除而受到困擾；因而，儘管其能夠快速達到大部分身體部位而且快速產生且更易於處理，但其活體內應用可能因其在活體內之短暫持續時間而受到限制。由於此小單鏈分子具有短活體內半衰期，故利用藉由連續靜脈內輸注進行長期投與來達成治療效應。然而，針對病患而言，此連續靜

脈內輸注被歸類為不方便的，例如，必須頻繁更換輸液袋，至少每隔一天，以便避免微生物污染及由此導致之副作用，如敗血症。

【0005】 設想添加防腐劑為此問題之一種解決方案。防腐劑主要功能是抑制藥物產品自始至終之儲架期或使用期之微生物生長及確保產品無菌。常用防腐劑包括苯甲醇、苯酚及間甲酚。儘管防腐劑具有用於小分子非經腸劑之悠久歷史，但開發包括防腐劑之蛋白質調配物仍具有挑戰性。防腐劑幾乎一直對蛋白質具有去穩定作用(聚集)，且此已成為限制其用於蛋白質調配物之主要因素。因此，現今調配之大部分蛋白質藥物僅供單次使用。迄今為止可能僅存在數種包含防腐劑之調配物，諸如人類生長激素(hGH)，其中開發防腐調配物已引領更便利之多次使用注射筆呈現的商業化。市面上可獲得至少四種含有hGH之防腐調配物的此種筆裝置。Norditropin (液體，Novo Nordisk)、Nutropin AQ (液體，Genentech)及Genotropin (凍乾雙室藥筒，Pharmacia & Upjohn)含有苯酚，而Somatrope (Eli Lilly)係用間甲酚調配。在調配及開發防腐劑型過程中需要考慮若干態樣。藥物產品中之有效防腐劑濃度必須經最佳化。此需要檢驗劑型中之指定防腐劑具有賦予抗微生物有效性而無損於蛋白質穩定性之濃度範圍。應注意的要點是含有活性藥物及所有賦形劑組分之最終調配物中應顯示防腐劑有效性。

【0006】 因此，本發明之一個目標為提供包含雙特異性抗體構築體之改良醫藥組成物，該等醫藥組成物較佳以一種可以較長間隔進行連續輸注(亦即增強患者舒適性)之方式保存，且同時在儲存及投與期間為穩定的。然而，包含雙特異性抗體構築體之適當保存醫藥組成物亦有利於不需要連續輸注數天而是僅數小時之此雙特異性抗體構築體，因為此等半衰期

延長(HLE)雙特異性抗體構築體之輸注亦可能花費若干小時，應降低該時間內發生微生物污染及因此感染之風險。同時，還有醫藥組成物及其中所包含之雙特異性抗體構築體之回收亦為本發明之一個目標。

【0007】 增加之半衰期一般適用於免疫球蛋白，尤其抗體且最尤其小尺寸抗體片段之活體內應用。此項技術中所描述之用以達成此種效應之方法包括使小雙特異性抗體構築體與較大蛋白質融合，此舉較佳不會干擾BiTE®抗體構築體之治療效應。此種進一步開發之雙特異性T細胞銜接子之實例包括例如US 2014/0302037、US 2014/0308285、WO 2014/144722、WO 2014/151910及WO 2015/048272中所描述之雙特異性Fc分子。

【0008】 然而，在以防腐為目標時，避免蛋白質聚集成為主要阻礙。蛋白質聚集代表著蛋白質物理不穩定性之主要事件，且是因為將溶劑與疏水性蛋白質殘基之間的熱動力學性地不利相互作用最小化的固有傾向而發生的。由於在再摺疊、純化、滅菌、運輸及儲存過程中往往遭遇此現象，故聚集特別是個問題。即使在熱動力學上非常有利於蛋白質天然狀態之溶液條件(例如，中性pH值及37℃)下及不存在應力時仍可發生聚集(Chi等人, Pharm Res, 第20卷, 第9期, 2003年9月, 第1325-1336頁；Roberts, Trends Biotechnol. 2014年7月, 32(7):372-80；Wang, Int J Pharm. 1999年8月20日, 185(2):129-88；Mahler J Pharm Sci. 2009年9月, 98(9):2909-34.)。

【0009】 此外，必須保護半衰期延長型抗體構築體，諸如包含半衰期延長形態之雙特異性T細胞銜接子，諸如Fc分子，以免發生蛋白質聚集及/或其他降解事件。蛋白質聚集由於其可損害治療蛋白質之生物活性而

成問題。此外，蛋白質聚集導致藥物產品不夠美觀，並且由於自最終產品移除聚集物需要進行精細純化步驟而降低產品產率。最近，存在聚集蛋白質(即使為人類化蛋白質或完全人類蛋白質)可顯著增加患者對活性蛋白質單體產生免疫反應，從而導致形成中和抗體及抗藥性或其他不利副作用之風險的憂慮及證據亦有所增加(Mahler J Pharm Sci. 2009年9月;98(9):2909-34。

【0010】 一般而言，文獻中已有若干研究報導，藉由各種機制可將蛋白質聚集減至最少。可藉由修飾蛋白質之一級結構，從而增大內部疏水性且減小外部疏水性來穩定蛋白質，且因而防止聚集物形成及其他化學變化。然而，對蛋白質進行基因工程改造可能導致損害功能性及/或增加免疫原性。另一種方法聚焦於藉由使用各種機制，諸如溫度、壓力、pH值及鹽使聚集物解離(稱為「解聚」)，以便回收功能天然單體。當前，主要在下游處理之細緻步驟中將蛋白質聚集物作為雜質加以移除。然而，在高分子量(HMW)之含量較高的情況下，移除大量HMW不僅造成實質性產率損失，而且使穩固下游過程之設計變得具有挑戰性(Chi等人, Pharm Res, 第20卷, 第9期, 2003年9月, 第1325-1336頁)。

【0011】 保存寬濃度範圍內之雙特異性抗體構築體調配物，同時維持其穩定性且確保其自投與容器中定量回收面臨嚴重挑戰。此項技術中需要可提供增強保存治療蛋白質調配物穩定性的最佳化醫藥組成物。本發明之目標為順應此需要，對於非半衰期延長型雙特異性抗體構築體和半衰期延長型雙特異性抗體構築體二者，諸如包含半衰期延長形態之雙特異性T細胞銜接子，諸如Fc分子。

【發明內容】

【0012】 安全、定量且視情況長期投與基於蛋白質之藥物，諸如包括雙特異性T細胞接合抗體構築體之雙特異性抗體構築體，通常經由靜脈內途徑，具有挑戰性。為此，在本發明之內容中，提供一種醫藥組成物，其包含

i. 雙特異性抗體構築體，經由第一結合結構域結合至靶細胞表面抗原且經由第二結合結構域結合至T細胞表面抗原CD3，其中該鏈抗體構築體係以0.5 μg/ml至20 mg/ml、較佳0.5 μg/ml至10或5 mg/ml之範圍內的濃度存在。

ii. 至少一種防腐劑，選自苯甲醇、氯丁醇、苯酚、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸丙酯及乙汞硫柳酸鈉，濃度可有效抑制微生物生長；

iii. 稀釋劑，在其中該雙特異性抗體構築體為穩定的。

【0013】 在本發明之內容中，設想該雙特異性抗體構築體以選自由以下組成之清單的範圍內的濃度存在：

(a) 在pH 6.5至7.5下0.5至200 μg/ml，或

(b) 在pH 4.0至6.0下0.5至1000 μg/ml，或

(c) 在存在CD3結合結構域穩定劑，較佳檸檬酸鹽的情況下，在pH 4.0至7.5下0.5 μg至2 mg或

(d) 在pH 4.0至7.5下0.5 μg至20 mg，較佳0.5 μg至10或5 mg/ml，

其中該雙特異性抗體包含第三結合結構域，該域包含兩個多肽單體，各多肽單體包含鉸鏈、CH2及CH3結構域，其中該兩個多肽單體經由肽連接子彼此融合，且其中該第三結合結構域以胺基至羧基順序包含：

【0014】 鉸鏈-CH2-CH3-連接子-鉸鏈-CH2-CH3。

【0015】 在本發明之內容中，亦設想該醫藥組成物包含呈雙特異性單鏈抗體構築體之雙特異性抗體構築體。

【0016】 在本發明之內容中，進一步設想該雙特異性抗體構築體係以1.0至20 mg/ml，或1.0至10 mg/ml，或1.0 μg/ml至5 mg/ml，或1.0 μg/ml至4 mg/ml，或1.0 μg/ml至3 mg/ml，或1.0 μg/ml至2 mg/ml，或1.0 μg/ml至1 mg/ml，或1.5至5 mg/ml，或1.5 μg/ml至4 mg/ml，或1.5 μg/ml至3 mg/ml，或1.5 μg/ml至2 mg/ml，或1.5 μg/ml至1 mg/ml，或1.5至200 μg/ml之範圍內的濃度存在。

【0017】 在本發明之內容中，亦設想該至少一種防腐劑係以0.001%至1.0% (w/v)之範圍內的濃度存在。

【0018】 在本發明之內容中，甚至更設想該防腐劑係以0.009%至0.9% (w/v)，較佳0.11%至0.9%，或0.5%至0.75% (w/v)，或0.6%至0.74% (w/v)之範圍內的濃度存在。

【0019】 在本發明之內容中，設想該稀釋劑為緩衝劑，其包含選自由以下組成之群的鹽：磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽及酒石酸鹽，及/或其中該緩衝劑包含組胺酸、甘胺酸、TRIS甘胺酸、Tris或其混合物。

【0020】 在本發明之內容中，進一步設想該稀釋劑為選自由以下組成之群的緩衝劑：磷酸鉀、乙酸/乙酸鈉、檸檬酸/檸檬酸鈉、琥珀酸/琥珀酸鈉、酒石酸/酒石酸鈉，及組胺酸/組胺酸鹽酸鹽，或其混合物。

【0021】 在本發明之內容中，亦設想該稀釋劑為以0.1至150 mM之範圍內，較佳在0.25至50 mM之範圍內濃度存在的緩衝劑。

【0022】 在本發明之內容中，甚至更設想該稀釋劑為包含檸檬酸鹽

濃度在0.25至50 mM之範圍內的緩衝劑。

【0023】 在本發明之內容中，設想該組成物之pH在4.0至8.0之範圍內，較佳在pH 4.0至5.0或pH 6.5至7.5之範圍內，或較佳為pH 7.0。

【0024】 在本發明之內容中，進一步設想該醫藥組成物進一步包含一或多種選自由以下組成之群的賦形劑：蔗糖、海藻糖、甘露糖醇、山梨糖醇、精胺酸、離胺酸、聚山梨糖醇酯20、聚山梨糖醇酯80、泊洛沙姆(poloxamer) 188、普洛尼克(pluronic)及其組合。

【0025】 在本發明之內容中，亦設想該醫藥組成物進一步包含聚山梨糖醇酯，較佳聚山梨糖醇酯80，及/或離胺酸鹽酸鹽。

【0026】 在本發明之內容中，進一步設想若雙特異性抗體構築體之濃度為至少10 μg/ml，較佳15 μg/ml或20 μg/ml，則該醫藥組成物不包含聚山梨糖醇酯、較佳聚山梨糖醇酯80及/或離胺酸鹽酸鹽。

【0027】 在本發明之內容中，甚至更設想該雙特異性抗體構築體之第一結合結構域結合至至少一個選自由以下組成之群的靶細胞表面抗原：CD19、CD33、EGFRvIII、MSLN、CDH19、FLT3、DLL3、CDH3、BCMA及PSMA。

【0028】 在本發明之內容中，設想該第一結合結構域包含選自由以下組成之群的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之VH區以及CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之VL區：

(a) 如SEQ ID NO: 1中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 2中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 3中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 4中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6中所示之CDR-L3；

(b) 如SEQ ID NO: 29中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 30中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 31中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 34中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 35中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 36中所示之CDR-L3；

(c) 如SEQ ID NO: 42中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 43中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 44中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 45中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 46中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 47中所示之CDR-L3；

(d) 如SEQ ID NO: 53中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 54中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 55中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 56中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 57中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 58中所示之CDR-L3；

(e) 如SEQ ID NO: 65中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 66中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 67中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 68中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 69中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 70中所示之CDR-L3；

(f) 如SEQ ID NO: 83中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 84中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 85中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 86中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 87中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 88中所示之CDR-L3；

(g) 如SEQ ID NO: 94中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 95中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 96中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 97中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 98中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 99

中所示之CDR-L3；

(h) 如SEQ ID NO: 105中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 106中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 107中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 109中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 110中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 111中所示之CDR-L3；

(i) 如SEQ ID NO: 115中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 116中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 117中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 118中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 119中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 120中所示之CDR-L3；

(j) 如SEQ ID NO: 126中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 127中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 128中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 129中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 130中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 131中所示之CDR-L3；

(k) 如SEQ ID NO: 137中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 138中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 139中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 140中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 141中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 142中所示之CDR-L3；

(l) 如SEQ ID NO: 152中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 153中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 154中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 155中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 156中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 157中所示之CDR-L3；以及

(m) 如SEQ ID NO: 167中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 168中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 169中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO:

107中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 171中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 172中所示之CDR-L3。

【0029】 在本發明之內容中，進一步設想該雙特異性抗體構築體具有半衰期延長(HLE)部分，較佳為scFc結構域。

【0030】 在本發明之內容中，亦設想該醫藥組成物為液體、凍乾或冷凍液體。

【0031】 在本發明之內容中，甚至更設想該醫藥組成物包含<5%之該雙特異性抗體構築體之多聚物，較佳<1%。

【0032】 在本發明之內容中，設想該等多聚物為二聚物。

【0033】 在本發明之內容中，進一步設想該組成物在室溫下至少4天、較佳至少10天、更佳至少14天之時段包含<5%之該雙特異性抗體構築體之多聚物，較佳<1%。

【0034】 在本發明之內容中，亦設想該醫藥組成物係填充於較佳由EVA、聚烯烴及/或PVC製成之塑膠投與容器中。

【0035】 在本發明之內容中，甚至更設想該雙特異性單鏈抗體構築體係自包含如請求項6至13之緩衝劑及/或賦形劑中之至少一者的該塑膠投與容器中稀釋液回收至少90%，較佳至少95%、96%、97%、98%或甚至至少99%。

【0036】 在本發明之內容中，設想該醫藥組成物包含至少0.25 mM檸檬酸鹽、至少0.0125 mM離胺酸及/或至少0.001%聚山梨糖醇酯80，pH 6.5至7.5。

【0037】 在本發明之內容中，進一步設想該醫藥組成物為儲存在-50℃，較佳在-40℃、-30℃或-20℃之儲存溶液。

【0038】 在本發明之內容中，亦設想以儲存在-50℃，較佳在-40℃、-30℃或-20℃之儲存溶液提供的該醫藥組成物包含該雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含第三結合結構域，該域包含兩個多肽單體，各多肽單體包含鉸鏈、CH2及CH3結構域，其中該兩個多肽單體經由肽連接子彼此融合，且其中該第三結合結構域以胺基至羧基順序包含：

鉸鏈-CH2-CH3-連接子-鉸鏈-CH2-CH3。

【0039】 在本發明之內容中，進一步設想該雙特異性抗體構築體係以呈凍乾物提供，該凍乾物較佳包含凍乾保護劑、緩衝劑及/或界面活性劑，且其中該凍乾物係藉由稀釋劑復水，該稀釋劑包含防腐劑且較佳包含緩衝劑及/或賦形劑。

【0040】 在本發明之內容中，尤其設想該醫藥組成物呈溶液、呈冷凍狀態之溶液或呈凍乾物儲存至使用時，及接著視情況在稀釋或復水之後投與，無需添加選自防腐劑、穩定劑或界面活性劑之其他賦形劑。

【0041】 在本發明之內容中，亦設想該醫藥組成物係用於治療惡性病。

【0042】 在本發明之內容中，甚至更設想一種治療或改善惡性病之方法，其包括向有需要之個體投根據本發明之醫藥組成物或根據本發明之方法製造的醫藥組成物的步驟。

【0043】 在本發明之內容中，設想根據本發明之醫藥組成物係經靜脈內、較佳連續投與1至24小時，較佳1至10或2至5小時。

【0044】 在本發明之內容中，進一步設想根據本發明之醫藥組成物係經靜脈內連續投與2至14天，較佳2至10天，最佳4至7天。

【0045】 在本發明之內容中，亦設想一種套組，其包含呈凍乾物之

該雙特異性抗體構築體，該凍乾物較佳包含凍乾保護劑、緩衝劑及/或界面活性劑；及稀釋劑，該稀釋劑包含防腐劑且較佳包含根據本發明之緩衝劑及/或賦形劑。

【圖式簡單說明】

【0046】 **圖1**：在25℃及pH 4針對防腐劑氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯、苯酚及乙汞硫柳酸鈉藉由SEC-HPLC所測定之CD19×CD3雙特異性抗體構築體之高分子量(HMW)物質百分比的穩定性圖。

【0047】 **圖2**：在25℃及pH 7針對防腐劑苯甲醇藉由SEC-HPLC所測定之CD19×CD3雙特異性抗體構築體之高分子量(HMW)物質百分比視CD19×CD3雙特異性抗體構築體濃度而定的穩定性圖。

【0048】 **圖3**：在25℃針對防腐劑苯甲醇藉由SEC-HPLC所測定之CD19×CD3雙特異性抗體構築體之主峰(A)及高分子量(HMW)物質百分比視防腐劑濃度而定(B)及視投與容器材料而定(C)的穩定性圖。在25℃針對防腐劑苯甲醇藉由SEC-HPLC所測定之CD19×CD3雙特異性抗體構築體之主峰(單體)百分比視防腐劑濃度而定且視投與容器材料而定(D)的穩定性圖。

【0049】 **圖4**：藉由螢光光譜法測定之CD19×CD3雙特異性抗體構築體在1 mg/ml之濃度在pH 4在存在或不存在防腐劑苯甲醇之情況下的變性圖。

【0050】 **圖5**：在包含CD19×CD3雙特異性抗體構築體及0、0.5%、0.6%或0.7%苯甲醇之調配物中大腸桿菌(A)、綠膿桿菌(B)、陰溝腸桿菌(C)、金黃色葡萄球菌(D)、藤黃微球菌(E)及白色念珠菌(F)之微生物生長

圖。

【0051】 **圖6**：檸檬酸鹽(在存在苯甲醇之情況下使用)對以下之穩定作用：FAPα (A)；抗CD3結構域，其中抗CD3結構域中之肽108-112 (YISYW)對應於FAPα中之肽367-370 (B)；CD33×CD3雙特異性抗體構築體，其中CD33×CD3雙特異性抗體構築體中之肽364-368 (YISYW)對應於FAPα中之肽366-370 (C)；及EGFRvIII×CD3雙特異性抗體構築體，其中EGFRvIII×CD3雙特異性抗體構築體中之肽365-369 (YISYW)對應於FAPα中之肽366-370 (D)。圖6E及F展示檸檬酸鹽及苯甲醇個別之作用且圖6G及H展示檸檬酸鹽及苯甲醇組合之作用，各在600 μg/ml濃度之雙特異性抗體構築體或單一結構域下。抗CD3結構域、CD33×CD3雙特異性抗體構築體、FAPα及EGFRvIII×CD3雙特異性抗體構築體之結果相同。

【0052】 **圖7**：分別於0至10% IVSS中稀釋至1 μg/mL之EGFRvIII×CD3非HLE雙特異性抗體構築體於0.9%生理食鹽水中之50 μL注射於C8管柱之後的逆相層析圖。

【0053】 **圖8**：評估賦形劑對回收百分比之影響及必要性。在25℃下24小時內觀測到，若構築體濃度為至少15 μg/ml (8A)，則不需要添加檸檬酸鹽、離胺酸及聚山梨糖醇酯80之組合(組合在本文中縮寫為IVSS)以確保定量CD19×CD3雙特異性抗體構築體回收。促進定量回收之劑為聚山梨糖醇酯80，而此作用不需要非界面活性劑之賦形劑(8B)。在IV袋中，即使在1及0.05 μg/ml之極低濃度下，0.002%聚山梨糖醇酯80亦確保CD19×CD3雙特異性抗體構築體回收(8C)。0.02%聚山梨糖醇酯80對應於IVSS中的典型濃度。

【0054】 **圖9**：如在-20℃儲存4週後所示，防腐劑苯甲醇改良包含濃度1 mg/ml的包含第三結構域(HLE結構域)之CD19×CD3、CD33×CD3、BCMA×CD3及DLL3×CD3雙特異性抗體構築體之醫藥組成物在pH 4的冷凍穩定性。

【0055】 **圖10**：在超過0.1%的濃度下防腐劑苯甲醇對冷凍穩定性之穩定化作用最佳，且確保HMW種類減少，即使在用DLL3×CD3例示之5 mg/ml高濃度之雙特異性抗體構築體在pH 4在-20℃儲存4週後。

【實施方式】

【0056】 構成本發明之基礎的一般原理為令人驚訝地發現根據本發明之包含雙特異性抗體構築體之液體及冷凍狀態之醫藥組成物的穩定性係由向該液體醫藥組成物中添加防腐劑而改良，通常視該雙特異性抗體構築體及防腐劑之濃度而定。已令人驚訝地發現，包含雙特異性抗體構築體，較佳為單鏈抗體構築體，諸如BiTE®抗體構築體，當包含如本文所定義之第三結構域時，亦即為半衰期延長(HLE)雙特異性抗體構築體，或不為HLE雙特異性抗體構築體，若以約0.5 μg/ml至5 mg/ml之某種濃度存在之醫藥組成物不僅在防腐劑存在下穩定，而且甚至可藉由此防腐劑穩定。此尤其令人驚訝，因為此項技術中已知諸如苯甲醇、間甲酚及苯氧基乙醇之防腐劑促進諸如抗體之蛋白質聚集。然而，根據本發明之醫藥組成物之穩定例如視雙特異性抗體濃度類型及視情況選用之pH及其他補充穩定劑之存在而定。其中，如本文所述之第一結合結構域(靶向結構域)不太重要，因為防腐劑及視情況存在之諸如檸檬酸鹽之其他穩定化補充賦形劑的穩定化作用主要與第二結合結構域(CD3結合結構域)之相互作用相關。有利地，防腐劑可用於儲存期間，例如於冷凍狀態下，及在視情況進行pH調

節及/或稀釋後，當投與時，在物理上及微生物學上穩定醫藥組成物。因此，儘管視情況進行pH調節，例如自諸如4.0至6.5之低pH調節至6.5至7.5之中性pH，以及出於靜脈內投與之目的進行稀釋，但可方便地使用相同醫藥組成物。然而，全篇中，雙特異性抗體構築體濃度在0.5 μg/ml至5 mg/ml之範圍內，或在某些情況下，在0.3 μg/ml至10、20或甚至30 mg/ml範圍內。從而，由於微生物污染減少，可能僅需要以較長時間間隔，諸如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或甚至14天更換包含醫藥組成物之容器，諸如靜脈輸液袋，此顯著增加患者舒適性。

【0057】 穩定化且微生物有效之防腐劑包括(但不限於)苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯、苯酚及乙汞硫柳酸鈉。適用於調配醫藥組成物之防腐劑一般包括抗微生物劑(例如抗細菌劑或抗真菌劑)、抗氧化劑、螯合劑、惰性氣體及其類似物；實例為：殺藻胺、苯甲酸、水楊酸、乙汞硫柳酸鈉、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、洛赫西定、山梨酸或過氧化氫)。抗微生物防腐劑為用於藉由減少微生物繁殖來延長藥物之儲架壽命的物質。尤其適用於調配本發明之醫藥組成物的防腐劑包括苯甲醇、氯丁醇、苯酚、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸丙酯、乙汞硫柳酸鈉。此等防腐劑之結構及典型使用濃度描述於Meyer等人, J Pharm Sci. 96(12), 3155之表1中。

【0058】 上述防腐劑可以不同的濃度存在於醫藥組成物中。舉例而言，苯甲醇可以介於0.2%與1.1% (w/v)、較佳0.5至0.9% (v/v)之間範圍內的濃度存在，氯丁醇係以介於0.3%至0.5% (w/v)之間範圍內的濃度存在，苯酚係以介於0.07%與0.5% (w/v)之間範圍內的濃度存在，間甲酚係以介於0.17%與0-32% (w/v)之間範圍內的濃度存在，或乙汞硫柳酸鈉係以介

於0.003%至0.01% (w/v)之間範圍內的濃度存在。對羥基苯甲酸甲酯之較佳濃度係於0.05%與0.5% (w/v)之範圍內，苯氧基乙醇之較佳濃度係於0.1%與3% (w/v)之範圍內，且對羥基苯甲酸丙酯之較佳濃度係於0.05 %與0.5 % (w/v)之範圍內。

【0059】 不希望受理論束縛，諸如苯甲醇之防腐劑在適當濃度下結合至諸如CD19xCD3雙特異性抗體構築體之雙特異性抗體構築體之二聚位點，且由此降低形成二聚物或其他多聚物之可能性。從而，顯著降低聚集風險，例如在CD19xCD3、BCMAxCD3、PSAMxCD3、CD33xCD3或EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體中。此尤其令人驚訝，因為展開之若干區域表明諸如苯甲醇之防腐劑使雙特異性抗體構築體之單體去穩定，導致增加二聚體/聚集體之形成。然而，此等區域中之一些區域與可能涉及二聚體形成之區域重疊。此區域展開可能破壞二聚體形成且轉變回單體且具有總體穩定化作用，只要雙特異性抗體濃度維持在某些限度內。

【0060】 在某些實施例中，在根據本發明之用於經靜脈內投與之醫藥組成物中存在防腐劑之情況下，可採用緩衝劑及/或賦形劑來增加雙特異性抗體構築體之穩定性。此類賦形劑在本文中稱為與CD3結合結構域相互作用之補充穩定劑。在特定實施例中，例如在中性pH及/或雙特異性抗體構築體不具有如本文所述之第三結合結構域且以更高濃度存在於該醫藥組成物中，例如超過50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000 μg/ml，通常至少50 μg/ml或200 μg/ml。此種補充穩定劑可為較佳，以在存在防腐劑之情況下確保雙特異性抗體構築體之穩定性。此可能為例如無本文所述之第三結合結構域之雙特異性抗體構築體，例如CD33xCD3雙特異性抗

體構築體之情形。設想若雙特異性抗體構築體濃度為例如200、150、100或50 μg/ml或更低，則不需要此種補充穩定劑，諸如檸檬酸鹽。然而，在20、15或10 μg/ml之雙特異性抗體構築體濃度下，諸如聚山梨糖醇酯，例如聚山梨糖醇酯80之其他緩衝劑/賦形劑可為較佳，以允許定量回收，亦即例如由於吸附至投與容器而損失低且回收量百分比對應於至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或甚至99.5%。出於實踐(處理)及醫學原因(過敏、副作用)，由於節省過量賦形劑而特別有利。

【0061】 低pH亦比中性pH增強防腐劑對更高濃度雙特異性抗體構築體之穩定化作用，此為何包含更高濃度，諸如至少200、300、400、500、600、700、800、900或1000 μg/ml之醫藥組成物為穩定的，亦即較佳顯示低於5%、4%、3%、2%、1%或甚至0.5%之低HMW濃度百分比的原因。

【0062】 在某些實施例中，防腐劑存在下用以穩定雙特異性抗體構築體所用之緩衝劑及/或賦形劑可包括(但不限於)檸檬酸鹽、離胺酸及聚山梨糖醇酯80。此等化合物中之任一種單獨或以任何組合或者與其功能或結構相當之化合物可用於在根據本發明之防腐劑存在下獲得對雙特異性抗體構築體之穩定作用及/或增加回收率(亦在防腐劑不存在下)，其中後者對於穩定性或微生物穩定性非必要。

【0063】 在某些實施例中，用於在存在防腐劑之情況下穩定雙特異性抗體構築體之緩衝劑及/或賦形劑亦可及/或同時令人驚訝地用於提高雙特異性抗體構築體自用於向患者投與醫藥組成物之(塑膠)容器之回收率。由於根據本發明之藥物典型地以極低濃度給與，因此例如吸附至諸如靜脈

輸液袋之投與容器可能對有效給藥具有顯著影響。因此，添加此種緩衝劑及/或賦形劑可增加藥物自容器之回收率便非常有益。舉例而言，向欲投與患者之醫藥組成物中添加檸檬酸鹽、離胺酸及/或聚山梨糖醇酯80之組合可使回收率與不存在此等化合物時之藥物濃度相比增加多達250%。相對較低之量，例如至少0.25至1 mM檸檬酸鹽、0.0125 M離胺酸及/或0.001%聚山梨糖醇酯80可能足足以達成此目的。此轉換為1% IVSS溶液投與患者可能便足夠。在較高量，諸如2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10% IVSS下可獲得甚至更佳之結果。4% IVSS可能較佳。然而，可能不需要IVSS之所有組分來獲得提高回收率之作用。例如，單獨聚山梨糖醇酯可充分減少對投與容器之藥物吸附。本發明之該態樣有助於改良非常強效之藥物，諸如雙特異性抗體構築體的劑量依賴性。因此，本發明亦改良了患者安全性。

【0064】 然而，超過某一臨限值時，可能不再需要此種緩衝劑及/或賦形劑來提高回收率。此臨限值為例如10 μg/ml、15 μg/ml或20 μg/ml，較佳15 μg/ml。然而，一般就回收而言，醫藥組成物較佳包含至少一種界面活性劑作為賦形劑，諸如聚山梨糖醇酯，尤其聚山梨糖醇酯80。

【0065】 在本發明之另一態樣中，基於HDX發現，若雙特異性抗體構築體存在超過某一臨限值(視根據本發明之第三結合結構域之缺乏或存在及/或醫藥組成物之pH而定)，則諸如苯甲醇之防腐劑可藉由(疏水性)相互作用特異性地使根據本發明之雙特異性抗體構築體之第二結合結構域(抗CD3結構域)去穩定。通常，若本文所述之第三結合結構域存在及/或pH為酸性(諸如pH 4.0至6.5)，則臨限值較高。不希望受理論束縛，此雙特異性抗體構築體去穩定可能與增加之構形動力學相關，而增加之構形動

力學一般可能與降低之分子穩定性相關。然而，在本文中驚訝地發現緩衝劑及/或賦形劑(諸如包含檸檬酸鹽之緩衝劑或賦形劑)可抗衡該去穩定作用。此緩衝劑及/或賦形劑與防腐劑之間的反作用效應可應用於所有具有以SEQ ID No 18至23中所表示之CDR為特徵的抗CD3結構域的雙特異性抗體構築體(就構形而言)。如此類雙特異性抗體構築體在較低濃度(例如低於50 μg/ml)所見，在諸如苯甲醇之防腐劑存在下，當諸如苯甲醇之防腐劑本身由於抑制或減少二聚體而令人驚訝地可具有穩定化特性時，不需要穩定化賦形劑。通常，假設醫藥組成物具有超過6.5之pH及/或雙特異性抗體構築體包含如本文所述之第三結構域，在較高濃度下，例如在高於200 μg/ml濃度之下並非此種情況。若基於雙特異性抗體構築體濃度，防腐劑之去穩定作用超出其穩定化作用，則諸如檸檬酸鹽之賦形劑可用作另外及補充穩定化賦形劑。因此，添加諸如檸檬酸鹽之另外穩定劑允許雙特異性抗體構築體在諸如苯甲醇之防腐劑存在下更多樣化使用(濃度範圍)。

【0066】 在本發明之內容中，可替代地設想醫藥組成物為例如使用抑菌性0.9%氯化鈉USP (含0.9%苯甲醇)輸注7天。特定言之，設想此選項可出於安全性原因而用於體重大於或等於某一臨限值之患者，此臨限值可為20、22或25 kg。

【0067】 在本發明之內容中，在一個特定實施例中，設想根據本發明之雙特異性抗體構築體係呈無菌無防腐劑之白色至灰白色凍乾粉末提供於單劑量小瓶中以供經靜脈內投與。CD19×CD3抗體構築體之各單劑量小瓶含有35 mcg根據本發明之雙特異性抗體構築體、單水合檸檬酸(3.35 mg)、離胺酸鹽酸鹽(23.23 mg)、聚山梨糖醇酯80 (0.64 mg)、二水合海藻糖(95.5 mg)及用於將pH調節至7.0之氫氧化鈉。用3 mL 0.9%氯化鈉

USP (含0.9%苯甲醇)復水之後，所得濃度為12.5 mcg/mL根據本發明之雙特異性抗體構築體。靜脈內溶液穩定劑(IVSS)呈無菌無防腐劑之無色至淡黃色澄清溶液形式提供於單次劑量小瓶中。靜脈內溶液穩定劑之各單次劑量小瓶含有單水合檸檬酸(52.5 mg)、離胺酸鹽酸鹽(2283.8 mg)、聚山梨糖醇酯80 (10 mg)、用於將pH值調節至7.0之氫氧化鈉及注射用水。

【0068】 在本發明內，術語「穩定性」或「穩定」係指醫藥組成物總體之穩定性，且尤其係指活性成分(亦即，雙特異性單鏈抗體構築體)本身，特定言之，在調配、填充、運輸、儲存及投與期間之穩定性。術語「穩定性」或「穩定」在本發明醫藥組成物及雙特異性單鏈抗體構築體之上下文中尤其係指減少或防止形成蛋白質聚集物(HMWS)。特定言之，術語「穩定性」亦關於本文中所描述之醫藥組成物內所包含的雙特異性(單鏈)抗體構築體的膠體穩定性。「膠體穩定性」為膠體粒子(諸如蛋白質)保持分散在液體中較長時段(數天至數年)之能力。當涉及有關防腐作用之穩定性時，係使用術語微生物穩定性。

【0069】 如本文中所使用之術語「(蛋白質)聚集物」一般涵蓋較高分子量之蛋白質物質，諸如「寡聚物」或「多聚物」，而非所要限定物質(例如單體)。該術語在本文中可與術語「高分子量物質」及「HMWS」互換使用。蛋白質聚集物一般可在尺寸(介於小組合體(二聚物)至大組合體(次可見乃至可見粒子)之範圍內且直徑在奈米至微米之範圍內)、形態(大致球形至纖絲)、蛋白質結構(天然相對於非天然/變性)、分子間鍵結類型(共價相對於非共價)、可逆性及溶解度方面不同。可溶性聚集物涵蓋約1至100 nm之尺寸範圍，而蛋白質顆粒涵蓋次可見(~ 0.1-100 .m)及可見(>100.m)範圍。該術語一般涵蓋所有上述類型之蛋白質聚集物。術語

「(蛋白質)聚集物」因而係指兩種或更多種蛋白質單體之所有種類之物理締合或化學連接之非天然種類。

【0070】 術語「蛋白質聚集」或「非天然聚集」因而表示蛋白質分子組裝成由兩種或更多種蛋白質構成之複合物的過程，其中個別蛋白質表示為單體。導致蛋白質聚集之多種途徑可由多種條件誘導，包括溫度、機械應力(諸如振盪及攪拌)、泵抽、冷凍及/或解凍及調配。

【0071】 溫度增加會加速化學反應，諸如蛋白質氧化及脫醯胺化，由此又可促進聚集。較高溫度亦在四級、三級及二級結構層面上直接影響蛋白質之構形，且可導致溫度誘導之解摺疊，從而可促進聚集。本申請案中所提及之溫度通常為長期儲存精緻蛋白質類藥物之深度冷凍溫度(-70℃)、正常冷凍溫度(-20℃)、冷藏溫度(4℃)、室溫(25℃)及生理溫度(37℃)。

【0072】 因此，令人驚訝地發現，防腐劑添加至本發明之醫藥組成物中可抑制本發明之雙特異性抗體構築體冷凍狀態聚集。因此，此類雙特異性抗體構築體不用儲存於-70℃，而是儲存於-50℃、-40℃，或較佳甚至於-30℃或-20℃下未顯示冷凍狀態聚集，亦即在至少1個月、諸如1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、12個月或24個月之儲存時間內，諸如高分子量(HMW)種類之聚集體的存在維持低於1%或甚至低於0.8%、0.6%、0.4%或甚至低於0.3%。有利地，當以較高冷凍儲存溫度替代以-70℃儲存時或將-70℃儲存量能分配至其他更精細之儲存物品時，可節省能量。同時，若儲存根據本發明之醫藥組成物僅需要常規冷凍之儲存溫度而非深度冷凍範圍，則可以減少運輸挑戰。不希望受理論束縛，冷凍狀態聚集體可能由於雙特異性抗體構築體之第一結合結構域與第二結合結

構域之特定區域之間的疏水性相互作用而形成。添加諸如苯甲醇之防腐劑可藉由結合於根據本發明之雙特異性抗體構築體之第二結合結構域中的疏水性片而保持低的冷凍狀態聚集，例如以(冷凍)溶液中雙特異性抗體構築體之總量計低於1% HMW種類。對於包含根據本發明之第三結構域、諸如scFc HLE結構域之雙特異性抗體構築體尤為如此。

【0073】 較佳地，冷凍狀態儲存之醫藥組成物具有pH 4.0至6.5、較佳4.2至4.8範圍內的pH。在向患者投與之前，可增加pH以求較佳的靜脈內相容性。然而，通常，在投與之前，使用該醫藥組合物不需要移除特定組分(諸如賦形劑)。因此，在例如冷凍狀態儲存期間用作物理穩定劑之防腐劑隨後可視情況在稀釋及/或pH調節後用作液體投與之醫藥組成物中的穩定劑，且亦可用作防腐劑以確保根據本發明之醫藥組成物的微生物穩定性。

【0074】 在冷凍/解凍過程中，由於複雜物理及化學變化，諸如產生新冰/溶液界面、吸附至容器表面、蛋白質及溶質低溫濃縮及由於緩衝組分結晶所致之pH值變化而發生蛋白變性及聚集。

【0075】 蛋白質濃度增加亦可增強蛋白質聚集物之形成。在高蛋白質濃度下，發生巨分子擁擠，此術語用於描述巨分子溶質佔據高總體積對該溶液中各巨分子物質之特性的影響。根據此排外體積理論，可能有助於自組裝及因而可能聚集。

【0076】 液體調配物中抗微生物防腐劑(諸如苯甲醇及苯酚)係已知的，以確保在其儲存期限期間無菌，且另外為多劑量調配物及某些藥物遞送系統，例如注射筆、微型泵及局部施用中所需。已報導許多防腐劑誘導蛋白質聚集，但尚未透徹理解潛在機制。已提出防腐劑結合至並填充易於

聚集之解摺疊蛋白質狀態。

【0077】 有利的是，設想本發明之醫藥組成物為穩定的，亦即，即使當經受應力(特定言之，熱應力)、儲存、表面誘導應力(諸如冷凍/解凍循環、起泡)、濃縮(藉由超濾及滲濾)或與諸如抗微生物防腐劑之有機化合物混合時保持不含或實質上不含蛋白質聚集物。較佳地，該醫藥組成物與所附實例中已評估評估之具有低pH值之組成物相比可具有類似或甚至改良之特徵。本發明之醫藥組成物較佳為基於蛋白質之藥物的均質溶液，諸如具有延長之半衰期的分散單體雙特異性單鏈抗體構築體。

【0078】 熟習此項技術者應瞭解，儘管該醫藥組成物有效地使活性成分(亦即，減少或抑制雙特異性單鏈抗體構築體形成蛋白質聚集物)穩定，但可能偶爾形成一些聚集物或構型異構物，然而實質上無損於醫藥組成物之總體可用性。在本文中，「實質上不含」聚集物意謂聚集物之量保持低於10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1% (w/v)，尤其當亦經受環境應力時，例如，如所附實例中所評估。

【0079】 尤其，Mahler等人, *J Pharm Sci.* 2009年9月;98(9):2909-34已回顧用於確定可溶性及不溶性蛋白質聚集物之存在的方法。可藉由如所附實例中所描述之粒徑排阻超高效液相層析(SE-UPLC)來評估可溶性蛋白質聚集物之形成。SEC為用於對蛋白質聚集物進行偵測及定量的最常用分析方法之一。SEC分析允許用於聚集物之定尺寸及其定量。SEQ-UPLC允許對處於約5至1000 kDa之分子量範圍內的巨分子基於其形狀及尺寸進行選擇性快速分離。

【0080】 蛋白質溶液顯示稱為蛋白光或混濁度之光學性質。溶液之光學性質隨所存在之分散及吸收光之粒子而變化。蛋白質為天然膠體，且

水性調配物之混濁度視而蛋白質濃度、未溶解粒子之存在、粒度及每體積單位之粒子數而變化。混濁度可藉由UV-Vis光譜來量測為340至360 nm範圍內之光學密度且用於偵測可溶性及不溶性聚集物。

【0081】 此外，藉由可視手段檢驗樣品仍為評定蛋白質聚集物之重要態樣。較佳根據德國醫藥法典(Deutscher Arzneimittel Codex；DAC)測試5對不存在或存在可見聚集物進行可視評估。

【0082】 如本文中其他部分所闡述，設想本發明之醫藥組成物最可能在低pH值及其中視情況包含之其他穩定劑的作用下有利於增加雙特異性單鏈抗體構築體之膠體穩定性，且因而展現減少或甚至不存在之液相-液相分離(LLPS)。LLPS為熱力學驅動事件，其中均質蛋白質溶液在降低溫度時分離成貧蛋白質相(通常為上層)及富蛋白質相(通常為下層)。LLPS通常可簡單地藉由混合該兩相且升高溶液之溫度而完全逆轉。已將LLPS之出現歸因於短期吸引性蛋白質-蛋白質相互作用，使其成為蛋白質-蛋白質吸引強度之量度。已發現與不包含β-環糊精之醫藥組成物相比，根據本發明之包含β-環糊精之醫藥組成物在LLPS貧蛋白質相中包含較高濃度之雙特異性單鏈抗體構築體。因此，設想本發明之醫藥組成物在與對照物相比時展現減少之LLPS或完全不存在LLPS，且因而有助於增加本發明之雙特異性單鏈抗體構築體之膠體穩定性。可誘導LLPS，且可如所附實例中所描述來檢查不同相之蛋白質含量。

【0083】 特定言之由於熱及/或化學變性所致之環境應力亦可導致構形變化，此又可能有利於聚集。令人驚訝的是，本發明之發明者發現雙特異性單鏈抗體構築體在構形變化方面亦得以穩定，如藉由量測芳族胺基酸之固有螢光發射強度所評估。本發明之醫藥組成物因此較佳亦減少或抑制

構形異構物(亦即，非天然異常摺疊之蛋白質物質)之形成。

【0084】 如先前所說明，本發明之穩定醫藥組成物包含經由第一結合結構域結合至靶細胞表面抗原且經由第二結合結構域結合至T細胞表面抗原CD3之雙特異性單鏈抗體構築體。

【0085】 術語「抗體構築體」係指結構及/或功能為/基於抗體，例如全長或完整免疫球蛋白分子之結構及/或功能，及/或取自抗體或其片段之可變重鏈(VH)及/或可變輕鏈(VL)結構域的分子。因此抗體構築體能夠結合其特異性標靶或抗原。此外，根據本發明之抗體構築體之結合結構域包含抗體中允許標靶結合之最低結構要求。此最低要求可例如定義為至少存在三個輕鏈CDR (亦即，VL區之CDR1、CDR2及CDR3)及/或三個重鏈CDR (亦即，VH區之CDR1、CDR2及CDR3)，較佳存在所有六個CDR。用以定義抗體之最低結構要求的替代方法為分別定義特定標靶之結構內的抗體抗原決定基、標靶蛋白質中構成抗原決定基區(抗原決定基簇)之蛋白質結構域，或藉由參考與所定義之抗體之抗原決定基競爭的特定抗體。根據本發明之構築體所基於之抗體包括例如單株抗體、重組抗體、嵌合抗體、去免疫化抗體、人類化抗體及人類抗體。

【0086】 根據本發明之抗體構築體之結合結構域可例如包含以上提及之諸組CDR。彼等CDR較佳包含在抗體輕鏈可變區(VL)及抗體重鏈可變區(VH)之構架中；然而，未必包含於兩者中。舉例而言，Fd片段具有兩個VH區，且通常在一定程度上保留完整抗原結合結構域之抗原結合功能。關於抗體片段、抗體變異體或結合結構域之形式的其他實例包括(1)具有VL、VH、CL及CH1結構域之單價片段Fab片段；(2)鉸鏈區中具有由二硫橋連接之兩個Fab片段的二價片段$F(ab')_2$片段；(3) 具有兩個VH及

CH1結構域之Fd片段；(4)具有抗體之單一臂之VL及VH結構域的Fv片段；(5)具有VH結構域之dAb片段(Ward等人, (1989) Nature 341 :544-546)；(6)經分離之互補性決定區(CDR)；及(7)單鏈Fv (scFv)，後者較佳(例如，來源於scFV庫)。根據本發明之抗體構築體之實施例的實例例如描述於WO 00/006605、WO 2005/040220、WO 2008/119567、WO 2010/037838、WO 2013/026837、WO 2013/026833、US 2014/0308285、US 2014/0302037、WO 2014/144722、WO 2014/151910及WO 2015/048272中。

【0087】全長抗體之片段，諸如VH、VHH、VL、(s)dAb、Fv、Fd、Fab、Fab'、F(ab')2或「r IgG」(「半抗體」)亦在「結合結構域」或「結合……之結構域」之定義內。根據本發明之抗體構築體亦可包含經修飾之抗體片段，亦稱為抗體變異體，諸如scFv、二scFv或聯(s)-scFv、scFv-Fc、scFv-拉鏈、scFab、Fab_2、Fab_3、雙功能抗體、單鏈雙功能抗體、串聯雙功能抗體(Tandab)、串聯di-scFv、串聯三scFv；「多功能抗體」，諸如三功能抗體或四功能抗體；及與其他V區或結構域無關地特異性結合抗原或抗原決定基之單結構域抗體，諸如奈米抗體或僅包含一個可變域之單可變域抗體，該可變域可為VHH、VH或VL。

【0088】如本文中所使用，術語「單鏈Fv」、「單鏈抗體」或「scFv」係指包含來自於重鏈及輕鏈兩者之可變區但缺乏恆定區的單多肽鏈抗體片段。一般而言，單鏈抗體進一步包含介於VH與VL結構域之間的多肽連接子，從而使其能夠形成將允許抗原結合之所要結構。以下文獻詳細論述了單鏈抗體：Pluckthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷, Rosenburg及Moore編, Springer-Verlag, New York,

第269-315頁(1994)。產生單鏈抗體之各種方法為已知的，包括以下文獻中所描述之彼等方法：美國專利第4,694,778號及第5,260,203號；國際專利申請公開案第WO 88/01649號；Bird (1988) Science 242:423-442；Huston等人, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；Ward等人, (1989) Nature 334:54454；Skerra等人, (1988) Science 242:1038-1041。在特定實施例中，單鏈抗體亦可為雙特異性的、多特異性的、人類及/或人類化及/或合成的。

【0089】 此外，術語「抗體構築體」之定義包括單價、二價及多價構築體及因而特異性結合僅兩個抗原結構之雙特異性構築體，以及多特異性構築體，其經由不同的結合結構域特異性結合超過兩個抗原結構，例如三個、四個或更多個。此外，術語「抗體構築體」之定義包括由僅一個多肽鏈組成之分子以及由超過一個多肽鏈組成之分子，該等鏈可為相同的(同源二聚體、同源三聚體或同源寡聚體)或不同的(異源二聚體、異源三聚體或異源寡聚體)。以上所鑑定之抗體及其變異體或衍生物之實例尤其描述於以下文獻中：Harlow及Lane, Antibodies a laboratory manual, CSHL Press (1988)；及Using Antibodies: a laboratory manual, CSHL Press (1999)；Kontermann及Dübel, Antibody Engineering, Springer, 第2版, 2010； 及Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009。

【0090】 如本文中所使用之術語「雙特異性」係指「至少雙特異性」之抗體構築體，亦即，其至少包含第一結合結構域及第二結合結構域，其中該第一結合結構域結合一個抗原或標靶(在本文中：靶細胞表面抗原)，且該第二結合結構域結合另一抗原或標靶(此處：CD3)。因此，根

據本發明之抗體構築體包含針對至少兩個不同的抗原或標靶的特異性。舉例而言，第一結構域較佳不結合如本文中所描述之一或多種物質之CD3ε之細胞外抗原決定基。術語「靶細胞表面抗原」係指由細胞表現且存在於細胞表面從而對如本文中所描述之抗體構築體而言可及之抗原結構。其可為蛋白質，較佳為蛋白質之細胞外部分或碳水化合物結構，較佳為蛋白質之碳水化合物結構，諸如糖蛋白。其較佳為腫瘤抗原。術語本發明之「雙特異性抗體構築體」亦涵蓋多特異性抗體構築體，諸如三特異性抗體構築體，後者包括三個結合結構域，或具有超過三個(例如四個、五個...)特異性之構築體。

【0091】鑒於根據本發明之抗體構築體為(至少)雙特異性的，其並非天然存在的且其顯著不同於天然存在之產物。「雙特異性」抗體構築體或免疫球蛋白因此為具有至少兩個不同的結合位點的人工雜交抗體或免疫球蛋白，該等結合位點具有不同的特異性。雙特異性抗體構築體可藉由多種方法產生，包括融合雜交瘤或連接Fab'片段。參見例如Songsivilai及Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990)。

【0092】本發明之抗體構築體之至少兩個結合結構域及可變域(VH/VL)可能包含或可能不包含肽連接子(間隔肽)。根據本發明，術語「肽連接子」包含本發明抗體構築體之一個(可變及/或結合)結構域之胺基酸序列與另一(可變及/或結合)結構域之胺基酸序列藉以與彼此連接之胺基酸序列。肽連接子亦可用於融合本發明抗體構築體之第三結構域與其他結構域。此種肽連接子之基本技術特徵為其不包含任何聚合活性。適合之肽連接子為美國專利4,751,180及4,935,233或WO 88/09344中所描述之彼等肽連接子。肽連接子亦可用於連接其他結構域或模組或區域(諸如半衰期

延長結構域)與本發明之抗體構築體。

【0093】本發明之抗體構築體較佳為「活體外產生之抗體構築體」。此術語係指根據以上定義之抗體構築體，其中在非免疫細胞選擇，例如活體外噬菌體呈現、蛋白質晶片或任何其他方法中產生可變區整體或一部分(例如至少一個CDR)，其中可測試候選序列結合抗原之能力。此術語因而較佳不包括僅藉由在動物之免疫細胞中進行基因組重排產生之序列。「重組抗體」為藉由使用重組DNA技術或基因工程改造所製造之抗體。

【0094】如本文中所使用之術語「單株抗體」(mAb)或單株抗體構築體係指獲自實質上均質之抗體群體的抗體，亦即，構成群體之個別抗體除了可能以微量存在之可能天然存在之突變及/或轉譯後修飾(例如異構化、醯胺化)以外為相同的。與通常包括針對不同決定子(或抗原決定基)之不同抗體的習知(多株)抗體製劑相反，單株抗體對抗原上之單一抗原位點或決定子具有高度特異性。除其特異性以外，單株抗體之有利之處在於其係藉由雜交瘤培養來合成，因此未受其他免疫球蛋白污染。修飾語「單株」指示抗體之特徵為獲自實質上均質之抗體群體，而不應被視為需要藉由任何特定方法來產生抗體。

【0095】為了製備單株抗體，獲得由連續細胞株培養產生之抗體的任何技術均可使用。舉例而言，欲使用之單株抗體可藉由Koehler等人, Nature, 256: 495 (1975)首先描述之雜交瘤方法來製造，或可藉由重組DNA方法(參見例如美國專利第4,816,567號)來製造。用於產生人類單株抗體之其他技術的實例包括三源雜交瘤(trioma)技術、人類B細胞雜交瘤技術(Kozbor, Immunology Today 4 (1983), 72)及EBV雜交瘤技術(Cole等

人, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96)。

【0096】 隨後可使用標準方法，諸如酶聯免疫吸附分析(ELISA)及表面電漿子共振(BIACORE™)分析以鑑定產生特異性結合指定抗原之抗體的一或多種雜交瘤來篩檢雜交瘤。任何形式之相關抗原均可用作免疫原，例如重組抗原、天然存在之形式、其任何變異體或片段，以及其抗原性肽。如BIAcore系統中所使用之表面電漿子共振可用於增加結合靶細胞表面抗原之抗原決定基的噬菌體抗體的效率(Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105；Malmborg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13)。

【0097】 另一種製造單株抗體之例示性方法包括篩檢蛋白質表現庫，例如噬菌體呈現庫或核糖體呈現庫。噬菌體呈現描述於例如以下文獻中：Ladner等人, 美國專利第5,223,409號；Smith (1985) Science 228:1315-1317；Clackson等人, Nature, 352: 624-628 (1991)；及Marks等人, J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991)。

【0098】 除了使用呈現庫以外，可使用相關抗原使非人類動物，例如嚙齒動物(諸如小鼠、倉鼠、兔或大鼠)免疫。在一個實施例中，非人類動物包括人類免疫球蛋白基因之至少一部分。舉例而言，有可能用人類免疫球蛋白(Ig)基因座之大片段對缺乏小鼠抗體產生之小鼠品系進行工程改造。可使用雜交瘤技術產生來源於具有所要特異性之基因的抗原特異性單株抗體並且加以選擇。參見例如XENOMOUSE™；Green等人, (1994) Nature Genetics 7:13-21；US 2003-0070185；WO 96/34096；及WO 96/33735。

【0099】 亦可自非人類動物獲得單株抗體，隨後使用此項技術中已知的重組DNA技術加以修飾，例如人類化、去免疫化、致使嵌合等。經修飾之抗體構築體之實例包括非人類抗體之人類化變異體、「親和力成熟」抗體(參見例如Hawkins等人, J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992)；及Lowman等人, Biochemistry 30, 10832- 10837 (1991))及具有改變之效應功能的抗體突變體(參見例如美國專利5,648,260；Kontermann及Dübel (2010), *同上*；及Little (2009), *同上*)。

【0100】 在免疫學上，親和力成熟為B細胞在免疫反應之過程中產生對抗原具有增加之親和力的抗體的過程。利用重複曝露於同一抗原，宿主將產生具有依次更大親和力之抗體。如同天然原型，活體外親和力成熟係基於突變及選擇原理。活體外親和力成熟已成功用於最佳化抗體、抗體構築體及抗體片段。使用輻射、化學誘變劑或易出錯PCR在CDR內引入隨機突變。另外，可藉由鏈改組來增加基因多樣性。使用呈現方法(如噬菌體呈現)進行兩輪或三輪突變及選擇通常產生親和力處於低奈莫耳範圍內之抗體片段。

【0101】 抗體構築體之較佳胺基酸取代變異類型包括取代親本抗體(例如人類化或人類抗體)之一或多個高變區殘基。一般而言，選擇用於進一步開發之所得變異體相對於產生其之親本抗體將具有改良之生物學性質。產生此種取代變異體之便利途徑涉及使用噬菌體呈現之親和力成熟。簡而言之，使若干個高變區位點(例如6至7個位點)突變以便在各位點處產生所有可能之胺基酸取代。如此產生之抗體變異體由絲狀噬菌體粒子以單價方式呈現為與包裝在各粒子內之M13之基因III產物的融合物。隨後如本文中所揭示來篩檢噬菌體呈現變異體之生物學活性(例如結合親和力)。為

了鑑定用於修飾之候選高變區位點，可進行丙胺酸掃描突變誘發以鑑定顯著有助於抗原結合之高變區殘基。替代地，或另外，分析抗原-抗體複合物之晶體結構以鑑定結合結構域與例如人類靶細胞表面抗原之間的接觸點可能為有益的。根據本文中詳述之技術，此種接觸殘基及相鄰殘基為取代候選物。一旦產生此種變異體，便如本文中所描述對一組變異體進行篩檢，且可選擇在一或多種相關分析中具有優越性質之抗體以供用於進一步開發。

【0102】 特定言之，本發明之單株抗體及抗體構築體包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類之抗體中的相應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分為/與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類之抗體以及此種抗體之片段中的相應序列一致或同源，只要其展現所要生物活性即可(美國專利第4,816,567號；Morrison等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984))。本文中之相關嵌合抗體包括包含來源於非人類靈長類動物(例如，舊大陸猴、猿等)之可變域抗原結合序列及人類恆定區序列的「靈長類化」抗體。已描述製造嵌合抗體之多種方法。參見例如Morrison等人, Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 81:6851, 1985；Takeda等人, Nature 314:452, 1985；Cabilly等人, 美國專利第4,816,567號；Boss等人, 美國專利第4,816,397號；Tanaguchi等人, EP 0171496；EP 0173494；及GB 2177096。

【0103】 亦可藉由以例如WO 98/52976或WO 00/34317中所揭示之方法特異性缺失人類T細胞抗原決定基(稱為「去免疫化」之方法)來對抗體、抗體構築體、抗體片段或抗體變異體進行修飾。簡而言之，可分析抗

體重鏈及輕鏈可變域中結合第II類MHC之肽；此等肽表示潛在T細胞抗原決定基(如WO 98/52976及WO 00/34317中所定義)。為了偵測潛在T細胞抗原決定基，可應用稱為「肽穿線」之電腦模型化方法，另外，可如WO 98/52976及WO 00/34317中所描述在人類第II類MHC結合肽之資料庫中檢索VH及VL序列中所存在之基序。此等基序結合18種主要第II類MHC DR異型中之任一種，且因而構成潛在T細胞抗原決定基。可藉由取代可變域中較少數目之胺基酸殘基或較佳藉由單一胺基酸取代來消除所偵測之潛在T細胞抗原決定基。通常進行保守取代。通常但並非排他性地，可使用對人類生殖系抗體序列中之某一位置常見之胺基酸。人類生殖系序列揭示於例如以下文獻中：Tomlinson等人, (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798；Cook, G.P.等人, (1995) Immunol. Today 第16卷(5): 237-242；及Tomlinson等人, (1995) EMBO J. 14: 14:4628-4638。V BASE目錄提供了人類免疫球蛋白可變區序列之詳盡目錄(由英國劍橋之蛋白質工程改造中心(Centre for Protein Engineering，MRC)的Tomlinson, LA.等人編輯)。此等序列可用作人類序列來源，例如，用於構架區及CDR。亦可使用一致人類構架區，例如，如美國專利第6,300,064號中所描述。

【0104】「人類化」抗體、抗體構築體、其變異體或片段(諸如Fv、Fab、Fab'、F (ab')2或抗體之其他抗原結合子序列)為主要人類序列之抗體或免疫球蛋白，其含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列。在很大程度上，人類化抗體為人類免疫球蛋白(受體抗體)，其中來自於受體高變區(亦即CDR)之殘基由來自於具有所要特異性、親和力及容量之諸如小鼠、大鼠、倉鼠或兔之非人類(例如嚙齒動物)物種(供體抗體)之高變區的殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv構架區(FR)殘基由相應

非人類殘基置換。此外，如本文中所使用之「人類化抗體」亦可包含既未在受體抗體中又未在供體抗體中發現之殘基。進行此等修飾以進一步改善及最佳化抗體效能。人類化抗體亦可包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，通常為人類免疫球蛋白恆定區之至少一部分。關於其他細節，參見Jones等人, Nature, 321: 522-525 (1986)；Reichmann等人, Nature, 332: 323-329 (1988)；及Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596 (1992)。

【0105】 可藉由用來自於人類Fv可變域之等價序列置換不直接參與抗原結合之Fv可變域序列來產生人類化抗體或其片段。以下文獻提供了用於產生人類化抗體或其片段之例示性方法：Morrison (1985) Science 229:1202-1207；Oi等人, (1986) BioTechniques 4:214；以及US 5,585,089、US 5,693,761、US 5,693,762、US 5,859,205及US 6,407,213。彼等方法包括分離、操縱及表現編碼來自於重鏈或輕鏈中之至少一者的免疫球蛋白Fv可變域之整體或一部分的核酸序列。此種核酸可獲自如以上所描述之產生針對預定標靶之抗體的雜交瘤以及來自其他來源。隨後可將編碼人類化抗體分子之重組DNA選殖至適當表現載體中。

【0106】 亦可使用轉殖基因動物，諸如表現人類重鏈及輕鏈基因但不能夠表現內源小鼠免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因之小鼠來產生人類化抗體。Winter描述了可用於製備本文中所描述之人類化抗體的例示性CDR移植方法(美國專利第5,225,539號)。可用非人類CDR之至少一部分置換特定人類抗體之所有CDR，或可用非人類CDR置換僅一些CDR。僅必需置換人類化抗體與預定抗原結合所需數目之CDR。

【0107】 可藉由引入保守取代、一致序列取代、生殖系取代及/或回復突變來將人類化抗體最佳化。可藉由此項技術中已知的若干技術中之任

一種來製造此種經改變之免疫球蛋白分子(例如Teng等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80: 7308-7312, 1983；Kozbor等人, Immunology Today, 4: 7279, 1983；Olsson等人, Meth. Enzymol., 92: 3-16, 1982；及EP 239 400)。

【0108】 術語「人類抗體」、「人類抗體構築體」及「人類結合結構域」包括具有實質上對應於此項技術中已知的人類生殖系免疫球蛋白序列，包括例如Kabat等人(1991) *(同上)*所描述之彼等人類生殖系免疫球蛋白序列的諸如可變區或可變域及恆定區或恆定域之抗體區域的抗體、抗體構築體及結合結構域。本發明之人類抗體、抗體構築體或結合結構域可包括並非由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如，藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變)，例如在CDR中且特定言之，在CDR3中。人類抗體、抗體構築體或結合結構域可能有至少一個、兩個、三個、四個、五個或更多個位置經並非由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基置換。然而，如本文中所使用之人類抗體、抗體構築體及結合結構域之定義亦涵蓋「完全人類抗體」，其僅包括抗體，如可藉由使用諸如Xenomouse之技術或系統獲得之彼等抗體的未經人工及/或基因改變之人類序列。「完全人類抗體」較佳不包括並非由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基。

【0109】 在一些實施例中，本發明之抗體構築體為「經分離」或「實質上純」之抗體構築體。「經分離」或「實質上純」當用於描述本文中所揭示之抗體構築體時意謂已自其產生環境之組分鑑定、分離及/或回收之抗體構築體。抗體構築體較佳不或實質上不與其產生環境之所有其他組分締合。其產生環境之污染組分，諸如由重組轉染細胞引起之污染組分

為通常將干擾多肽之診斷或治療用途的物質，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。抗體構築體可例如構成指定樣品中之總蛋白質的至少約5重量%或至少約50重量%。應理解，經分離之蛋白質可構成總蛋白質含量之5重量%至99.9重量%，視情況而定。可藉由使用可誘導啟動子或高表現啟動子以顯著較高之濃度製造多肽，從而以增加之濃度水準製造多肽。該定義包括在此項技術中已知的多種生物體及/或宿主細胞中產生抗體構築體。在較佳實施例中，會將抗體構築體純化至(1)足以藉由使用旋杯式定序儀獲得N末端或內部胺基酸序列之至少15個殘基的程度；或(2)均質，藉由使用考馬斯藍或較佳銀染色在非還原或還原條件下進行SDS-PAGE。然而，一般將藉由至少一個純化步驟來製備經分離之抗體構築體。

【0110】 結合本發明，術語「結合結構域」表徵與靶分子(抗原)上之指定靶抗原決定基或指定靶位點，分別例如CD33及CD3 (特異性)結合/相互作用/識別之結構域。第一結合結構域(識別例如CD33)之結構及功能且第二結合結構域(識別CD3)之結構及/或功能較佳亦為/基於抗體，例如全長或完整免疫球蛋白分子之結構及/或功能，及/或為/取自抗體或其片段之可變重鏈(VH)及/或可變輕鏈(VL)結構域。第一結合結構域較佳以存在三個輕鏈CDR (亦即，VL區之CDR1、CDR2及CDR3)及/或三個重鏈CDR (亦即，VH區之CDR1、CDR2及CDR3)為特徵。第二結合結構域較佳亦包含抗體中允許標靶結合之最低結構要求。第二結合結構域更佳至少包含三個輕鏈CDR (亦即，VL區之CDR1、CDR2及CDR3)及/或三個重鏈CDR (亦即，VH區之CDR1、CDR2及CDR3)。設想藉由噬菌體呈現或庫篩檢方法而非藉由將來自於預先存在之(單株)抗體的CDR序列移植至支架中來

產生或獲得第一及/或第二結合結構域。

【0111】 根據本發明，結合結構域呈一或多種多肽之形式。此種多肽可包括蛋白質部分及非蛋白質部分(例如化學連接子或化學交聯劑，諸如戊二醛)。蛋白質(包括其片段，較佳為生物學活性片段，及肽，通常具有少於30個胺基酸)包含兩個或更多個經由共價肽鍵彼此偶聯(從而產生胺基酸鏈)之胺基酸。

【0112】 如本文中所使用之術語「多肽」描述一組通常由超過30個胺基酸組成之分子。多肽可進一步形成多聚體，諸如二聚體、三聚體及較高寡聚體，亦即，由超過一個多肽分子組成。形成此種二聚體、三聚體等之多肽分子可能相同或不相同。此種多聚物之相應高階結構因此稱為同源或異源二聚體、同源或異源三聚體等。異源三聚體之實例為抗體分子，在其天然存在之形式下，其由兩個相同輕多肽鏈及兩個相同重多肽鏈組成。術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」亦係指天然經修飾之肽/多肽/蛋白質，其中該修飾受例如轉譯後修飾，如糖基化、乙醯化、磷酸化及其類似修飾影響。「肽」、「多肽」或「蛋白質」在本文中提及時亦可經化學修飾，諸如聚乙二醇化。此種修飾在此項技術中為熟知的且描述於下文中。

【0113】 結合靶細胞表面抗原之結合結構域及/或結合CD3ε之結合結構域較佳為人類結合結構域。包含至少一個人類結合結構域之抗體及抗體構築體避免與具有非人類諸如嚙齒動物(例如鼠類、大鼠、倉鼠或兔)可變及/或恆定區之抗體或抗體構築體相關的一些問題。存在此種嚙齒動物來源之蛋白質可導致抗體或抗體構築體快速清除，或可導致患者對抗體或抗體構築體產生免疫反應。為了避免使用嚙齒動物來源之抗體或抗體構築體，可藉由將人類抗體功能引入至嚙齒動物中使得該嚙齒動物產生完全人

類抗體來產生人類或完全人類抗體/抗體構築體。

【0114】 在YAC中選殖及重建兆鹼基尺寸之人類基因座並且將其引入小鼠生殖系中之能力提供了闡明非常大或粗略定位之基因座之功能組分以及產生人類疾病之適用模型的有效方法。此外，使用此種技術將小鼠基因座取代為其人類等效物可提供關於發育期間對人類基因產物之表現及調控、其與其他系統之通訊及其在疾病誘導及進展中之涉入的見解。

【0115】 此種策略之重要實際應用為小鼠體液免疫系統之「人類化」。將人類免疫球蛋白(Ig)基因座引入已使內源Ig基因不活化之小鼠中提供了研究抗體程式性表現及組裝之基礎機制以及其在B細胞發育中之作用的機會。此外，此種策略可提供產生完全人類單株抗體(mAb)之理想來源，此對於滿足抗體療法有望用於人類疾病而言為一個重要里程碑。預期完全人類抗體或抗體構築體可將小鼠或小鼠衍生化mAb固有之免疫原性及過敏性反應減至最小且因而增加所投與之抗體/抗體構築體的效力及安全性。預期使用完全人類抗體或抗體構築體可在需要重複化合物投與之慢性及復發性人類疾病，諸如炎症、自體免疫性及癌症的治療中提供實質性優勢。

【0116】 針對此目標之一種方法為對缺乏具有人類Ig基因座大片段之小鼠抗體產生的小鼠品系進行工程改造，預期此種小鼠將產生人類抗體之大譜系而不存在小鼠抗體。大人類Ig片段將保留大可變基因多樣性以及對抗體產生及表現之適當調控。藉由利用抗體多樣化及選擇以及對人類蛋白質缺乏免疫耐受性之小鼠機制，此等小鼠品系中再現之人類抗體譜系將產生針對任何相關抗原，包括人類抗原之高親和力抗體。使用雜交瘤技術可容易地產生並選擇具有所要特異性之抗原特異性人類mAb。結合第一

XenoMouse小鼠品系之產生來說明此一般策略(參見Green等人, Nature Genetics 7:13-21 (1994))。利用酵母人工染色體(YAC)對含有人類重鏈基因座及κ輕鏈基因座之245 kb及190 kb大小之生殖系構形片段的XenoMouse品系進行工程改造，該等基因座分別含有核心可變及恆定區序列。已證明含有YAC之人類Ig與用於重排及表現抗體之小鼠系統相容且能夠取代不活化之小鼠Ig基因。此由其能夠誘導B細胞發育、產生完全人類抗體之類成年人類譜系及產生抗原特異性人類mAb來證明。此等結果亦表明引入含有眾多V基因、其他調控元件及人類Ig恆定區之人類Ig基因座之較大部分可能實質上概括對感染及免疫之人類體液反應所特有的完整譜系。Green等人之工作最近延伸至藉由分別引入人類重鏈基因座及κ輕鏈基因座之兆鹼基大小之生殖系構形YAC片段而引入超過約80%之人類抗體譜系。參見Mendez等人, Nature Genetics 15:146-156 (1997)及美國專利申請案序號08/759,620。

【0117】 XenoMouse小鼠之產生進一步論述並描繪於以下文獻中：美國專利申請案序號07/466,008、序號07/610,515、序號07/919,297、序號07/922,649、序號08/031,801、序號08/112,848、序號08/234,145、序號08/376,279、序號08/430,938、序號08/464,584、序號08/464,582、序號08/463,191、序號08/462,837、序號08/486,853、序號08/486,857、序號08/486,859、序號08/462,513、序號08/724,752及序號08/759,620；及美國專利第6,162,963號、第6,150,584號、第6,114,598號、第6,075,181號及第5,939,598號；以及日本專利第3 068 180 B2號、第3 068 506 B2號及第3 068 507 B2號。亦參見Mendez等人, Nature Genetics 15:146-156 (1997)；以及Green及Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998)；EP 0

463 151 B1、WO 94/02602、WO 96/34096、WO 98/24893、WO 00/76310及WO 03/47336。

【0118】在替代方法中，其他人(包括GenPharm International, Inc.)已利用「微型基因座」方法。在微型基因座方法中，藉由包括來自於Ig基因座之小片(個別基因)來模擬外源Ig基因座。因而，將一或多個VH基因、一或多個DH基因、一或多個JH基因、μ恆定區及第二恆定區(較佳為γ恆定區)形成為構築體以便插入動物中。此方法描述於以下文獻中：美國專利第5,545,807號，其係頒予Surani等人；及美國專利第5,545,806號、第5,625,825號、第5,625,126號、第5,633,425號、第5,661,016號、第5,770,429號、第5,789,650號、第5,814,318號、第5,877,397號、第5,874,299號及第6,255,458號，該等專利中之每一者係頒予Lonberg及Kay；美國專利第5,591,669號及第6,023,010號，該兩專利係頒予Krimpenfort及Berns；美國專利第5,612,205號、第5,721,367號及第5,789,215號，該等專利係頒予Berns等人；以及美國專利第5,643,763號，該專利係頒予Choi及Dunn；以及GenPharm International美國專利申請案序號07/574,748、序號07/575,962、序號07/810,279、序號07/853,408、序號07/904,068、序號07/990,860、序號08/053,131、序號08/096,762、序號08/155,301、序號08/161,739、序號08/165,699、序號08/209,741。亦參見EP 0 546 073 B1、WO 92/03918、WO 92/22645、WO 92/22647、WO 92/22670、WO 93/12227、WO 94/00569、WO 94/25585、WO 96/14436、WO 97/13852及WO 98/24884，以及美國專利第5,981,175號。進一步參見Taylor等人, (1992)；Chen等人, (1993)；Tuaillon等人, (1993)；Choi等人, (1993)；Lonberg等人, (1994)；Taylor

等人, (1994)；及Tuaillon等人, (1995)；Fishwild等人, (1996)。

【0119】 Kirin亦已顯示由已藉由微細胞融合而引入染色體大片或整個染色體之小鼠產生人類抗體。參見歐洲專利申請案第773 288號及第843 961號。Xenerex Biosciences正在開發一種可能產生人類抗體之技術。在此技術中，用人類淋巴細胞，例如B及/或T細胞來重建SCID小鼠。隨後用抗原使小鼠免疫且可對該抗原產生免疫反應。參見美國專利第5,476,996號、第5,698,767號及第5,958,765號。

【0120】 人類抗小鼠抗體(HAMA)反應已引導行業製備嵌合抗體或以其他方式人類化之抗體。然而，預期將觀察到某些人類抗嵌合抗體(HACA)反應，尤其在長期或多劑量利用抗體時。因而，將需要提供包含針對靶細胞表面抗原之人類結合結構域及針對CD3ε之人類結合結構域以便消除HAMA或HACA反應之影響及/或效應的抗體構築體。

【0121】 根據本發明，術語「(特異性)結合」、「(特異性)識別」、「(特異性)針對」及「與……(特異性)反應」意謂結合結構域與靶分子(抗原) (在本文中分別為靶細胞表面抗原及CD3ε)上之指定抗原決定基或指定靶位點相互作用或特異性相互作用。

【0122】 術語「抗原決定基」係指抗原上與諸如抗體或免疫球蛋白之結合結構域或者抗體或免疫球蛋白之衍生物、片段或變異體特異性結合的位點。「抗原決定基」為抗原的，且因而術語抗原決定基在本文中有時亦稱為「抗原結構」或「抗原決定子」。因而，結合結構域為「抗原相互作用位點」。該結合/相互作用亦可理解為定義「特異性識別」。

【0123】 「抗原決定基」可由連續胺基酸或因蛋白質之三級摺疊而毗鄰的非連續胺基酸形成。「線性抗原決定基」為胺基酸一級序列包含所

識別之抗原決定基的抗原決定基。線性抗原決定基通常在單一序列中包括至少3個或至少4個且更通常至少5個或至少6個或至少7個，例如約8至約10個胺基酸。

【0124】 與線性抗原決定基相反，「構形抗原決定基」為其中包含該抗原決定基之胺基酸的一級序列並非所識別之抗原決定基的惟一定義組分的抗原決定基(例如，其中胺基酸之一級序列未必被結合結構域識別之抗原決定基)。通常，相對於線性抗原決定基，構形抗原決定基包含增加數目之胺基酸。就識別構形抗原決定基而言，結合結構域識別抗原，較佳肽或蛋白質或其片段之三維結構(在本發明之上下文中，針對該等結合結構域之一的抗原結構包含在靶細胞表面抗原蛋白質內)。舉例而言，當蛋白質分子摺疊以形成三維結構時，形成構形抗原決定基之某些胺基酸及/或多肽骨架變得毗鄰，使得抗體能夠識別該抗原決定基。測定抗原決定基構形之方法包括但不限於x射線結晶學、二維核磁共振(2D-NMR)光譜以及定點自旋標記及電子順磁共振(EPR)光譜。

【0125】 以下描述抗原決定基定位方法：當人類靶細胞表面抗原蛋白質中之區域(連續胺基酸區段)交換/置換為非人類且非靈長類靶細胞表面抗原(例如，小鼠靶細胞表面抗原，但亦可能設想如雞、大鼠、倉鼠、兔等之其他動物)之其相應區域時，預期結合結構域之結合會發生減少，除非該結合結構域可與所使用之非人類非靈長類靶細胞表面抗原交叉反應。相較於與人類靶細胞表面抗原蛋白質中相應區域之結合，該減少較佳為至少10%、20%、30%、40%或50%；更佳為至少60%、70%或80%，且最佳為90%、95%或甚至100%，其中與人類靶細胞表面抗原蛋白質中之相應區域的結合設定為100%。設想在CHO細胞中表現上述人類靶細胞表面

抗原/非人類靶細胞表面抗原嵌合體。亦設想使人類靶細胞表面抗原/非人類靶細胞表面抗原嵌合體與不同膜結合蛋白質，諸如EpCAM之跨膜域及/或胞質域融合。

【0126】 在替代或額外抗原決定基定位方法中，可產生人類靶細胞表面抗原細胞外域之若干截短型式，以便確定結合結構域所識別之特定區域。在此等截短型式中，自N末端開始逐步缺失不同的細胞外靶細胞表面抗原結構域/次結構域或區域。設想可在CHO細胞中表現截短之靶細胞表面抗原型式。亦設想可使截短之靶細胞表面抗原型式與不同膜結合蛋白質，諸如EpCAM之跨膜域及/或胞質域融合。亦設想截短之靶細胞表面抗原型式可涵蓋處於其N末端之信號肽結構域，例如來源於小鼠IgG重鏈信號肽之信號肽。此外，設想截短之靶細胞表面抗原型式可涵蓋處於其N末端之v5結構域(在信號肽之後)，從而允許驗證其正確表現於細胞表面上。預期不再涵蓋結合結構域所識別之靶細胞表面抗原區的彼等截短之靶細胞表面抗原型式將發生結合減少或損失。結合減少較佳為至少10%、20%、30%、40%、50%，更佳為至少60%、70%、80%，且最佳為90%、95%或甚至100%，其中與整個人類靶細胞表面抗原蛋白質(或其細胞外區或域)之結合設定為100。

【0127】 另一種確定靶細胞表面抗原之特定殘基對由抗體構築體或結合結構域識別之貢獻的方法為丙胺酸掃描(參見例如Morrison KL及Weiss GA. Cur Opin Chem Biol. 2001年6月;5(3):302-7)，其中藉由丙胺酸置換欲分析之各殘基，例如經由定點突變誘發。使用丙胺酸，此係由於其不龐大、化學上惰性卻模擬許多其他胺基酸具有之二級結構參考物的甲基官能基。在需要保留突變殘基之尺寸的情況下，有時可使用龐大胺基

酸，諸如纈胺酸或白胺酸。丙胺酸掃描為已使用較長時期之成熟技術。

【0128】 結合結構域與抗原決定基或包含抗原決定基之區域之間的相互作用默示結合結構域對特定蛋白質或抗原上(在此：分別為靶細胞表面抗原及CD3)之抗原決定基或包含抗原決定基之區域展現明顯親和力，且一般而言，與除靶細胞表面抗原或CD3以外之蛋白質或抗原不展現顯著反應性。「明顯親和力」包括以約10^{-6} M (KD)或更強之親和力結合。較佳地，當結合親和力為約10^{-12}至10^{-8} M、10^{-12}至10^{-9} M、10^{-12}至10^{-10} M、10^{-11}至10^{-8} M，較佳為約10^{-11}至10^{-9} M時，結合被視為具有特異性。可尤其藉由比較該結合結構域同靶蛋白質或抗原之反應與該結合結構域同除靶細胞表面抗原或CD3以外之蛋白質或抗原之反應而容易地測試結合結構域是否特異性地與標靶反應或結合。較佳地，本發明之結合結構域基本上或實質上不結合除靶細胞表面抗原或CD3以外之蛋白質或抗原(亦即，第一結合結構域不能夠結合除靶細胞表面抗原以外之蛋白質，且第二結合結構域不能夠結合除CD3以外之蛋白質)。根據本發明之抗體構築體的設想特徵為與其他HLE形式相比具有優越親和力。結果，此種優越親和力表明延長之活體內半衰期。根據本發明之抗體構築體之較長半衰期可減少持續時間及投與頻率，通常有助於改良患者順應性。此具有特殊重要性，因為本發明之抗體構築體尤其有益於非常虛弱或甚至多病之癌症患者。

【0129】 術語「基本上/實質上不結合」或「不能夠結合」意謂本發明之結合結構域不結合除靶細胞表面抗原或CD3以外之蛋白質或抗原，亦即，與除靶細胞表面抗原或CD3以外之蛋白質或抗原顯示不超過30%，較佳不超過20%，更佳不超過10%，尤佳不超過9%、8%、7%、6%或5%之反應性，其中與靶細胞表面抗原或CD3之結合分別設定為100%。

【0130】 據信特異性結合受結合結構域及抗原之胺基酸序列中的特異性基序影響。因而，由於其一級、二級及/或三級結構以及由於對該等結構之二級修飾而達成結合。抗原相互作用位點與其特異性抗原之間的特異性相互作用可引起該位點與該抗原簡單結合。此外，抗原相互作用位點與其特異性抗原之間的特異性相互作用可替代地或另外引發信號，例如，由於誘導抗原構形變化、抗原寡聚等。

【0131】 術語「可變」係指在其序列中展現可變性且參與決定特定抗體之特異性及結合親和力的抗體或免疫球蛋白域部分(亦即，「可變域」)。可變重鏈(VH)與可變輕鏈(VL)配對在一起形成單一抗原結合位點。

【0132】 可變性不均勻分佈在抗體之可變域中；其集中於重鏈及輕鏈可變區各自之次結構域中。此等次結構域稱為「高變區」或「互補性決定區」(CDR)。可變域之更保守(亦即，非高變)部分稱為「構架」區(FRM或FR)，且在三維空間中為六個CDR提供支架以形成抗原結合表面。天然存在之重鏈及輕鏈可變域各自包含四個FRM區(FR1、FR2、FR3及FR4)，大部分採用β片構形，由三個高變區連接，由此形成環連接，且在一些情況下形成β片結構之一部分。各鏈中之高變區由FRM維持緊密鄰近，且與來自於另一鏈之高變區一起促成抗原結合位點之形成(參見Kabat等人, *同上*)。

【0133】 術語「CDR」及其複數係指互補性決定區，其中三個組成輕鏈可變區之結合特徵(CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)且三個組成重鏈可變區之結合特徵(CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)。CDR含有大部分負責抗體與抗原之特異性相互作用且因此有助於抗體分子之功能活性的殘基：

其為抗原特異性之主要決定子。

【0134】準確定義CDR邊界及長度服從不同的分類及編號系統。CDR可因此稱為Kabat、Chothia、接觸或任何其他邊界定義，包括本文中所描述之編號系統。儘管邊界不同，但此等系統各自在構成可變序列內之所謂「高變區」中具有一定程度之重疊。根據此等系統之CDR定義可因此在長度及關於相鄰構架區之邊界面積方面不同。參見例如Kabat (基於跨物種序列變異性之方法)、Chothia (基於對抗原-抗體複合物之結晶學研究的方法)及/或MacCallum (Kabat等人, *同上*；Chothia等人, J. MoI. Biol, 1987, 196: 901-917；及MacCallum等人, J. Mol. Biol, 1996, 262: 732)。用於表徵抗原結合位點之再另一個標準為Oxford Molecular之AbM抗體建模軟體所使用之AbM定義。參見例如Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. Antibody Engineering Lab Manual (Duebel, S.及Kontermann, R.編, Springer-Verlag, Heidelberg)。在兩種殘基鑑定技術定義重疊區域而非相同區域之程度上，可將其組合以定義雜交CDR。然而，根據所謂Kabat系統之編號較佳。

【0135】通常，CDR形成可分類為典型結構之環結構。術語「典型結構」係指採用抗原結合(CDR)環之主鏈構形。根據比較結構研究，已發現六個抗原結合環中有五個僅具有有限譜系之可利用構形。可藉由多肽骨架之扭角來表徵各典型結構。抗體之間的對應環可因此具有非常類似之三維結構，但大部分環中存在高胺基酸序列變異性(Chothia及Lesk, J. MoI. Biol., 1987, 196: 901；Chothia等人, Nature, 1989, 342: 877；Martin及Thornton, J. MoI. Biol, 1996, 263: 800)。此外，所採用之環結構與圍繞其之胺基酸序列之間有關係。特定典型類別之構形由環之長度及處於環內

關鍵位置上以及保守構架內(亦即，環外)之胺基酸殘基決定。因此可基於此等關鍵胺基酸殘基之存在而分配至特定典型類別。

【0136】 術語「典型結構」亦可包括關於抗體線性序列之考慮，例如，如Kabat (Kabat等人, *同上*)中所編錄。Kabat編號方案(系統)為用於按一貫方式對抗體可變域之胺基酸殘基進行編號的廣泛採用之標準，並且為本發明中所應用且亦在本文中之其他部分提及之較佳方案。其他結構考慮亦可用於確定抗體之典型結構。舉例而言，Kabat編號未充分體現之彼等差異可由Chothia等人及/或其他技術，例如結晶學及二維或三維電腦建模所揭示之編號系統加以描述。因此，可將指定抗體序列置入典型類別中，從而尤其允許鑑定適當框架序列(例如，基於庫中包括多種典型結構之需要)。抗體胺基酸序列之Kabat編號及如Chothia等人, 同上所描述之結構考慮及其解釋抗體結構之典型態樣的含義描述於文獻中。不同類別免疫球蛋白之次單元結構及三維構形為此項技術中眾所周知的。關於抗體結構之綜述，參見Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow等人編, 1988。

【0137】 輕鏈CDR3且尤其是重鏈CDR3可構成輕鏈及重鏈可變區內之抗原結合中的最重要決定子。在一些抗體構築體中，重鏈CDR3看似構成抗原與抗體之間的主要接觸區域。僅僅CDR3可變之活體外選擇方案可用於改變抗體之結合性質或決定有助於抗原結合之殘基。因此，CDR3通常為抗體結合位點內之分子多樣性的最大來源。舉例而言，H3可短達兩個胺基酸殘基，或多於26個胺基酸。

【0138】 在經典全長抗體或免疫球蛋白中，各輕(L)鏈藉由一個共價二硫鍵連接至重(H)鏈，而兩個H鏈藉由一或多個二硫鍵彼此連接，視H鏈

同型而定。通常將最鄰近於VH之CH結構域指定為CH1。恆定(「C」)域不直接參與抗原結合，但展現各種效應功能，諸如抗體依賴性細胞介導之細胞毒性及補體活化。抗體之Fc區包含在重鏈恆定域內且例如能夠與位於細胞表面之Fc受體相互作用。

【0139】 抗體之基因序列在組裝及體細胞突變之後高度可變，且據估計此等變化之基因編碼10^{10}種不同的抗體分子(Immunoglobulin Genes, 第2版, Jonio等人編, Academic Press, San Diego, CA, 1995)。因此，免疫系統提供免疫球蛋白譜系。術語「譜系」係指完全或部分來源於編碼至少一種免疫球蛋白之至少一個序列的至少一個核苷酸序列。可藉由對重鏈之V、D及J區段以及輕鏈之V及J區段進行活體內重排來產生序列。替代地，可由響應於重排發生例如活體外刺激之細胞產生序列。替代地，可藉由DNA剪接、核苷酸合成、突變誘發及其他方法來獲得部分或所有序列，參見例如美國專利5,565,332。譜系可包括僅一個序列，或可包括複數個序列，包括基因多樣化集合中之序列。

【0140】 結合本發明，術語「Fc部分」或「Fc單體」意謂包含至少一個具有免疫球蛋白分子之CH2結構域之功能的結構域及至少一個具有CH3結構域之功能的結構域的多肽。如自術語「Fc單體」顯而易見，包含彼等CH結構域之多肽為「多肽單體」。Fc單體可為包含除重鏈第一恆定區免疫球蛋白域(CH1)以外之免疫球蛋白恆定區之至少一個片段但至少維持一個CH2結構域之功能部分及一個CH3結構域之功能部分的多肽，其中該CH2結構域相對於該CH3結構域為胺基末端。在此定義之較佳態樣中，Fc單體可為包含Ig-Fc鉸鏈區、CH2區及CH3區之一部分的多肽恆定區，其中該鉸鏈區相對於該CH2結構域為胺基末端。設想本發明之鉸鏈區促進二

聚。可藉由例如而不限於對免疫球蛋白區進行木瓜蛋白酶消化(固然獲得兩個Fc多肽之二聚體)來獲得此種Fc多肽分子。在此定義之另一態樣中，Fc單體可為包含CH2區及CH3區之一部分的多肽區。可藉由例如而不限於對免疫球蛋白分子進行胃蛋白酶消化來獲得此種Fc多肽分子。在一個實施例中，Fc單體之多肽序列實質上類似於以下各項之Fc多肽序列：IgG_1 Fc區、IgG_2 Fc區、IgG_3 Fc區、IgG_4 Fc區、IgM Fc區、IgA Fc區、IgD Fc區及IgE Fc區。(參見例如Padlan, Molecular Immunology, 31(3), 169-217 (1993))。因為免疫球蛋白之間存在一些變化且僅出於澄清之目的，Fc單體係指IgA、IgD及IgG之最後兩個重鏈恆定區免疫球蛋白域以及IgE及IgM之最後三個重鏈恆定區免疫球蛋白域。如所提及，Fc單體亦可包括此等結構域之N末端的可撓性鉸鏈。對於IgA及IgM，Fc單體可包括J鏈。對於IgG，Fc部分包含免疫球蛋白域CH2及CH3以及處於前兩個結構域與CH2之間的鉸鏈。雖然Fc部分之邊界可變化，包含功能鉸鏈、CH2及CH3結構域之人類IgG重鏈Fc部分的實例可定義為例如包含鉸鏈結構域之殘基D231 (對應於以下表1中之D234)至P476 (對應於CH3結構域羧基末端之L476 (對於IgG_4))，其中編號係根據Kabat。經由肽連接子彼此融合之兩個Fc部分或Fc單體定義本發明之抗體構築體的第三結構域，該第三結構域亦可定義為scFc結構域。

【0141】 在本發明之一個實施例中，設想如本文中所揭示之scFc結構域，對應於彼此融合之Fc單體，僅包含在抗體構築體之第三結構域中。

【0142】 根據本發明，可使用表1中所示之Kabat編號藉由類比來鑑定IgG鉸鏈區。根據以上，設想本發明之鉸鏈域/區包含對應於IgG_1序列區段之胺基酸殘基D234至P243，根據Kabat編號。同樣設想本發明之鉸鏈域

/區包含IgG1鉸鏈序列DKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 1449) (對應於如以下表1中所示之區段D234至P243；亦設想該序列之變化，限制條件為鉸鏈區仍促進二聚)或由其組成。在本發明之較佳實施例中，藉由N314X取代移除抗體構築體之第三結構域中的CH2結構域之Kabat位置314處之糖基化位點，其中X為除Q以外之任何胺基酸。該取代較佳為N314G取代。在一更佳實施例中，該CH2結構域另外包含以下取代(根據Kabat之位置) V321C及R309C (此等取代在Kabat位置309及321處引入結構域內半胱胺酸二硫橋)。

【0143】 亦設想本發明之抗體構築體之第三結構域按胺基至羧基順序包含以下各項或由其組成：DKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 1449) (亦即，鉸鏈)-CH2-CH3-連接子-DKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 1449) (亦即，鉸鏈)-CH2-CH3。在一較佳實施例中，上述抗體構築體之肽連接子以胺基酸序列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser，亦即Gly_4Ser (SEQ ID NO: 1)或其聚合物，亦即$(Gly_4Ser)x$為特徵，其中x為5或更大之整數(例如5、6、7、8等或更大)，較佳為6 ((Gly4Ser)6)。該構築體可進一步包含上述取代N314X，較佳N314G，及/或其他取代V321C及R309C。在如本文中之前所定義之本發明抗體構築體的較佳實施例中，設想第二結構域結合人類及/或獼猴CD3ε鏈之細胞外抗原決定基。

表1：鉸鏈區之胺基酸殘基的Kabat編號

鉸鏈之IMGT編號	IgG_1胺基酸轉譯	Kabat編號
1	(E)	226
2	P	227
3	K	228
4	S	232
5	C	233
6	D	234
7	K	235
8	T	236
9	H	237

10	T	238
11	C	239
12	P	240
13	P	241
14	C	242
15	P	243

【0144】在本發明之其他實施例中，鉸鏈域/區包含IgG2亞型鉸鏈序列ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 1450)、IgG3亞型鉸鏈序列ELKTPLDTTHTCPRCP (SEQ ID NO: 1451)或ELKTPLGDTTHTCPRCP (SEQ ID NO: 1458)及/或IgG4亞型鉸鏈序列ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 1452)或由其組成。IgG1亞型鉸鏈序列可為以下序列EPKSCDKTHTCPPCP (如表1中所示且為SEQ ID NO: 1459)。因而亦設想此等核心鉸鏈區在本發明之範圍內。

【0145】可使用如表2中所示之Kabat編號藉由類比來鑑定IgG CH2及IgG CD3結構域之位置及序列：

表2：IgG CH2及CH3區之胺基酸殘基的Kabat編號

IgG亞型	CH2 aa轉譯		CH2 Kabat編號		CH3 aa轉譯		CH3 Kabat 編號	
IgG_1	AP*E*...	...*K*AK	244...	...360	GQP...	...***P*GK**	361...	...478
IgG_2	AP*P*...	...*K*TK	244...	...360	GQP...	...***P*GK**	361...	...478
IgG_3	AP*E*...	...*K*TK	244...	...360	GQP...	...***P*GK**	361...	...478
IgG_4	AP*E*...	...*K*AK	244...	...360	GQP...	...***L*GK**	361...	...478

【0146】在本發明之一個實施例中，第一或兩個Fc單體之CH3結構域中之加重粗體胺基酸殘基被缺失。

【0147】第三結構域之多肽單體(「Fc部分」或「Fc單體」)藉以與彼此融合之肽連接子較佳包含至少25個胺基酸殘基(25、26、27、28、29、30等)。此肽連接子更佳包含至少30個胺基酸殘基(30、31、32、33、34、35等)。連接子包含至多40個胺基酸殘基亦較佳，更佳包含至多35個胺基酸殘基，最佳剛好包含30個胺基酸殘基。此種肽連接子之較佳實施例以胺基酸序列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser，亦即Gly_4Ser (SEQ ID NO:

1)或其聚合物，亦即(Gly$_4$Ser)x為特徵，其中x為5或更大之整數(例如6、7或8)。該整數較佳為6或7，該整數更佳為6。

【0148】在使用連接子使第一結構域與第二結構域或使第一或第二結構域與第三結構域融合之情況下，此連接子較佳具有足以確保該第一結構域及該第二結構域各自可彼此獨立地保留其差異性結合特異性的長度及序列。對於本發明之抗體構築體中連接至少兩個結合結構域(或兩個可變域)之肽連接子，僅包含少量胺基酸殘基，例如12個胺基酸殘基或更少之彼等肽連接子較佳。因而，具有12、11、10、9、8、7、6或5個胺基酸殘基之肽連接子較佳。具有少於5個胺基酸之設想肽連接子包含4、3、2或1個胺基酸，其中富Gly連接子較佳。用於融合該第一結構域與該第二結構域之肽連接子的較佳實施例描繪於SEQ ID NO:1中。用於融合該第二結構域與該第三結構域之肽連接子的較佳連接子實施例為(Gly)$_4$連接子，對應於G$_4$連接子。

【0149】在以上所描述之「肽連接子」之一的情況下，尤佳「單一」胺基酸為Gly。因此，該肽連接子可由單一胺基酸Gly組成。在本發明之較佳實施例中，肽連接子係以胺基酸序列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser，亦即Gly$_4$Ser (SEQ ID NO: 1)或其聚合物，亦即(Gly$_4$Ser)x為特徵，其中x為1或更大之整數(例如2或3)。較佳連接子描繪於SEQ ID NO: 1至12中。該肽連接子之特徵，包括不促進二級結構，在此項技術中為已知的，且描述於例如以下文獻中：Dall'Acqua等人(Biochem. (1998) 37, 9266-9273)；Cheadle等人(Mol Immunol (1992) 29, 21-30)；以及Raag及Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80)。此外不促進任何二級結構之肽連接子較佳。可例如藉由如實例中所描述進行基因工程改造來提供該等結構域與彼

此之鍵聯。製備融合且可操作地連接之雙特異性單鏈構築體並且在哺乳動物細胞或細菌中表現其之方法在此項技術中為眾所周知的(例如WO 99/54440；或Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001)。

【0150】 在抗體構築體或本發明之較佳實施例中，該第一結構域與該第二結構域形成呈選自由以下各項組成之群的形式的抗體構築體：$(scFv)_2$、scFv-單結構域mAb、雙功能抗體及彼等形式中之任一種的寡聚物

【0151】 根據一尤佳實施例且如所附實例中所記錄，本發明之抗體構築體的該第一結構域及該第二結構域為「雙特異性單鏈抗體構築體」，更佳為雙特異性「單鏈Fv」(scFv)。雖然Fv片段之兩個結構域VL及VH係由單獨的基因編碼，但其可使用重組方法藉由如上文所描述之合成連接子接合，使其能夠製成單一蛋白質鏈中，其中VL及VH區配對以形成單價分子；參見例如Huston等人, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883)。使用熟習此項技術者已知的習知技術來獲得此等抗體片段，且用與完整或全長抗體相同的方式來評估該等片段之功能。單鏈可變片段(scFv)因此為通常用約10至約25個胺基酸、較佳約15至20個胺基酸之短連接肽連接免疫球蛋白之重鏈可變區(VH)與輕鏈可變區(VL)的融合蛋白質。連接子通常富含甘胺酸(出於可撓性之目的)以及絲胺酸或蘇胺酸(出於溶解度之目的)，並且可連接VH之N末端與VL之C末端，或相反。此蛋白質保留原始免疫球蛋白之特異性，但移除恆定區且引入連接子。

【0152】 雙特異性單鏈抗體構築體在此項技術中為已知的且描述於

以下文獻中：WO 99/54440；Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-3970；Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-7025；Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-197；Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-2103；Brühl, Immunol., (2001), 166, 2420-2426；Kipriyanov, J. Mol. Biol., (1999), 293, 41-56。所描述之用於產生單鏈抗體的技術(尤其參見美國專利4,946,778；Kontermann及Dübel (2010), *同上*；及Little (2009), *同上*)可能適於產生特異性識別所選擇之標靶的單鏈抗體構築體。

【0153】 可藉由連接兩個scFv分子(例如，用如上文所描述之連接子)對雙價(亦稱為二價)或雙特異性單鏈可變片段(具有形式$(scFv)_2$之雙scFv或二scFv)進行工程改造。若此兩個scFv分子具有相同結合特異性，則所得$(scFv)_2$分子較佳將稱為雙價的(亦即，其對同一靶抗原決定基具有兩個原子價)。若兩個scFv分子具有不同的結合特異性，則所得$(scFv)_2$分子較佳將稱為雙特異性的。可藉由產生具有兩個VH區及兩個VL區之單一肽鏈來進行連接，從而產生串聯scFv (參見例如Kufer P.等人, (2004) Trends in Biotechnology 22(5):238-244)。另一種可能性為產生連接肽對使兩個可變區摺疊在一起而言過短(例如約五個胺基酸)之scFv分子，從而迫使scFv二聚。此類型稱為雙功能抗體(參見例如Hollinger, Philipp等人, (1993年7月) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90 (14): 6444-8)。

【0154】 根據本發明，第一結構域、第二結構域或第一結構域與第二結構域可包含單結構域抗體，對應於單結構域抗體之可變域或至少CDR。單結構域抗體僅包含一個能夠選擇性地結合特定抗原而與其他V區或結構域無關的(單體)抗體可變域。對來自於在駱駝中發現之重鏈抗體的

第一單結構域抗體進行工程改造，且此等稱為V_HH片段。軟骨魚類亦具有可獲得稱為V_{NAR}片段之單結構域抗體的重鏈抗體(IgNAR)。替代方法為將來自於普通免疫球蛋白，例如來自於人類或嚙齒動物之二聚可變域拆分成單體，因此獲得呈單結構域Ab形式之VH或VL。雖然對單結構域抗體之大部分研究目前係基於重鏈可變域，但來源於輕鏈之奈米抗體亦已顯示特異性結合靶抗原決定基。單結構域抗體之實例稱為sdAb、奈米抗體或單可變域抗體。

【0155】 $(單結構域mAb)_2$因此為由(至少)兩個單結構域單株抗體構成之單株抗體構築體，該等單結構域單株抗體係單獨選自包含V_H、V_L、V_HH及V_{NAR}之群。連接子較佳呈肽連接子形式。類似地，「scFv單結構域mAb」為由至少一個如以上所描述之單結構域抗體及一個如以上所描述之scFv分子構成的單株抗體構築體。再次，連接子較佳呈肽連接子形式。

【0156】 可在競爭分析，諸如競爭ELISA或基於細胞之競爭分析中量測抗體構築體是否與另一指定抗體構築體競爭結合。亦可使用親和素偶聯之微粒(珠粒)。與經親和素塗佈之ELISA板類似，當與生物素化蛋白質反應時，此等珠粒中之每一者均可用作可在上面進行分析之基質。將抗原塗佈至珠粒上，隨後用第一抗體預塗佈。添加第二抗體且測定任何附加結合。可能之讀出手段包括流式細胞術。

【0157】 T細胞或T淋巴細胞為一種在細胞免疫中起重要作用之淋巴細胞(本身為一種白血球)。T細胞存在若干子集，各自具有不同的功能。T細胞與其他淋巴細胞，諸如B細胞及NK細胞之不同之處可能在於細胞表面上存在T細胞受體(TCR)。TCR負責識別與主要組織相容性複合物(MHC)分子結合之抗原且係由兩個不同的蛋白質鏈構成。在95%之T細胞

中，TCR由α (alpha)及β (beta)鏈組成。當TCR與抗原肽及MHC (肽/MHC複合物)接合時，經由相關酶、共同受體、專門化銜接分子及活化或釋放之轉錄因子介導的一系列生物化學事件來活化T淋巴細胞。

【0158】 CD3受體複合物為蛋白質複合物且由四個鏈構成。在哺乳動物中，該複合物含有CD3γ (gamma)鏈、CD3δ (delta)鏈及兩個CD3ε (epsilon)鏈。此等鏈與T細胞受體(TCR)及所謂ζ (zeta)鏈締合以形成T細胞受體CD3複合物並且在T淋巴細胞中產生活化信號。CD3γ (gamma)、CD3δ (delta)及 CD3ε (epsilon)鏈為含有單一細胞外免疫球蛋白域之免疫球蛋白超家族的高度相關細胞表面蛋白質。CD3分子之細胞內尾部含有稱為免疫受體酪胺酸活化基序或簡稱ITAM之單一保守基序，其對TCR之信號傳導能力為必需的。CD3ε分子為人類中由處於染色體11上之*CD3E*基因編碼之多肽。CD3ε之最佳抗原決定基包含在人類CD3ε細胞外域之胺基酸殘基1-27內。設想根據本發明之抗體構築體通常且適宜顯示較少非特異性T細胞活化，特異性免疫療法中不需要該非特異性T細胞活化。此性質轉譯為副作用風險降低。

【0159】 經由以多特異性、至少雙特異性抗體構築體募集T細胞對靶細胞進行重定向溶解包括細胞溶解突觸形成以及遞送穿孔素及顆粒酶。接合之T細胞能夠進行連續靶細胞溶解，且不受干擾肽抗原處理及呈現或純系T細胞分化之免疫逃避機制影響；參見例如WO 2007/042261。

【0160】 可用多種方式量測由本發明之抗體構築體介導之細胞毒性。效應細胞可為例如經刺激之經富集(人類) CD8陽性T細胞或未受刺激之(人類)外周血單核細胞(PBMC)。若靶細胞具有獼猴起源或者表現或轉染有第一結構域所結合之獼猴靶細胞表面抗原，則效應細胞亦將獼猴起

源，諸如獼猴T細胞株，例如4119LnPx。靶細胞將表現(至少細胞外域)靶細胞表面抗原，例如人類或獼猴靶細胞表面抗原。靶細胞可為穩定或瞬時轉染有靶細胞表面抗原，例如人類或獼猴靶細胞表面抗原之細胞株(諸如CHO)。替代地，靶細胞可為靶細胞表面抗原陽性天然表現細胞株。通常，預期在細胞表面上表現較高水準之靶細胞表面抗原的靶細胞株的情況下，EC_{50}值較低。效應因子與靶細胞(E:T)比率通常為約10:1，但亦可變化。可在^{51}Cr釋放分析(培育時間約18小時)中或在基於FACS之細胞毒性分析(培育時間約48小時)中量測靶細胞表面抗原×CD3雙特異性抗體構築體之細胞毒性活性。亦可能更改分析培育時間(細胞毒性反應)。量測細胞毒性之其他方法對熟習此項技術者為熟知的，且包括MTT或MTS分析、基於ATP之分析(包括生物發光分析)、磺酸基玫瑰紅B (SRB)分析、WST分析、選殖原性分析及ECIS技術。

【0161】 較佳在基於細胞之細胞毒性分析中量測由本發明之靶細胞表面抗原×CD3雙特異性抗體構築體介導之細胞毒性活性。亦可在^{51}Cr釋放分析中對其進行量測。其係由EC_{50}值表示，對應於半最大有效濃度(誘導介於基線與最大值之間的細胞毒性反應的抗體構築體濃度)。靶細胞表面抗原×CD3雙特異性抗體構築體之EC_{50}值較佳≤5000 pM或≤4000 pM，更佳≤3000 pM或≤2000 pM，甚至更佳≤1000 pM或≤500 pM，甚至更佳≤400 pM或≤300 pM，甚至更佳≤200 pM，甚至更佳≤100 pM，甚至更佳≤50 pM，甚至更佳≤20 pM或≤10 pM，且最佳≤5 pM。

【0162】 可在不同的分析中量測以上給出之EC_{50}值。熟習此項技術者意識到可預期當使用經刺激/富集之$CD8^+$ T細胞作為效應細胞時，與未受刺激之PBMC相比，EC_{50}值較低。此外，可預期當靶細胞表現較高數目

之靶細胞表面抗原時，與低標靶表現大鼠相比，EC_{50}值較低。舉例而言，當使用經刺激/富集之人類$CD8^+$ T細胞作為效應細胞(且使用靶細胞表面抗原轉染之細胞(諸如CHO細胞)或靶細胞表面抗原陽性人類細胞株作為靶細胞)時，靶細胞表面抗原×CD3雙特異性抗體構築體之EC_{50}值較佳≤1000 pM，更佳≤500 pM，甚至更佳≤250 pM，甚至更佳≤100 pM，甚至更佳≤50 pM，甚至更佳≤10 pM，且最佳≤5 pM。當使用人類PBMC作為效應細胞時，靶細胞表面抗原×CD3雙特異性抗體構築體之EC_{50}值較佳≤5000 pM或≤4000 pM (特定言之，當靶細胞為靶細胞表面抗原陽性人類細胞株)時，更佳≤2000 pM (特定言之當靶細胞為靶細胞表面抗原轉染之細胞，諸如CHO細胞時)，更佳≤1000 pM或≤500 pM，甚至更佳≤200 pM，甚至更佳≤150 pM，甚至更佳≤100 pM，且最佳≤50 pM，或更低。當使用獼猴T細胞株，諸如LnPx4119作為效應細胞且使用獼猴靶細胞表面抗原轉染之細胞株，諸如CHO細胞作為靶細胞株時，靶細胞表面抗原×CD3雙特異性抗體構築體之EC_{50}值較佳≤2000 pM或≤1500 pM，更佳≤1000 pM或≤500 pM，甚至更佳≤300 pM或≤250 pM，甚至更佳≤100 pM，且最佳≤50 pM。

【0163】 本發明之靶細胞表面抗原×CD3雙特異性抗體構築體較佳不誘導/介導靶細胞表面抗原陰性細胞，諸如CHO細胞之溶解或基本上不誘導/介導溶解。術語「不誘導溶解」、「基本上不誘導溶解」、「不介導溶解」或「基本上不介導溶解」意謂本發明之抗體構築體誘導或介導不超過30%、較佳不超過20%、更佳不超過10%、尤佳不超過9%、8%、7%、6%或5%之靶細胞表面抗原陰性細胞溶解，其中靶細胞表面抗原陽性人類細胞株之溶解設定為100%。此通常適用於至多500 nM之抗體構築體濃

度。熟習此項技術者已知如何在不會更麻煩之情況下量測細胞溶解。此外，本說明書教示如何量測細胞溶解之特定說明。

【0164】 個別靶細胞表面抗原×CD3雙特異性抗體構築體之單體與二聚同功型之間的細胞毒性活性差異稱為「效能差距」。此效能間隙可例如計算為分子單體形式與二聚形式之EC_{50}值之間的比率。本發明之靶細胞表面抗原×CD3雙特異性抗體構築體的效能間隙較佳≤5，更佳≤4，甚至更佳≤3，甚至更佳≤2且最佳≤1。

【0165】 本發明之抗體構築體之第一及/或第二(或任何其他)結合結構域較佳對哺乳綱靈長類之成員具有跨物種特異性。跨物種特異性CD3結合結構域例如描述於WO 2008/119567中。根據一個實施例，第一結合結構域及/或第二結合結構域除分別結合人類靶細胞表面抗原及人類CD3以外亦將結合靈長類，包括(但不限於)新大陸靈長類(諸如白鬢狨、棉冠獠狨或松鼠猴)、舊大陸靈長類(諸如狒狒及獼猴)、長臂猿及非人類人亞科之靶細胞表面抗原/CD3。

【0166】 在本發明之抗體構築體的一個實施例中，第一結構域結合人類靶細胞表面抗原且進一步結合獼猴靶細胞表面抗原，諸如食蟹獼猴之靶細胞表面抗原，且更佳結合獼猴細胞表面上所表現之獼猴靶細胞表面抗原。第一結合結構域對獼猴靶細胞表面抗原之親和力較佳≤15 nM，更佳≤10 nM，甚至更佳≤5 nM，甚至更佳≤1 nM，甚至更佳≤0.5 nM，甚至更佳≤0.1 nM，且最佳≤0.05 nM或甚至≤0.01 nM。

【0167】 較佳地，根據本發明之抗體構築體對結合獼猴靶細胞表面抗原相對於人類靶細胞表面抗原[獼猴靶細胞表面抗原:人類靶細胞表面抗原]之親和力差距<100，較佳<20，更佳<15，又較佳<10，甚至更佳<8，

更佳<6且最佳<2。根據本發明之抗體構築體對結合獼猴靶細胞表面抗原相對於人類靶細胞表面抗原之親和力差距的較佳範圍介於0.1與20之間，更佳介於0.2與10之間，甚至更佳介於0.3與6之間，甚至更佳介於0.5與3之間或介於0.5與2.5之間，且最佳介於0.5與2之間或介於0.6與2之間。

【0168】 本發明之抗體構築體的第二(結合)結構域結合人類CD3ε及/或獼猴CD3ε。在一較佳實施例中，該第二結構域更結合白鬢狨、棉冠獠狨或松鼠猴CD3ε。白鬢狨及棉冠獠狨均為屬於狨科之新大陸靈長類動物，而松鼠猴為屬於捲尾猴科之新大陸靈長類動物。

【0169】 對於本發明之抗體構築體而言較佳的是結合人類及/或獼猴CD3上之細胞外抗原決定基的第二結構域包含有包含選自以下之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的VL區：

(a) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 27中所示之CDR-L1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 28中所示之CDR-L2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 29中所示之CDR-L3；

(b) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 117中所示之CDR-L1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 118中所示之CDR-L2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 119中所示之CDR-L3；以及

(c) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 153中所示之CDR-L1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 154中所示之CDR-L2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 155中所示之CDR-L3。

【0170】 在本發明之抗體構築體的亦較佳實施例中，結合人類及/或獼猴CD3ε鏈之細胞外抗原決定基的第二結構域包含有包含選自以下之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的VH區：

(a) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 12中所示之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 13中所示之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 14中所示之CDR-H3；

(b) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 30中所示之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 31中所示之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 32中所示之CDR-H3；

(c) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 48中所示之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 49中所示之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 50中所示之CDR-H3；

(d) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 66中所示之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 67中所示之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 68中所示之CDR-H3；

(e) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 84中所示之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 85中所示之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 86中所示之CDR-H3；

(f) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 102中所示之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 103中所示之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 104中所示之CDR-H3；

(g) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 120中所示之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 121中所示之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 122中所示之CDR-H3；

(h) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 138中所示之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 139中所示之CDR-H2及如WO

2008/119567之SEQ ID NO: 140中所示之CDR-H3；

(i) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 156中所示之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 157中所示之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 158中所示之CDR-H3；以及

(j) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 174中所示之CDR-H1、如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 175中所示之CDR-H2及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 176中所示之CDR-H3。

【0171】 在本發明之抗體構築體之較佳實施例中，將以上所描述之三組VL CDR與以上所描述之十組VH CDR組合在第二結合結構域內從而形成(30)組，每一組包含CDR-L 1-3及CDR-H 1-3。

【0172】 對於本發明之抗體構築體而言，較佳的是結合CD3之第二結構域包含選自由以下各項組成之群的VL區：如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 17、21、35、39、53、57、71、75、89、93、107、111、125、129、143、147、161、165、179或183中所示或者如作為SEQ ID NO: 16或25列出之本發明序列中所示之VL區。

【0173】 亦較佳的是結合CD3之第二結構域包含選自由以下各項組成之群的VH區：如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 15、19、33、37、51、55、69、73、87、91、105、109、123、127、141、145、159、163、177或181中所示或者如作為SEQ ID NO: 15或24列出之本發明序列中所示之VH區。

【0174】 更佳地，本發明之抗體構築體係以結合CD3之第二結構域包含選自由以下各項組成之群的VL區及VH區為特徵：

(a) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 17或21中所示之VL區及如

WO 2008/119567之SEQ ID NO: 15或19中所示之VH區；

(b) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 35或39中所示之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 33或37中所示之VH區；

(c) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 53或57中所示之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 51或55中所示之VH區；

(d) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 71或75中所示之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 69或73中所示之VH區；

(e) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 89或93中所示之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 87或91中所示之VH區；

(f) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 107或111中所示之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 105或109中所示之VH區；

(g) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 125或129中所示之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 123或127中所示之VH區；

(h) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 143或147中所示之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 141或145中所示之VH區；

(i) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 161或165中所示之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 159或163中所示之VH區；以及

(j) 如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 179或183中所示之VL區及如WO 2008/119567之SEQ ID NO: 177或181中所示之VH區。

【0175】 關於本發明之抗體構築體，亦較佳的是結合CD3之第二結構域包含如SEQ ID NO: 16或25中所示之VL區及如作為SEQ ID NO: 15或24列出之本發明序列中所示之VH區。

【0176】 根據本發明之抗體構築體之較佳實施例，第一結構域及/或

第二結構域具有以下形式：VH區與VL區之配對呈單鏈抗體(scFv)形式。VH區及VL區按VH-VL或VL-VH順序排列。較佳VH區位於連接子序列之N末端，而VL區位於連接子序列之C末端。

【0177】 以上所描述之本發明抗體構築體的較佳實施例係以結合CD3之第二結構域包含選自由WO 2008/119567之SEQ ID NO: 23、25、41、43、59、61、77、79、95、97、113、115、131、133、149、151、167、169、185或187組成之群或者如作為SEQ ID NO: 26列出之本發明序列中所示之胺基酸序列為特徵。

【0178】 本發明之範疇內亦包括對抗體構築體進行共價修飾，且一般但並非始終在轉譯後進行。舉例而言，藉由使抗體構築體之特定胺基酸殘基與能夠同所選側鏈或者N或C末端殘基反應之有機衍生化劑反應而將抗體構築體之若干種共價修飾引入分子中。

【0179】 半胱胺醯基殘基最通常與α-鹵基乙酸酯(及相應胺)，諸如氯乙酸或氯乙醯胺反應，得到羧基甲基或羧基醯胺基甲基衍生物。半胱胺醯基殘基亦藉由與溴三氟丙酮、α-溴-β-(5-咪唑醯基)丙酸、氯乙醯基磷酸酯、N-烷基馬來醯亞胺、3-硝基-2-吡啶基二硫化物、甲基2-吡啶基二硫化物、對氯汞苯甲酸、2-氯汞基-4-硝基苯酚或氯-7-硝基苯并-2-氧雜-1,3-二唑反應而得以衍生化。

【0180】 藉由在pH 5.5-7.0下與焦碳酸二乙酯反應對組胺醯基殘基進行衍生化，因為此試劑相對而言對組胺醯基側鏈具有特異性。對溴苯甲醯甲基溴亦適用；該反應較佳在pH 6.0之0.1 M二甲胂酸鈉溶液中進行。使離胺醯基及胺基末端殘基與琥珀酸或其他羧酸酐反應。利用此等試劑進行衍生化具有逆轉離胺醯基殘基之電荷的作用。其他適用於衍生化含α-胺

基之殘基的試劑包括醯亞胺基酯，諸如甲基吡啶亞胺甲酯；磷酸吡哆醛；吡哆醛；氫硼氫化物；三硝基苯磺酸；O-甲基異脲；2,4-戊二酮；及轉胺酶催化之與乙醛酸之反應。

【0181】 藉由與一或若干種習知試劑反應來修飾精胺醯基殘基，該等試劑中有苯甲醯甲醛、2,3-丁二酮、1,2-環己二酮及茚三酮。精胺酸殘基之衍生化需要在鹼性條件下進行反應，因為存在高pKa之胍官能基。此外，此等試劑可與離胺酸基團以及精胺酸ε-胺基反應。

【0182】 可對酪胺醯基殘基進行特定修飾，尤其令人感興趣的是藉由與芳族重氮化合物或四硝基甲烷反應將光譜標記引入酪胺醯基殘基中。最通常分別使用N-乙醯基咪唑及四硝基甲烷來形成O-乙醯基酪胺醯基物質及3-硝基衍生物。使用^{125}I或^{131}I對酪胺醯基殘基進行碘化以製備經標記之蛋白質，以供用於放射免疫分析，以上所描述之氯胺T方法為適合的。

【0183】 藉由與碳化二亞胺(R'—N=C=N--R')反應對羧基側基(天冬胺醯基或麩胺醯基)進行選擇性修飾，其中R及R'視情況為不同的烷基，諸如1-環己基-3-(2-嗎啉基-4-乙基)碳化二亞胺或1-乙基-3-(4-氮陽離子-4,4-二甲基戊基)碳化二亞胺。此外，藉由與銨離子反應將天冬胺醯基及麩胺醯基殘基轉化成天冬醯胺醯基及麩醯胺醯基殘基。

【0184】 用雙官能試劑進行衍生化適用於使本發明之抗體構築體與水不溶性支撐基質或表面交聯以供用於多種方法中。通常使用之交聯劑包括例如1,1-雙(二疊氮乙醯基)-2-苯乙烷；戊二醛；N-羥基琥珀醯亞胺酯，例如與4-疊氮基水楊酸之酯；同雙官能醯亞胺基酯，包括二琥珀醯亞胺基酯，諸如3,3'-二硫雙(琥珀醯亞胺基丙酸酯)及雙官能馬來醯亞胺，諸如雙-N-馬來醯亞胺基-1,8-辛烷。諸如3-[(對疊氮基苯基)二硫]丙醯胺甲酯之衍

生化劑產生能夠在光存在下形成交聯的光活化中間物。替代地，採用諸如溴化氰活化之碳水化合物之反應性水不溶性基質及如美國專利第3,969,287號、第3,691,016號、第4,195,128號、第4,247,642號、第4,229,537號及第4,330,440號中所描述之反應性基質進行蛋白質固定。

【0185】麩醯胺醯基及天冬醯胺醯基殘基往往脫去醯胺基而分別成為相應的麩胺醯基及天冬胺醯基殘基。替代地，在輕度酸性條件下使此等殘基脫去醯胺基。此等殘基之任一種形式均屬於本發明之範疇內。

【0186】其他修飾包括脯胺酸及離胺酸之羥基化、絲胺醯基或酥胺醯基殘基之羥基之磷酸化、離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之α-胺基之甲基化(T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, 第79-86頁)、N末端胺之乙醯化及任何C末端羧基之醯胺化。

【0187】本發明之範疇所包括的對抗體構築體之另一種類型共價修飾包括改變蛋白質之糖基化模式。如此項技術中已知，糖基化模式可視蛋白質之序列(例如存在或不存在以下所論述之特定糖基化胺基酸殘基)或者產生蛋白質之宿主細胞或生物體而定。以下論述特定表現系統。

【0188】多肽之糖基化通常為N連接型或O連接型。N連接型係指碳水化合物部分附接至天冬醯胺酸殘基側鏈。三肽序列天冬醯胺酸-X-絲胺酸及天冬醯胺酸-X-蘇胺酸(其中X為除脯胺酸以外之任何胺基酸)為針對碳水化合物部分與天冬醯胺酸側鏈之酶促附接的識別序列。因而，多肽中存在此等三肽序列中之任一者皆可產生潛在糖基化位點。O連接型糖基化係指糖N-乙醯基半乳糖胺、半乳糖或木糖之一附接至羥基胺基酸，最通常為絲胺酸或蘇胺酸，但亦可使用5-羥基脯胺酸或5-羥基離胺酸。

【0189】 糖基化位點添加至抗體構築體宜藉由改變胺基酸序列以使其含有以上所描述之三肽序列中的一或多個來實現(對於N連接型糖基化位點)。該變化亦可藉由將一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基添加或取代至起始序列來進行(對於O連接型糖基化位點)。為簡便起見，較佳藉由DNA層級上之變化，特定言之藉由使編碼多肽之DNA在預選鹼基處突變以便產生將轉譯成所要胺基酸之密碼子來改變抗體構築體之胺基酸序列。

【0190】 增加抗體構築體上之碳水化合物部分的數目的另一種手段為藉由使糖苷與蛋白質發生化學或酶促偶聯。此等程序之有利之處在於其不需要在宿主細胞中產生具有糖化能力以用於N連接型或O連接型糖基化的蛋白質。視所使用之偶聯模式而定，糖可附接至(a)精胺酸及組胺酸；(b)游離羧基；(c)游離硫氫基，諸如半胱胺酸之彼等硫氫基；(d)游離羥基，諸如絲胺酸、蘇胺酸或羥基脯胺酸之彼等游離羥基；(e)芳族殘基，諸如苯丙胺酸、酪胺酸或色胺酸之彼等芳族殘基；或(f)麩醯胺酸之醯胺基。此等方法描述於WO 87/05330以及Aplin及Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochem., 第259-306頁中。

【0191】 移除起始抗體構築體上所存在之碳水化合物部分可用化學或酶促方式實現。化學去糖基化需要使蛋白質曝露於化合物三氟甲磺酸或等效化合物。此處理導致除連接糖(N-乙醯基葡萄糖胺或N-乙醯基半乳糖胺)以外之大部分或所有糖裂解，而保持多肽完整。Hakimuddin等人, 1987, *Arch. Biochem. Biophys.* 259:52及Edge等人, 1981, *Anal. Biochem.* 118:131描述了化學去糖基化。可藉由如Thotakura等人, 1987, Meth. Enzymol. 138:350所描述使用各種內切糖苷酶及外切糖苷酶來達成多肽上之碳水化合物部分之酶促裂解。可藉由如Duskin等人, 1982, J. Biol.

Chem. 257:3105所描述使用化合物衣黴素來防止潛在糖基化位點處之糖基化。衣黴素阻斷蛋白質-N-糖苷鍵聯之形成。

【0192】本文中亦涵蓋抗體構築體之其他修飾。舉例而言，抗體構築體之另一類型共價修飾包括以美國專利第4,640,835號、第4,496,689號、第4,301,144號、第4,670,417號、第4,791,192號或第4,179,337號中所闡述之方式將抗體構築體連接至各種非蛋白質聚合物，包括但不限於各種聚醇，諸如聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化烯或聚乙二醇與聚丙二醇共聚物。另外，如此項技術中已知，可在抗體構築體內之不同位置上進行胺基酸取代，例如，以便有助於添加諸如PEG之聚合物。

【0193】在一些實施例中，本發明之抗體構築體之共價修飾包括添加一或多個標記。標記基團可經由不同長度之間隔臂與抗體構築體偶聯以減小潛在空間位阻。用於標記蛋白質之各種方法在此項技術中為已知的且可用於進行本發明。術語「標記」或「標記基團」係指任何可偵測標記。一般而言，標記屬於多種類別，視將偵測其之分析法而定，以下實例包括但不限於：

a) 同位素標記，其可為放射性同位素或重同位素，諸如放射性同位素或放射性核種(例如^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{89}Zr、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I)

b) 磁性標記(例如磁性粒子)

c) 氧化還原活性部分

d) 光學染料(包括但不限於發色團、磷光體及螢光團)，諸如螢光基團(例如FITC、若丹明、鑭系元素磷光體)、化學發光基團及可為「小分子」螢光團或蛋白質螢光團之螢光團

e) 酶基團(例如辣根過氧化物酶、β-半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)

f) 生物素化基團

g) 由第二報告基因識別之預定多肽抗原決定基(例如，白胺酸拉鏈配對序列、二級抗體之結合位點、金屬結合結構域、抗原決定基標籤等)

【0194】「螢光標記」意謂可經由其固有螢光性質加以偵測之任何分子。適合之螢光標記包括但不限於螢光素、若丹明、四甲基若丹明、曙紅、藻紅、香豆素、甲基香豆素、芘、孔雀石綠、二苯乙烯、螢蝦黃、瀑布藍J、得克薩斯紅、IAEDANS、EDANS、BODIPY FL、LC Red 640、Cy 5、Cy 5.5、LC紅705、奧勒岡綠、Alexa-Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680)、瀑布藍、瀑布黃及R-藻紅素(PE) (Molecular Probes，Eugene，OR)、FITC、若丹明及得克薩斯紅(Pierce，Rockford，IL)、Cy5、Cy5.5、Cy7 (Amersham Life Science，Pittsburgh，PA)。適合之光學染料，包括螢光團，描述於Richard P. Haugland之Molecular Probes Handbook中。

【0195】適合之蛋白質螢光標記亦包括但不限於綠色螢光蛋白，包括海腎、海筆或水母屬GFP (Chalfie等人, 1994, *Science* 263:802-805)、EGFP (Clontech Laboratories, Inc.，Genbank登錄號U55762)、藍色螢光蛋白(BFP，Quantum Biotechnologies, Inc.，1801 de Maisonneuve Blvd. West，8th Floor，Montreal，Quebec，Canada H3H 1J9；Stauber, 1998, *Biotechniques* 24:462-471；Heim等人, 1996, *Curr. Biol.* 6:178-182)、增

強型黃色螢光蛋白(EYFP，Clontech Labs., Inc.)、螢光素酶(Ichiki等人, 1993, *J. Immunol.* 150:5408-5417)、β半乳糖苷酶(Nolan等人, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2603-2607)及海腎(WO92/15673、WO95/07463、WO98/14605、WO98/26277、WO99/49019、美國專利第5,292,658號、第5,418,155號、第5,683,888號、第5,741,668號、第5,777,079號、第5,804,387號、第5,874,304號、第5,876,995號、第5,925,558號)。

【0196】本發明之抗體構築體亦可包含例如有助於分離該分子或有關於改適該分子之藥物動力學概況的其他結構域。有助於分離抗體構築體之結構域可選自可在分離方法，例如分離管柱中加以俘獲之肽基元或後期引入部分。此種其他結構域之非限制性實施例包括稱為Myc標籤、HAT標籤、HA標籤、TAP標籤、GST標籤、幾丁質結合結構域(CBD標籤)、麥芽糖結合蛋白質(MBP標籤)、Flag標籤、Strep標籤及其變異體(例如StrepII標籤)以及His標籤之肽基元。所有本文中所揭示之以所鑑定之CDR為特徵的抗體構築體均可包含His標籤結構域，該結構域一般稱為分子胺基酸序列中連續His殘基，較佳五個且更佳六個His殘基(六組胺酸)之重複單元。His標籤可例如位於抗體構築體之N末端或C末端處，其較佳位於C末端。最佳地，六組胺酸標籤(HHHHHH) (SEQ ID NO:16)經由肽鍵連接至根據本發明之抗體構築體的C末端。另外，可將PLGA-PEG-PLGA結合物系統與聚組胺酸標籤組合以用於持續釋放應用及達成改良之藥物動力學概況。

【0197】亦涵蓋本文中所描述之抗體構築體的胺基酸序列修飾。舉例而言，可能需要改良抗體構築體之結合親和力及/或其他生物學性質。

藉由將適當之核苷酸變化引入抗體構築體核酸中或藉由肽合成來製備抗體構築體之胺基酸序列變異體。所有以下所描述之胺基酸序列修飾均將產生仍保留未修飾親本分子之所要生物活性(結合靶細胞表面抗原及CD3)的抗體構築體。

【0198】 術語「胺基酸」或「胺基酸殘基」通常係指具有其得到技術認可之定義的胺基酸，諸如選自由以下各項組成之群的胺基酸：丙胺酸(Ala或A)；精胺酸(Arg或R)；天冬醯胺酸(Asn或N)；天冬胺酸(Asp或D)；半胱胺酸(Cys或C)；麩醯胺酸(Gln或Q)；麩胺酸(Glu或E)；甘胺酸(Gly或G)；組胺酸(His或H)；異白胺酸(He或I)；白胺酸(Leu或L)；離胺酸(Lys或K)；甲硫胺酸(Met或M)；苯丙胺酸(Phe或F)；脯胺酸(Pro或P)；絲胺酸(Ser或S)；蘇胺酸(Thr或T)；色胺酸(Trp或W)；酪胺酸(Tyr或Y)；及纈胺酸(Val或V)，但需要時可使用經修飾之胺基酸、合成胺基酸或稀有胺基酸。一般而言，胺基酸可分組為具有非極性側鏈(例如Ala、Cys、He、Leu、Met、Phe、Pro、Val)；帶負電側鏈(例如Asp、Glu)；帶正電側鏈(例如Arg、His、Lys)；或不帶電極性側鏈(例如Asn、Cys、Gln、Gly、His、Met、Phe、Ser、Thr、Trp及Tyr)。

【0199】 胺基酸修飾包括例如抗體構築體之胺基酸序列內的殘基的缺失及/或插入及/或取代。對缺失、插入及取代進行任何組合以獲得最終構築體，限制條件為該最終構築體具有所要特徵。胺基酸變化亦可改變抗體構築體之轉譯後過程，諸如改變糖基化位點之數目或位置。

【0200】 舉例而言，各CDR中可插入、取代或缺失1、2、3、4、5或6個胺基酸(固然，視其長度而定)，而各FR中可插入、取代或缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、

19、20或25個胺基酸。胺基酸序列插入抗體構築體中較佳包括含有一百個以上殘基之多肽的介於1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個殘基之長度範圍內之胺基及/或羧基末端融合，以及單一或多個胺基酸殘基之序列內插入。亦可在本發明之抗體構築體的第三結構域內進行相應修飾。本發明之抗體構築體之插入變異體包括融合至酶之抗體構築體之N末端或C末端或融合至多肽。

【0201】 取代突變誘發之最感興趣位點包括(但不限於)重鏈及/或輕鏈之CDR，特定言之高變區，但亦涵蓋重鏈及/或輕鏈中之FR變化。取代較佳為如本文中所描述之保守取代。較佳地，可取代CDR中之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸，而可取代構架區(FR)中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或25個胺基酸，視CDR或FR之長度而定。舉例而言，若CDR序列涵蓋6個胺基酸，則設想取代此等胺基酸中之一、二或三個。類似地，若CDR序列涵蓋15個胺基酸，則設想取代此等胺基酸中之一、二、三、四、五或六個。

【0202】 用於鑑定抗體構築體中對於突變誘發為較佳位置之某些殘基或區域的適用方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，如Cunningham及Wells, Science, 244: 1081-1085 (1989)所描述。此處，鑑定抗體構築體內基團或靶殘基群組(例如帶電殘基，諸如arg、asp、his、lys及glu)且用中性或帶負電胺基酸(最佳為丙胺酸或聚丙胺酸)加以置換，以影響胺基酸與抗原決定基之相互作用。

【0203】 隨後藉由在取代位點處或針對取代位點引入進一步或其他變異體來改良對取代顯示出功能敏感性之彼等胺基酸位置。因而，儘管用於引入胺基酸序列變化之位點或區域為預定的，但無須預定突變本身之性

質。舉例而言，為了分析或最佳化突變在指定位點處之性能，可在靶密碼子或區域進行丙胺酸掃描或隨機突變誘發，且對所表現之抗體構築體變異體篩檢所要活性之最佳組合。用於在具有已知序列之DNA中的預定位點進行取代突變的技術為眾所周知的，例如M13引子突變誘發及PCR突變誘發。使用抗原結合活性(諸如靶細胞表面抗原或CD3結合)分析對突變體進行篩檢。

【0204】 一般而言，若胺基酸經重鏈及/或輕鏈之一或多個或者所有CDR取代，則隨後獲得之「經取代」之序列較佳與「原始」CDR序列存在至少60%或65%、更佳70%或75%、甚至更佳80%或85%且尤佳90%或95%一致性。此意謂CDR之長度視其與「經取代」之序列的一致程度而定。舉例而言，具有5個胺基酸之CDR較佳與其經取代之序列存在80%一致性，以便有至少一個胺基酸經取代。相應地，抗體構築體之CDR可與其經取代之序列具有不同程度之一致性，例如，CDRL1可具有80%，而CDRL3可具有90%。

【0205】 較佳取代(或置換)為保守取代。然而，設想任何取代(包括非保守取代或者以下表3中所列出之「例示性取代」中之一或多者)，只要抗體構築體保留其經由第一結構域結合靶細胞表面抗原及經由第二結構域及/或其與隨後經取代之序列具有一致性(與「原始」CDR序列存在至少60%或65%、更佳70%或75%、甚至更佳80%或85%且尤佳90%或95%一致性)的CDR結合CD3 (相應地為CD3ε)的能力。

【0206】 保守取代示於表3中「較佳取代」之標題下。若此種取代引起生物活性變化，則可引入表3中指定為「例示性取代」或如以下參考胺基酸類別進一步描述之更多實質性變化且針對所要特徵來篩檢產物。

表3：胺基酸取代

原始	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	val、leu、ile	val
Arg (R)	lys、gln、asn	lys
Asn (N)	gln、his、asp、lys、arg	gln
Asp (D)	glu、asn	glu
Cys (C)	ser、ala	ser
Gln (Q)	asn、glu	asn
Glu (E)	asp、gln	asp
Gly (G)	Ala	ala
His (H)	asn、gln、lys、arg	arg
Ile (I)	leu、val、met、ala、phe	leu
Leu (L)	正白胺酸、ile、val、met、ala	ile
Lys (K)	arg、gln、asn	arg
Met (M)	leu、phe、ile	leu
Phe (F)	leu、val、ile、ala、tyr	tyr
Pro (P)	Ala	ala
Ser (S)	Thr	thr
Thr (T)	Ser	ser
Trp (W)	tyr、phe	tyr
Tyr (Y)	trp、phe、thr、ser	phe
Val (V)	ile、leu、met、phe、ala	leu

【0207】 藉由選擇在其對維持以下各項之效應方面顯著不同的取代來實現對本發明抗體構築體之生物學性質的實質性修飾：(a)多肽骨架在取代區域中之結構，例如呈片狀或螺旋狀構形；(b)分子在標靶位點處之電荷或疏水性；或(c)側鏈整體。基於共同側鏈性質將天然存在之殘基分成數組：(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；及(6)芳族：trp、tyr、phe。

【0208】 非保守取代將使得有必要將此等類別之一的成員交換為另一類別。一般可用絲胺酸取代任何不參與維持抗體構築體之適當構形的半胱胺酸殘基，以改良分子之氧化穩定性及防止異常交聯。相反，可對抗體添加半胱胺酸鍵以改良其穩定性(尤其在抗體為諸如Fv片段之抗體片段

時)。

【0209】 對於胺基酸序列，藉由使用此項技術中已知的標準技術來測定序列一致性及/或相似性，包括但不限於Smith及Waterman, 1981, *Adv. Appl. Math.* 2:482之局部序列一致性算法、Needleman及Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443之序列一致性比對算法、Pearson及Lipman, 1988, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2444之相似性檢索法、此等算法之電腦實施(Wisconsin Genetics Software Package中之GAP、BESTFIT、FASTA及TFASTA，Genetics Computer Group，575 Science Drive，Madison，Wis.)、Devereux等人, 1984, *Nucl. Acid Res.* 12:387-395所描述之最佳擬合序列程式(較佳使用缺省設定)或藉由觀察。較佳藉由FastDB基於以下參數來計算一致性百分比：錯配罰分1；間隙罰分1；間隙尺寸罰分0.33；及接合罰分30，「Current Methods in Sequence Comparison and Analysis」, Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, 第127-149頁(1988), Alan R. Liss, Inc.。

【0210】 適用算法之實例為PILEUP。PILEUP使用漸進性逐對比對由一組相關序列產生多重序列比對。其亦可繪製顯示用於產生比對之簇集關係的樹圖。PILEUP使用Feng及Doolittle, 1987, *J. Mol. Evol.* 35:351-360之漸進性比對方法之簡化版；該方法類似於Higgins及Sharp, 1989, *CABIOS* 5:151-153所描述之方法。適用之PILEUP參數包括缺省間隙權重3.00、缺省間隙長度權重0.10及加權末端間隙。

【0211】 適用算法之另一實例為BLAST算法，其描述於以下文獻中：Altschul等人, 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410；Altschul等人, 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402；及Karin等人, 1993, *Proc. Natl. Acad.*

Sci. U.S.A. 90:5873-5787。尤其適用之BLAST程式為WU-BLAST-2程式，其係獲自Altschul等人, 1996, *Methods in Enzymology* 266:460-480。WU-BLAST-2使用若干檢索參數，其中大部分設定為缺省值。用以下值設定可調節參數：重疊跨距=1，重疊分數=0.125，字組臨界值(T)=II。HSP S及HSP S2參數為動力學值且由程式本身確定，視正檢索相關序列之特定資料庫的特定序列及組成物之組成而定；然而，可調節該等值以增加靈敏度。

【0212】其他適用算法為如Altschul等人, 1993, *Nucl. Acids Res.* 25:3389-3402所報導之間隙BLAST。間隙BLAST使用BLOSUM-62取代評分；臨界值T參數設定為9；觸發無間隙延伸之雙擊方法以10+k之代價負載間隙長度k；Xu設定為16；且Xg在資料庫檢索階段設定為40且在算法輸出階段設定為67。對應於約22個位元之評分觸發間隙對準。

【0213】一般而言，個別變異體CDR或VH/VL序列與本文中所示之序列之間的胺基酸同源性、相似性或一致性為至少60%，且更通常具有至少65%或70%之較佳增加之同源性或一致性，更佳至少75%或80%，甚至更佳為至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%及幾乎100%。以類似方式，相對於本文中所鑑定之結合蛋白質之核酸序列的「核酸序列一致性百分比(%)」定義為候選序列中與抗體構築體編碼序列中之核苷酸殘基一致的核苷酸殘基的百分比。特定方法利用WU-BLAST-2之BLASTN模組設定為缺省參數，其中重疊跨距及重疊分數分別設定為1及0.125。

【0214】一般而言，編碼個別變異體CDR或VH/VL序列之核苷酸序列與本文中所示之核苷酸序列之間的核酸序列同源性、相似性或一致性為

至少60%，且更通常具有至少65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%及幾乎100%之較佳增加之同源性或一致性。因而，「變異體CDR」或「變異體VH/VL區」為與本發明之親本CDR/VH/VL具有指定同源性、相似性或一致性的區域，且具有生物功能，包括但不限於親本CDR或VH/VL之特異性及/或活性之至少60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0215】在一個實施例中，根據本發明之抗體構築體與人類生殖系之一致性百分比為≥70%或≥75%，更佳為≥80%或≥85%，甚至更佳為≥90%，且最佳為≥91%、≥92%、≥93%、≥94%、≥95%或甚至≥96%。認為與人類抗體生殖系基因產物之一致性為治療蛋白質在治療期間在患者體內引發對藥物之免疫反應之風險降低的重要特徵。Hwang及Foote(「Immunogenicity of engineered antibodies」; Methods 36 (2005) 3-10)證明減少藥物抗體構築體之非人類部分引起在治療期間在患者體內誘導抗藥物抗體之風險降低。藉由比較眾多臨床評估抗體藥物及個別免疫原性資料，顯示出以下傾向：抗體V區之人類化使得蛋白質之免疫原性(平均5.1%之患者)低於攜帶未改變之非人類V區的抗體(平均23.59%之患者)。因此，呈抗體構築體形式之基於V區之蛋白質治療劑需要與人類序列具有高度一致性。出於此確定生殖系一致性之目的，可使用Vector NTI軟體比對VL之V區與人類生殖系V區段及J區段之胺基酸序列(http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/)，且藉由將一致胺基酸殘基除以VL之胺基酸殘基總數之

百分比來計算胺基酸序列。VH區段可同樣如此(http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/)，除了可由於VH CDR3之高度多樣性而不包括VH CDR3及缺乏存在人類生殖系VH CDR3比對搭配物。隨後可使用重組技術來增加與人類抗體生殖系基因之序列一致性。

【0216】 在另一實施例中，本發明之雙特異性抗體構築體在標準研究規模條件下，例如在標準兩步純化方法中展現高單體產率。根據本發明之抗體構築體的單體產率較佳為≥0.25 mg/L上清液，更佳為≥ 0.5 mg/L上清液，甚至更佳≥1 mg/L上清液，且最佳為≥ 3 mg/L上清液。

【0217】 同樣，可測定抗體構築體之二聚抗體構築體同功型產率且因此測定單體百分比(亦即，單體：(單體+二聚體))。可例如在對來自於滾瓶中之標準化研究規模製造的培養物上清液進行的SEC純化步驟中獲得單體及二聚抗體構築體之產量以及計算單體百分比。在一個實施例中，抗體構築體之單體百分比為≥80%，更佳為≥85%，甚至更佳為≥90%，且最佳為≥95%。

【0218】 在一個實施例中，抗體構築體具有較佳≤5或≤4，更佳≤3.5或≤3，甚至更佳≤2.5或≤2且最佳≤1.5或≤1之血漿穩定性(存在血漿時之EC50與不存在血漿時之EC50的比率)。可藉由在37℃下在人類血漿中將構築體培育24小時來測試抗體構築體之血漿穩定性，繼而在^{51}Cr釋放細胞毒性分析中進行EC50測定。細胞毒性分析中之效應細胞可為經刺激之經富集人類CD8陽性T細胞。靶細胞可例如為經人類靶細胞表面抗原轉染之CHO細胞。可將效應細胞：靶細胞(E:T)比率選擇為10:1。用於此目的之人類血漿庫來源於藉由經EDTA塗佈之注射器收集的健康供體血液。藉由離心移除細胞組分且收集上部血漿相，隨後彙集。作為對照，稀釋抗體構

築體，隨後立即在RPMI-1640培養基中進行細胞毒性分析。將血漿穩定性計算為EC50 (血漿培育之後)與EC50 (對照物)之比率。

【0219】 此外較佳的是本發明之抗體構築體之單體向二聚體轉化率較低。可在不同的條件下量測轉化率且藉由高效粒徑排阻層析加以分析。舉例而言，可在37℃及例如100 μg/ml或250 μg/ml之濃度下在培育箱中對抗體構築體之單體同功型進行培育，持續7天。在此等條件下，較佳的是本發明之抗體構築體顯示≤5%、更佳≤4%、甚至更佳≤3%、甚至更佳≤2.5%、甚至更佳≤2%、甚至更佳≤1.5%且最佳≤1%或≤0.5%或甚至0%之二聚體百分比。

【0220】 亦較佳的是本發明之雙特異性抗體構築體在眾多冷凍/解凍循環之後存在極低二聚體轉化率。舉例而言，將抗體構築體單體調節至250 μg/ml之濃度，例如，在通用調配緩衝液中，並且經受三個冷凍/解凍循環(在-80℃下冷凍30分鐘，繼而在室溫下解凍30分鐘)，繼而進行高效SEC以測定已轉化成二聚抗體構築體之初始單體抗體構築體的百分比。較佳地，雙特異性抗體構築體之二聚物百分比為≤5%，更佳為≤4%，甚至更佳為≤3%，甚至更佳為≤2.5%，甚至更佳為≤2%，甚至更佳為≤1.5%且最佳為≤1%或甚至≤0.5%，例如在三個冷凍/解凍循環之後。

【0221】 本發明之雙特異性抗體構築體較佳顯示良好熱穩定性，其中聚集溫度≥45℃或≥50℃，更佳≥52℃或≥54℃，甚至更佳≥56℃或≥57℃，且最佳≥58℃或≥59℃。可依據抗體聚集溫度來確定熱穩定性參數如下：將處於濃度250 μg/ml下之抗體溶液轉移至單次使用光析管中且置於動態光散射(DLS)裝置中。以0.5℃/min之加熱速率將樣品自40℃加熱至70℃，其中恆定擷取量測半徑。將指示蛋白質熔融及聚集之半徑增加用於

計算抗體之聚集溫度。

【0222】 替代地，可藉由差示掃描量熱術(DSC)來測定溫度熔融曲線，以確定抗體構築體之固有生物物理學蛋白質穩定性。使用MicroCal LLC (Northampton，MA，U.S.A) VP-DSC裝置來進行此等實驗。記錄含有抗體構築體之樣品自20℃至90℃之能量吸收，與僅含有調配緩衝液之樣品相比較。將抗體構築體調節至250 μg/ml之最終濃度，例如在SEC運作緩衝液中。為了記錄個別熔融曲線，逐步增加總體樣品溫度。在各溫度T下，記錄樣品及調配緩衝液參考物之能量吸收。將樣品能量吸收Cp (kcal/mol/℃)減參考物能量吸收之差值相對於個別溫度進行繪圖。熔融溫度定義為能量吸收之第一最大值時的溫度。

【0223】 亦設想本發明之靶細胞表面抗原×CD3雙特異性抗體構築體具有≤0.2、較佳≤0.15、更佳≤0.12、甚至更佳≤0.1且最佳≤0.08之混濁度(如在將經純化之單體抗體構築體濃縮至2.5 mg/ml且隔夜培育之後藉由OD340所量測)。

【0224】 在另一實施例中，根據本發明之抗體構築體在酸性pH值下為穩定的。抗體構築體愈耐受諸如pH 5.5 (運作例如陽離子交換層析所需之pH值)或5.5以下、諸如pH 4.0至5.5之非生理pH值，自離子交換管柱溶析之抗體構築體相對於負載蛋白質之總量的回收率愈高。在pH 5.5下，抗體構築體自離子(例如陽離子)交換管柱之回收率較佳為≥30%，更佳為≥40%，更佳為≥50%，甚至更佳為≥60%，甚至更佳為≥70%，甚至更佳為≥80%，甚至更佳為≥90%，甚至更佳為≥95%，且最佳為≥99%。

【0225】 此外設想本發明之雙特異性抗體構築體展現治療效力或抗腫瘤活性。可例如在如晚期人類腫瘤異種移植模型之以下實例中所揭示之

研究中評定此性質：

【0226】 熟習此項技術者知曉如何修改或改適此研究之某些參數，諸如注入之腫瘤細胞數目、注入部位、移植之人類T細胞數目、雙特異性抗體構築體之投與量及時間線，而仍獲得有意義且可再現之結果。較佳地，腫瘤生長抑制T/C [%]為≤70或≤60，更佳為≤50或≤40，甚至更佳為≤30或≤20，且最佳為≤10或≤5或甚至≤2.5。

【0227】 在本發明之抗體構築體之較佳實施例中，抗體構築體為單鏈抗體構築體。

【0228】 亦在較佳實施例中，本發明之抗體構築體在HLE結構域中以胺基至羧基順序包含：

鉸鏈-CH2-CH3-連接子-鉸鏈-CH2-CH3。

【0229】 亦在本發明之一個實施例中，第三結構域之一個或較佳每一(兩個)多肽單體之CH2結構域包含結構域內半胱胺酸二硫橋。如此項技術中已知，術語「半胱胺酸二硫橋」係指具有通用結構*R*-***S*-*S***-*R*之官能基。該鍵聯亦稱為SS鍵或二硫橋，且係藉由使半胱胺酸殘基之兩個硫醇基偶聯而獲得。對於本發明之抗體構築體而言，尤佳的是將成熟抗體構築體中形成半胱胺酸二硫橋之半胱胺酸引入CH2結構域中對應於309及321之胺基酸序列中(Kabat編號)。

【0230】 在本發明之一個實施例中，移除CH2結構域之Kabat位置314上的糖基化位點。較佳的是藉由N314X取代來達成此糖基化位點移除，其中X為除Q以外之任何胺基酸。該取代較佳為N314G取代。在一更佳實施例中，該CH2結構域另外包含以下取代(根據Kabat之位置) V321C及R309C (此等取代在Kabat位置309及321處引入結構域內半胱胺酸二硫

橋)。

【0231】 假定與例如此項技術中已知的雙特異性異源Fc抗體構築體(圖1b)相比，本發明之抗體構築體之較佳特徵可尤其關於在CH2結構域中引入以上所描述之修飾。因而，對於本發明之構築體而言較佳的是本發明之抗體構築體之第三結構域中的CH2結構域包含處於Kabat位置309及321處之結構域內半胱胺酸二硫橋及/或藉由如上之N314X取代，較佳藉由N314G取代移除處於Kabat位置314之糖基化位點。

【0232】 在本發明之另一較佳實施例中，本發明之抗體構築體之第三結構域中的CH2結構域包含處於Kabat位置309及321處之結構域內半胱胺酸二硫橋且藉由N314G取代移除Kabat位置314處之糖基化位點。

【0233】 在一個實施例中，本發明提供一種抗體構築體，其中：

(i) 該第一結構域包含兩個抗體可變域且該第二結構域包含兩個抗體可變域；

(ii) 該第一結構域包含一個抗體可變域且該第二結構域包含兩個抗體可變域；

(iii) 該第一結構域包含兩個抗體可變域且該第二結構域包含一個抗體可變域；或

(iv) 該第一結構域包含一個抗體可變域且該第二結構域包含一個抗體可變域。

【0234】 因此，該第一結構域及該第二結構域可為各包含兩個抗體可變域，諸如VH結構域及VL結構域之結合結構域。此種包含兩個抗體可變域之結合結構域的實例描述於上文中且包含例如上文所描述之Fv片段、scFv片段或Fab片段。替代地，彼等結合結構域中之任一者或兩者皆可僅

包含單一可變域。此種單結構域結合結構域之實例描述於上文中，且包含例如與其他V區或結構域無關地特異性結合抗原或抗原決定基的奈米抗體或僅包含一個可變域之單可變域抗體，該可變域可為VHH、VH或VL。

【0235】 在本發明之抗體構築體之較佳實施例中，第一結構域及第二結構域經由肽連接子與第三結構域融合。較佳肽連接子已描述於上文中且以胺基酸序列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser，亦即Gly_4Ser或其聚合物，亦即$(Gly_4Ser)x$為特徵，其中x為1或更大之整數(例如2或3)。

【0236】 在本發明之一個態樣中，該第一結構域所結合之靶細胞表面抗原為腫瘤抗原、免疫學病症特異性抗原或病毒抗原。如本文中所使用之術語「腫瘤抗原」可理解為腫瘤細胞上所存在之彼等抗原。此等抗原可存在於具有細胞外部分之細胞表面上，該細胞外部分通常與該分子之跨膜部分及細胞質部分組合。此等抗原有時可僅由腫瘤細胞而決不會由正常細胞呈現。腫瘤抗原可僅表現於腫瘤細胞上，或可表示與正常細胞相比存在腫瘤特異性突變。在此情況下，將其稱為腫瘤特異性抗原。更常見的是由腫瘤細胞及正常細胞呈現之抗原，且將其稱為腫瘤相關抗原。與正常細胞相比，此等腫瘤相關抗原可過度表現，且由於腫瘤組織相較於正常組織之不太緻密結構而在腫瘤細胞中易於發生抗體結合。如本文中所使用之腫瘤抗原的非限制性實例為CD19、CD33、EGFRvIII、MSLN、CDH19、FLT3、DLL3、CDH3、BCMA及PSMA。

【0237】 設想對於本發明之抗體構築體，腫瘤抗原係選自由以下各項組成之群：CD19、CD33、EGFRvIII、MSLN、CDH19、FLT3、DLL3、CDH3、BCMA及PSMA。

【0238】 在本發明之內容中，一個針對CD19之雙特異性抗體構築

體的實例為具有如SEQ ID NO: 1至6中所示之CDR的抗體構築體。CD3結合結構域之特徵在於如SEQ ID NO 9至14中所示之CDR。在本發明之內容中，一個特定實例為CD19xCD3雙特異性抗體構築體。在本發明之內容中，一個針對CD19之雙特異性HLE抗體構築體的實例為具有如SEQ ID NO: 102至104及106至108中所示之CDR的抗體構築體。在本發明之內容中，一個特定實例為BCMAxCD3雙特異性抗體構築體。在本發明之內容中，一個針對CD33之雙特異性抗體構築體的實例為具有如SEQ ID NO: 29至31及34至36中所示之CDR的抗體構築體。在本發明之內容中，一個特定實例為CD33xCD3雙特異性抗體構築體。在本發明之內容中，一個針對CD33之雙特異性HLE抗體構築體的實例為具有如SEQ ID NO: 29至31及34至36中所示之CDR的抗體構築體。在本發明之內容中，一個特定實例為包含第三結構域用於HLE之CD33xCD3雙特異性抗體構築體。在本發明之內容中，一個針對EGFRvIII之雙特異性抗體構築體的實例為具有如SEQ ID NO: 42至47中所示之CDR的抗體構築體。在本發明之內容中，一個特定實例為EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體。

【0239】 在一個態樣中，本發明之抗體構築體係以具有選自由以下組成之群的胺基酸序列為特徵：

(a) SEQ ID NO: 37至41； CD33

(b) SEQ ID NO: 51及52； EGFRvIII

(c) SEQ ID NO: 62、63及64； MSLN

(d) SEQ ID NO: 74至82； CDH19

(e) SEQ ID NO: 103及103 DLL3

(f) SEQ ID NO: 17、113及114 CD19

(g) SEQ ID NO: 92及93 FLT3

(h) SEQ ID NO: 124及125 CDH3

(i) SEQ ID NO: 135及136 BCMA

(j) SEQ ID No: 146至151、161至168及176至181 PSMA

【0240】 任一前述雙特異性抗體構築體可具有或可不具有第三結構域，第三結構域為半衰期延長結構域，較佳為scFc結構域或雜Fc結構域或白蛋白結合結構域。

【0241】 本發明進一步提供一種編碼本發明之抗體構築體的聚核苷酸/核酸分子。聚核苷酸為由共價鍵結於鏈中之13個或更多個核苷酸單體構成的生物聚合物。DNA (諸如cDNA)及RNA (諸如mRNA)為具有不同生物功能之聚核苷酸的實例。核苷酸為充當如DNA或RNA之核酸分子的單體或次單元的有機分子。核酸分子或聚核苷酸可為雙股及單股、線性及環形的。其較佳包含於載體中，該載體較佳包含於宿主細胞中。該宿主細胞例如在用本發明之載體或聚核苷酸轉型或轉染之後能夠表現抗體構築體。出於該目的，使聚核苷酸或核酸分子可操作地與控制序列連接。

【0242】 遺傳密碼為將遺傳物質(核酸)內所編碼之資訊轉譯成蛋白質的一組規則。使用同時輸送胺基酸且讀取mRNA三個核苷酸之tRNA分子，藉由按mRNA所規定之順序連接胺基酸的核糖體實現活細胞中進行生物解碼。密碼定義此等核苷酸三聯體(稱為密碼子)序列如何規定在蛋白質合成期間接下來將添加何種胺基酸。一些例外情況為核酸序列中之三核苷酸密碼子規定單一胺基酸。因為絕大多數基因係用完全相同之密碼編碼，故此特定密碼往往稱為典型或標準遺傳密碼。儘管遺傳密碼決定指定編碼區之蛋白質序列，但其他基因組區域可影響在何時及在何處產生此等蛋白

質。

【0243】 此外，本發明提供一種包含本發明之聚核苷酸/核酸分子的載體。載體為用作轉移(外來)遺傳物質至細胞中之媒劑的核酸分子。術語「載體」涵蓋但不侷限於質體、病毒、黏質體及人工染色體。一般而言，經工程改造之載體包含複製起點、多選殖位點及可選擇標記物。載體本身一般為核苷酸序列，通常包含插入(轉殖基因)之DNA序列及充當載體「骨架」之較大序列。新式載體可涵蓋除轉殖基因插入及骨架以外之其他特徵：啟動子、基因標記物、抗生素抗性、報告基因、靶向序列、蛋白質純化標籤。特定言之，稱為表現載體(表現構築體)之載體係用於在靶細胞中表現轉殖基因，且一般具有控制序列。

【0244】 術語「控制序列」係指在特定宿主生物體中表現可操作地連接之編碼序列所必需的DNA序列。舉例而言，適合於原核生物之控制序列包括啟動子、視情況存在之操縱子序列及核糖體結合位點。已知真核細胞利用啟動子、聚腺苷酸化信號及增強子。

【0245】 當核酸與另一核酸序列處於功能關係中時，核酸得以「可操作地連接」。舉例而言，若前驅序列或分泌前導序列之DNA表現為參與多肽分泌之前驅蛋白質，則其可操作地連接至多肽之DNA；若啟動子或增強子影響序列之轉錄，則其可操作地連接至編碼序列；或若核糖體結合位點經定位以便促進轉譯，則其可操作地連接至編碼序列。一般而言，「可操作地連接」意謂所連接之DNA序列為連續的且在分泌前導序列之情況下為連續的且處於讀取相中。然而，增強子不必為連續的。連接係藉由在適宜限制位點處進行結紮來實現。若此種位點不存在，則根據習知實務使用合成寡核苷酸銜接子或連接子。

【0246】「轉染」為謹慎地將核酸分子或聚核苷酸(包括載體)引入至靶細胞中之過程。該術語主要用於真核細胞中之非病毒方法。轉導通常用於描述核酸分子或聚核苷酸之病毒介導之轉移。動物細胞之轉染通常包括在細胞膜中開出瞬時孔隙或「孔」以允許吸收物質。可使用磷酸鈣、藉由電穿孔、藉由細胞擠壓或藉由混合陽離子脂質與該物質以產生脂質體來進行轉染，由此與細胞膜融合並且將其負荷沈積在內部。

【0247】術語「轉型」用於描述核酸分子或聚核苷酸(包括載體)非病毒轉移至細菌中以及非動物真核細胞，包括植物細胞中。轉型因此為由經由細胞膜自其周圍直接攝取且隨後併入外源遺傳物質(核酸分子)而引起的細菌或非動物真核細胞之基因變化。轉型可藉由人工手段來實現。為了發生轉型，必須使細胞或細菌處於勝任狀態，該狀態可在對諸如饑餓及細胞密度之環境條件產生時間限制反應時出現。

【0248】此外，本發明提供經聚核苷酸/核酸分子或經本發明之載體轉型或轉染的宿主細胞。如本文中所使用，術語「宿主細胞」或「受體細胞」意欲包括可成為或已成為載體、外源核酸分子及編碼本發明之抗體構築體之聚核苷酸的受體及/或抗體構築體本身之受體的任何個別細胞或細胞培養物。利用轉型、轉染及其類似手段來進行將個別物質引入細胞中。術語「宿主細胞」亦意欲包括單一細胞之後代或潛在後代。因為可能由於天然、意外或故意突變或由於環境影響而在後繼世代中出現某些修飾，故此種後代事實上未必與親本細胞完全一致(在形態上或者在基因組或總DNA補體方面)，但仍包括如本文中所使用之術語的範疇內。適合之宿主細胞包括原核或真核細胞，且亦包括但不限於細菌、酵母細胞、真菌細胞、植物細胞及動物細胞，諸如昆蟲細胞及哺乳動物細胞，例如鼠類、大

鼠、獼猴或人類。

【0249】 可在細菌中產生本發明之抗體構築體。表現之後，自大腸桿菌細胞糊中分離出處於可溶部分中之本發明抗體構築體，且可藉由例如親和層析及/或粒徑排阻進行純化。可類似於用於純化例如CHO細胞中所表現之抗體的方法來進行最終純化。

【0250】 除原核生物以外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物對於本發明之抗體構築體而言亦為適合之構築體選殖或表現宿主。在低級真核宿主微生物中，釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或普通烘焙酵母為最常用的。然而，眾多其他菌屬、菌種及菌株為常用的且適用於本文中，諸如粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)；克盧費氏酵母屬(Kluyveromyces)宿主，諸如乳酸克盧費氏酵母(*K. lactis*)、鬆脆克盧費氏酵母(*K. fragilis*) (ATCC 12424)、保加利亞克盧費氏酵母(*K. bulgaricus*) (ATCC 16045)、維克拉米克盧費氏酵母(*K. wickeramii*) (ATCC 24178)、瓦爾蒂克盧費氏酵母(*K. waltii*) (ATCC 56500)、曲索拉魯姆克盧費氏酵母(*K. drosophilarum*) (ATCC 36906)、嗜熱克盧費氏酵母(*K. thermotolerans*)及馬克斯克盧費氏酵母(*K. marxianus*)；耶氏酵母屬(yarrowia) (EP 402 226)；巴斯德畢赤氏酵母(*Pichia pastoris*) (EP 183 070)；念珠菌屬(Candida)；瑞氏木黴(*Trichoderma reesia*) (EP 244 234)；粗糙鏈孢黴(*Neurospora crassa*)；許旺氏酵母屬(Schwanniomyces)，諸如西方許旺氏酵母(*Schwanniomyces occidentalis*)；及絲狀真菌，諸如脈孢菌屬(Neurospora)、青黴屬(Penicillium)、彎頸黴屬(Tolypocladium)及麴黴屬(Aspergillus)宿主，諸如構巢麴黴(*A. nidulans*)及黑麴黴(*A. niger*)。

【0251】 適用於表現本發明之糖基化抗體構築體的宿主細胞來源於多細胞生物體。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑定許多桿狀病毒株及變異體以及來自於諸如草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)(毛蟲)、埃及伊蚊(*Aedes aegypti*) (蚊子)、白紋伊蚊(*Aedes albopictus*)(蚊子)、黑腹果蠅(*Drosophila melanogaster*) (果蠅)及家蠶(*Bombyx mori*)之宿主的相應可感染昆蟲宿主細胞。用於轉染之多種病毒株可公開獲得，例如苜蓿銀紋夜蛾(*Autographa californica*) NPV之L-1變異體及家蠶NPV之Bm-5病毒株，且根據本發明，此種病毒可用作本文中之病毒，特定言之用於轉染草地貪夜蛾細胞。

【0252】 棉花、玉米、馬鈴薯、大豆、矮牽牛、番茄、擬南芥及菸草之植物細胞培養物亦可用作宿主。適用於在植物細胞培養物中產生蛋白質之選殖及表現載體對熟習此項技術者為已知的。參見例如Hiatt等人, Nature (1989) 342: 76-78；Owen等人, (1992) Bio/Technology 10: 790-794；Artsaenko等人, (1995) The Plant J 8: 745-750；及Fecker等人, (1996) Plant Mol Biol 32: 979-986。

【0253】 然而，在脊椎動物細胞中最有利，且在培養物(組織培養物)中繁殖脊椎動物細胞已成為常規程序。適用哺乳動物宿主細胞株之實例為藉由SV40加以轉型之猴腎CV1細胞株(COS-7，ATCC CRL 1651)；人胚腎細胞株(經次選殖以便在懸浮液培養中生長之293或293細胞，Graham等人, J. Gen Virol. 36 : 59 (1977))；幼倉鼠腎細胞(BHK，ATCC CCL 10)；中國倉鼠卵巢細胞/-DHFR (CHO，Urlaub等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216 (1980))；小鼠足細胞(TM4，Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980))；猴腎細胞(CVI ATCC CCL 70)；非洲綠猴

腎細胞(VERO-76，ATCC CRL1587)；人類宮頸癌細胞(HELA，ATCC CCL 2)；犬腎細胞(MDCK，ATCC CCL 34)；布法羅大鼠肝細胞(BRL 3A，ATCC CRL 1442)；人類肺細胞(W138，ATCC CCL 75)；人類肝細胞(Hep G2，1413 8065)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562，ATCC CCL5 1)；TRI細胞(Mather等人, Annals N. Y Acad. Sci. (1982) 383: 44-68)；MRC 5細胞；FS4細胞；及人類肝細胞瘤細胞株(Hep G2)。

【0254】 在另一實施例中，本發明提供一種產生本發明之抗體構築體的方法，該方法包括在允許表現本發明之抗體構築體的條件下培養本發明之宿主細胞及自培養物中回收所產生之抗體構築體。

【0255】 如本文中所使用，術語「培養」係指細胞在適合條件下在培養基中進行活體外維持、分化、生長、增殖及/或繁殖。術語「表現」包括產生本發明之抗體構築體所涉及的任何步驟，包括但不限於轉錄、轉錄後修飾、轉譯、轉譯後修飾及分泌。

【0256】 當使用重組技術時，可在胞周質空間中細胞內產生抗體構築體，或直接分泌至培養基中。若在細胞內產生抗體構築體，則作為第一步驟，移除顆粒狀碎片(宿主細胞或已溶解片段)，例如藉由離心或超濾。Carter等人, Bio/Technology 10: 163-167 (1992)描述了一種用於分離已分泌至大腸桿菌之胞周質空間的抗體的程序。簡而言之，在乙酸鈉(pH 3.5)、EDTA及苯基甲基磺醯氟(PMSF)存在下，使細胞糊在約30分鐘內解凍。可藉由離心來移除細胞碎片。在抗體被分泌至培養基中之情況下，一般首先使用市售蛋白質濃縮過濾器，例如Amicon或Millipore Pellicon超濾單元來濃縮得自於此種表現系統之上清液。上述步驟中之任一者中均可包括諸如PMSF之蛋白酶抑制劑以抑制蛋白水解作用，且可包括抗生素以

防止偶生污染物之生長。

【0257】 可使用例如羥磷灰石層析、凝膠電泳、透滲析及親和層析對由宿主細胞製備之本發明抗體構築體進行回收或純化。視欲回收之抗體而定，亦可利用其他蛋白質純化技術，諸如在離子交換管柱上分餾、乙醇沈澱、逆相HPLC、在矽膠上層析、在肝素SEPHAROSE™上層析、在陰離子或陽離子交換樹脂(諸如聚天冬胺酸管柱)上層析、層析聚焦、SDS-PAGE及硫酸銨沈澱。在本發明之抗體包含CH3結構域時，Bakerbond ABX樹脂(J.T. Baker，Phillipsburg，NJ)適用於進行純化。

【0258】 親和層析為較佳純化技術。親和力配位體所連接之基質為最常用之瓊脂糖，但可利用其他基質。機械穩定之基質，諸如受控孔隙玻璃或聚(苯乙烯二乙烯)苯允許比瓊脂糖更快之流速及更短之處理時間。

【0259】 此外，本發明提供一種包含本發明之抗體構築體或根據本發明方法產生之抗體構築體的醫藥組成物。對於本發明之醫藥組成物而言，較佳的是抗體構築體之均質性為≥80%，更佳為≥81%、≥82%、≥83%、≥84%或≥85%，更佳為≥86%、≥87%、≥88%、≥89%或≥90%，再更佳為≥91%、≥92%、≥93%、≥94%或≥95%，且最佳為≥96%、≥97%、≥98%或≥99%。

【0260】 如本文中所使用，術語「醫藥組成物」係指適合投與患者、較佳人類患者之組成物。本發明之尤佳醫藥組成物較佳以治療有效量包含一種或複數種本發明抗體構築體。該醫藥組成物較佳進一步包含一或多種(醫藥學上有效之)載劑、穩定劑、賦形劑、稀釋劑、增溶劑、界面活性劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑之適合調配物。該組成物之可接受成分較佳在所採用之劑量及濃度下對受體無毒。本發明之醫藥組成物包括但不

限於液體、冷凍及凍乾組成物。

【0261】 本發明之組成物可包含醫藥學上可接受之載劑。一般而言，如本文中所使用，「醫藥學上可接受之載劑」意謂與醫藥投與，特定言之與非經腸投與相容之任何及所有水性及非水性溶液、無菌溶液、溶劑、緩衝液例如磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)溶液、水、懸浮液、乳液諸如油/水乳液、各種類型潤濕劑、脂質體、分散介質及包衣劑。此種介質及試劑於醫藥組成物中之用途在此項技術中為眾所周知的，且可藉由眾所周知的習知方法來調配包含此種載劑之組成物。

【0262】 某些實施例提供包含本發明之抗體構築體且進一步包含一或多種賦形劑，諸如此部分及本文其他部分中說明性地描述之彼等賦形劑的醫藥組成物。就此而言，本發明中可出於多種目的而使用賦形劑，諸如調節調配物之物理、化學或生物學性質(諸如調節黏度)及或本發明方法之物理、化學或生物學性質，以改良有效性及或穩定此種調配物及方法以免由於例如製造、運輸、儲存、使用前製備、投與期間及此後出現之應力而受到降解及損壞。

【0263】 在某些實施例中，該醫藥組成物可含有調配物質以用於改進、維持或防腐之目的，例如pH值、滲透壓、黏度、澄清度、色彩、等滲透壓性、氣味、無菌性、穩定性、溶解或釋放速率、組成物之吸附或滲透(參見REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 第18版, (A.R. Genrmo編), 1990, Mack Publishing Company)。在此種實施例中，適合之調配物質可包括但不限於：

• 胺基酸，諸如甘胺酸、丙胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、蘇胺酸、脯胺酸、2-苯丙胺酸，包括帶電胺基酸，較佳為離胺酸、乙酸離胺

酸、精胺酸、麩胺酸鹽及/或組胺酸；

• 抗微生物劑，諸如抗細菌劑及抗真菌劑；

• 抗氧化劑，諸如抗壞血酸、甲硫胺酸、亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉；

• 用於維持組成物處於約5.5至7.5、較佳6.5至7下的緩衝液、緩衝系統及緩衝劑；緩衝液之實例為硼酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽或其他有機酸、琥珀酸鹽、磷酸鹽、組胺酸及乙酸鹽；

• 非水性溶劑，諸如丙二醇、聚乙二醇、諸如橄欖油之植物油及諸如油酸乙酯之可注射有機酯；

• 水性載劑，包括水、醇/水溶液、乳液或懸浮液，包括生理鹽水及緩衝介質；

• 生物可降解聚合物，諸如聚酯；

• 增積劑，諸如甘露糖醇或甘胺酸；

• 螯合劑，諸如乙二胺四乙酸(EDTA)；

• 等滲透壓劑及吸收延遲劑；

• 複合劑，諸如咖啡因、聚乙烯吡咯啶酮、β-環糊精或羥基丙基-β-環糊精；

• 填充劑；

• 單醣；二醣；及其他碳水化合物(諸如葡萄糖、甘露糖或糊精)；碳水化合物可為非還原糖，較佳為海藻糖、蔗糖、八硫酸酯、山梨糖醇或木糖醇；

• (低分子量)蛋白質、多肽或蛋白質載劑，諸如人類或牛血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白，較佳具有人類起源；

• 著色劑及調味劑；

• 含硫還原劑，諸如麩胱甘肽、硫辛酸、巰乙酸鈉、硫甘油、[α]-單硫甘油及硫代硫酸鈉；

• 稀釋劑；

• 乳化劑；

• 親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；

• 成鹽相對離子，諸如鈉；

• 防腐劑，諸如抗微生物劑、抗氧化劑、螯合劑、惰性氣體及其類似物；實例為：殺藻胺、苯甲酸、水楊酸、乙汞硫柳酸鈉、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、洛赫西定、山梨酸或過氧化氫；

• 金屬錯合物，諸如Zn-蛋白質錯合物；

• 溶劑及共溶劑(諸如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；

• 糖及糖醇，諸如海藻糖、蔗糖、八硫酸酯、甘露糖醇、山梨糖醇或木糖醇、水蘇糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、肌糖、半乳糖、乳糖醇、核糖醇、肌糖醇、半乳糖醇、甘油、環多醇(例如肌醇)、聚乙二醇；及多羥基糖醇；

• 助懸劑；

• 界面活性劑或潤濕劑，諸如普洛尼克、PEG、脫水山梨糖醇酯、聚山梨糖醇酯類(諸如聚山梨糖醇酯20、聚山梨糖醇酯)、曲拉通、緩血酸胺、卵磷脂、膽固醇、泰洛沙泊(tyloxapal)；界面活性劑可為較佳具有>1.2 KD之分子量的清潔劑及/或較佳具有>3 KD之分子量的聚醚；較佳清潔劑之非限制性實例為Tween 20、Tween 40、Tween 60、Tween 80及Tween 85；較佳聚醚之非限制性實例為PEG 3000、PEG 3350、PEG 4000及PEG 5000；

• 穩定性增強劑，諸如蔗糖或山梨糖醇；

• 張力增強劑，諸如鹼金屬鹵化物，較佳為氯化鈉或氯化鉀、甘露糖醇、山梨糖醇；

• 非經腸遞送媒劑，包括氯化鈉溶液、林格氏葡萄糖液(Ringer's dextrose)、葡萄糖及氯化鈉、乳酸化林格氏液或不揮發性油；

• 靜脈內遞送媒劑，包括體液及營養補充劑、電解質補充劑(諸如基於林格氏葡萄糖液之彼等電解質補充劑)。

【0264】 熟習此項技術者應顯而易見，醫藥組成物之不同成分(例如以上所列出之彼等成分)可具有例如不同的作用，且胺基酸可充當緩衝劑、穩定劑及/或抗氧化劑；甘露糖醇可充當增積劑及/或張力增強劑；氯化鈉可充當遞送媒劑及/或張力增強劑；等等。

【0265】 設想除本文中所定義之本發明多肽以外，本發明之組成物亦可包含其他生物活性劑，視組成物之預定用途而定。此種藥劑可為作用於胃腸系統之藥物、充當細胞抑制劑之藥物、預防高尿酸血症之藥物、抑制免疫反應之藥物(例如皮質類固醇)、調節炎症性反應之藥物、作用於循環系統之藥物及/或諸如此項技術中已知的細胞激素之藥劑。亦設想本發明之抗體構築體應用於共同療法中，亦即，與另一抗癌藥物組合。

【0266】 在某些實施例中，最佳醫藥組成物將由熟習此項技術者視例如預定投與途徑、遞送形式及所要劑量來決定。參見例如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 同上。在某些實施例中，此種組成物可影響本發明之抗體構築體的物理狀態、穩定性、活體內釋放速率及活體內清除速率。在某些實施例中，醫藥組成物中之主要媒劑或載劑本質上可為水性或非水性的。舉例而言，適合之媒劑或載劑可為可

能補充有非經腸投與組成物中常用之其他物質的注射用水、生理鹽水溶液或人工腦脊髓液。中性緩衝生理鹽水或與血清白蛋白混合之生理鹽水為其他例示性媒劑。在某些實施例中，可藉由將具有所要純度之所選組成物與視情況選用之調配劑(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 同上)混合來製備呈凍乾餅或水溶液形式之本發明抗體構築體組成物以供儲存。此外，在某些實施例中，可使用適當賦形劑(諸如蔗糖)將本發明之抗體構築體調配為凍乾物。

【0267】 當預期非經腸投與時，用於本發明之治療組成物可呈包含處於醫藥學上可接受之媒劑中的所要本發明抗體構築體的無熱原、非經腸可接受之水溶液的形式提供。尤其適用於非經腸注射之媒劑為無菌蒸餾水，其中本發明之抗體構築體調配為經適當防腐之無菌等滲透壓溶液。在某些實施例中，該製備可包括調配所要分子與諸如可注射微球體、生物可蝕粒子、聚合化合物(諸如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂質體之試劑，由此可提供可經由貯庫注射遞送之產物的控制或持續釋放。在某些實施例中，亦可使用透明質酸，其具有促進在循環中之持續時間的作用。在某些實施例中，可使用可植入藥物遞送裝置來引入所要抗體構築體。

【0268】 其他醫藥組成物對於熟習此項技術者將顯而易見，包括呈持續或控制遞送/釋放調配物形式之包括本發明抗體構築體之調配物。用於調配多種其他持續或控制遞送手段(諸如脂質體載劑、生物可蝕微粒或多孔珠粒及貯庫注射劑)之技術對於熟習此項技術者亦為已知的。參見例如國際專利申請案第PCT/US93/00829號，該案描述控制釋放多孔聚合物微粒以用於遞送醫藥組成物。持續釋放製劑可包括呈成型製品(例如，膜或微膠囊)形式之半滲透聚合物基質。持續釋放基質可包括聚酯、水凝

膠、聚乳酸(如美國專利第3,773,919號及歐洲專利申請公開案第EP 058481號中所揭示)、L-麩胺酸與γ乙基-L-麩胺酸鹽共聚物(Sidman等人, 1983, Biopolymers 2:547-556)、聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯) (Langer等人, 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277；及Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105)、乙烯乙酸乙烯酯(Langer等人, 1981, 同上)或聚-D(-)-3-羥基丁酸(歐洲專利申請公開案第EP 133,988號)。持續釋放組成物亦可包括脂質體，其可藉由此項技術中已知的若干方法中的任一種來製備。參見例如Eppstein等人, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692；歐洲專利申請公開案第EP 036,676號、第EP 088,046號及第EP 143,949號。

【0269】 抗體構築體亦可嵌埋於膠體藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米顆粒及奈米膠囊)中或巨乳液中之例如藉由團聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(分別例如羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中。此種技術揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, Oslo, A.編, (1980)中。

【0270】 用於活體內投與之醫藥組成物通常呈無菌製劑形式提供。可藉由經無菌過濾膜過濾而實現滅菌。當將組成物凍乾時，可在凍乾及復水之前或之後使用此方法進行滅菌。用於非經腸投與之組成物可呈凍乾形式或呈溶液形式儲存。一般將非經腸組成物置於具有無菌接取口之容器中，例如，靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶。

【0271】 本發明之另一態樣包括本發明調配物之自緩衝抗體構築體，其可用作醫藥組成物，如國際專利申請案WO 06138181A2 (PCT/US2006/022599)中所描述。已對在此方面適用之蛋白質穩定及調配物質及方法進行廣泛闡述，諸如Arakawa等人,「Solvent interactions in

pharmaceutical formulations」, Pharm Res. 8(3): 285-91 (1991)；Kendrick等 人, 「Physical stabilization of proteins in aqueous solution」, RATIONAL DESIGN OF STABLE PROTEIN FORMULATIONS: THEORY AND PRACTICE, Carpenter及Manning編, Pharmaceutical Biotechnology. 13: 61-84 (2002)；及Randolph等 人, 「Surfactant-protein interactions」, Pharm Biotechnol. 13: 159-75 (2002)，特定言之，參見與根據本發明之自緩衝蛋白質調配物相同的關於賦形劑及方法之部分，尤其關於供獸醫及/或人類醫療使用之蛋白質醫藥產物及方法。

【0272】 根據本發明之某些實施例，可使用鹽來例如調節調配物之離子強度及/或等滲透壓性及/或改良根據本發明之組成物的蛋白質或其他成分之溶解度及/或物理穩定性。眾所周知，離子可藉由結合蛋白質表面上之帶電殘基及藉由屏蔽蛋白質中之帶電及極性基團且降低其靜電相互作用、吸引相互作用及排斥相互作用之強度來穩定蛋白質之天然狀態。特定言之，離子亦可藉由結合蛋白質之變性肽鍵(--CONH)來穩定蛋白質之變性狀態。此外，與蛋白質中帶電及極性基團之離子相互作用亦可減少分子間靜電相互作用，且由此防止或減少蛋白質聚集及不溶性。

【0273】 離子物質在其對蛋白質之影響方面存在顯著差異。已發現可用於調配根據本發明之醫藥組成物的離子的眾多類別等級及其對蛋白質之影響。一個實例為霍夫邁斯特序列，其依據離子溶質及極性非離子溶質對蛋白質在溶液中之構形穩定性的影響來對其進行分級。致穩定溶質稱為「親液劑」。致不穩定溶質稱為「離液劑」。親液劑通常以高濃度(例如>1莫耳濃度硫酸銨)使用，以便使蛋白質自溶液中沈澱(「鹽析」)。離液劑

通常用於使蛋白質變性及/或溶解(「鹽溶」)。用於「鹽溶」及「鹽析」之離子的相對有效性定義其在霍夫邁斯特序列中之位置。

【0274】 游離胺基酸可作為增積劑、穩定劑及抗氧化劑用於根據本發明之各種實施例的本發明抗體構築體調配物以及其他標準用途中。離胺酸、脯胺酸、絲胺酸及丙胺酸可用於使調配物中之蛋白質穩定。甘胺酸適用於凍乾以確保正確餅結構及性質。精胺酸可能適用於在液體調配物及凍乾調配物兩者中抑制蛋白質聚集。甲硫胺酸適用作抗氧化劑。

【0275】 聚醇包括糖，例如甘露糖醇、蔗糖及山梨糖醇，以及多元醇，諸如甘油及丙二醇，以及出於本文中所論述之目的，聚乙二醇(PEG)及相關物質。聚醇為親液劑。其為適用於液體調配物及凍乾調配物兩者中以保護蛋白質免受物理及化學降解過程影響之穩定劑。聚醇亦適用於調節調配物之張力。適用於本發明之所選實施例的聚醇有通常用於確保凍乾調配物餅之結構穩定性的甘露糖醇。其確保餅之結構穩定性。其一般與凍乾保護劑，例如蔗糖一起使用。山梨糖醇及蔗糖屬於較佳張力調節劑，且作為穩定劑以防止運輸期間之凍融應力或製造過程中製備塊體。還原糖(其含有游離醛基或酮基)，諸如葡萄糖及乳糖，可使表面離胺酸及精胺酸殘基發生醣化。因此，其一般不屬於根據本發明使用之較佳聚醇。另外，形成此種反應性物質之糖，諸如在酸性條件下水解成果糖及葡萄糖且因此引起醣化之蔗糖，就此而言亦不屬於本發明之較佳聚醇。PEG適用於使蛋白質穩定及作為低溫保護劑，且就此而言可用於本發明中。

【0276】 本發明之抗體構築體調配物之實施例進一步包含界面活性劑。蛋白質分子可能易於吸附於表面上且變性，並且隨之聚集在空氣-液體、固體-液體及液體-液體界面處。此等作用一般與蛋白質濃度成反比。

此等不利相互作用一般與蛋白質濃度成反比，且通常因物理振盪，諸如產品運輸及處理過程中所產生之物理振盪而加重。界面活性劑通常用於防止、最小化或減少表面吸附。本發明中之適用界面活性劑就此而言包括聚山梨糖醇酯20、聚山梨糖醇酯80、脫水山梨糖醇聚乙氧基醇之其他脂肪酸酯及泊洛沙姆188。界面活性劑亦常用於控制蛋白質構形穩定性。界面活性劑之使用就此而言具有蛋白質特異性，此係因為任何指定界面活性劑均通常將使一些蛋白質穩定且使其他蛋白質不穩定。

【0277】 聚山梨糖醇酯容易發生氧化降解，且在供應時往往含有足以致使蛋白質殘基側鏈、尤其是甲硫胺酸氧化之量的過氧化物。因此，應謹慎使用聚山梨糖醇酯，並且當使用時應採用其最低有效濃度。就此而言，聚山梨糖醇酯例示應以最低有效濃度使用賦形劑之一般規則。

【0278】 本發明之抗體構築體調配物之實施例進一步包含一或多種抗氧化劑。在一定程度上，可藉由維持適當水準之環境氧及溫度以及藉由避免曝露於光來防止醫藥調配物中之蛋白質發生不利氧化。亦可使用抗氧化賦形劑來防止蛋白質之氧化降解。就此而言，適用抗氧化劑有還原劑、氧/自由基清除劑及螯合劑。用於根據本發明之治療蛋白質調配物中的抗氧化劑較佳為水溶性的且在產品之整個儲架壽命中維持其活性。就此而言，EDTA為根據本發明之較佳抗氧化劑。抗氧化劑可破壞蛋白質。舉例而言，諸如麩胱甘肽之還原劑尤其可破壞分子內二硫鍵聯。因而，對用於本發明中之抗氧化劑進行選擇，以尤其消除或充分降低其自身破壞調配物中之蛋白質的可能性。

【0279】 根據本發明之調配物可包括作為蛋白質輔因子且對於形成蛋白質配位錯合物而言必需的金屬離子，諸如對於形成某些胰島素懸浮液

而言必需的鋅。金屬離子亦可抑制一些使蛋白質降解之過程。然而，金屬離子亦催化使蛋白質降解之物理及化學過程。可使用鎂離子(10-120 mM)抑制天冬胺酸異構化形成異天冬胺酸。Ca^{+2}離子(至多100 mM)可增加人類去氧核糖核酸酶之穩定性。然而，Mg^{+2}、Mn^{+2}及Zn^{+2}可使rhDNA酶不穩定。類似地，Ca^{+2}及Sr^{+2}可使因子VIII穩定，Mg^{+2}、Mn^{+2}及Zn^{+2}、Cu^{+2}及Fe^{+2}可使其不穩定，且Al^{+3}離子可增加其聚集。

【0280】 本文中所揭示之抗體構築體亦可調配為免疫脂質體。「脂質體」為由各種類型之脂質、磷脂及/或界面活性劑構成之小囊泡，其適用於遞送藥物至哺乳動物。脂質體之組分通常排列於雙層結構中，類似於生物膜之脂質排列。含有抗體構築體之脂質體係藉由此項技術中已知的方法來製備，諸如以下文獻中所描述：Epstein等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985)；Hwang等人, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980)；美國專利第4,485,045號及第4,544,545號；及WO 97/38731。具有增加之循環時間的脂質體揭示於美國專利第5,013,556號中。尤其適用之脂質體可藉由逆相蒸發法利用包含磷脂醯膽鹼、膽固醇及PEG衍生化磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)之脂質組成物來產生。使脂質體經由具有限定孔徑之過濾器擠出以產生具有所要直徑之脂質體。本發明之抗體構築體之Fab'片段可經由二硫鍵互換反應結合至如Martin等人, J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982)中所描述之脂質體。脂質體內視情況含有化學治療劑。參見Gabizon等人, J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989)。

【0281】 一旦已調配醫藥組成物後，其便可作為溶液、懸浮液、凝膠、乳液、固體、晶體或者作為脫水或凍乾粉末儲存在無菌小瓶中。此種

調配物可呈即用形式或呈投與前復水形式(例如凍乾)儲存。

【0282】 可例如藉由細胞毒性分析來測定本文中所定義之醫藥組成物之生物活性，如以下實例中、WO 99/54440中或Schlereth等人(Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12)所描述。如本文中所使用之「效力」或「活體內效力」係指對利用本發明之醫藥組成物的療法的反應，使用例如標準化NCI反應準則。使用本發明之醫藥組成物的療法的成果或活體內效力係指組成物用於其預定目的之有效性，亦即，組成物產生其所要效應(亦即，病理性細胞，例如腫瘤細胞之耗竭)之能力。可藉由對個別病種建立標準方法來監測活體內效力，包括但不限於白血球計數、差示法、螢光活化細胞分選、骨髓吸出。另外，可使用各種疾病特異性臨床化學參數及其他確立標準方法。此外，可使用電腦輔助斷層攝影、X射線、核磁共振斷層攝影(例如，對於基於國家癌症學會準則之反應評定[Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999年4月; 17(4): 1244])、正電子發射斷層攝影掃描、白血球計數、差示法、螢光活化細胞分選、骨髓吸出、淋巴結活檢/組織學以及各種淋巴瘤特異性臨床化學參數(例如乳酸脫氫酶)及其他確立標準方法。

【0283】 在諸如本發明醫藥組成物之藥物的開發中的另一主要挑戰為藥物動力學性質之可預測調節。為此，可確定藥物候選物之藥物動力學

輪廓，亦即，影響特定藥物治療指定病狀之能力的藥物動力學參數的輪廓。藥物之影響藥物治療某一病種之能力的藥物動力學參數包括但不限於：半衰期、分佈體積、肝臟首過代謝及血清結合度。指定藥物試劑之效力可受以上所提及之參數中之每一者影響。

【0284】「半衰期」意謂50%之所投與藥物被生物過程，例如代謝、排泌等消除之時間。「肝臟首過代謝」意謂藥物在第一次與肝臟接觸後，亦即，在其第一次通過肝臟期間被代謝之傾向。「分佈體積」意謂藥物通過體內不同區室，如例如細胞內及細胞外空間、組織及器官等之滯留度及藥物在此等區室內之分佈。「血清結合度」意謂藥物與血清蛋白相互作用及結合血清蛋白，諸如白蛋白，從而導致藥物之生物活性降低或喪失的傾向。

【0285】藥物動力學參數亦包括生體可用率、時滯(Tlag)、Tmax、吸收率、更快起效及/或指定量之投與藥物的Cmax。「生體可用率」意謂血液區室中之藥物的量。「時滯」意謂投與藥物與可在血液或血漿中偵測及量測到其之間的時間延遲。「Tmax」為藥物達到最大血液濃度之後的時間，且「Cmax」為用指定藥物獲得之最大血液濃度。達到藥物之生物效應所需之血液或組織藥物濃度的時間受所有參數影響。例如Schlereth等人之出版物(Cancer Immunol. Immunother. 20(2005), 1-12)中亦闡述可在如以上所概述之非黑猩猩靈長類動物中進行之臨床前動物試驗中測定展現跨物種特異性之雙特異性抗體構築體之藥物動力學參數。

【0286】在本發明之較佳態樣中，醫藥組成物在約-20℃下穩定至少四週。如自所附實例顯而易見，可使用不同的系統來測試本發明之抗體構築體之品質相對於先前技術抗體構築體之相應狀態之品質。應理解，彼

等測試符合「ICH Harmonised Tripartite Guideline: *Stability Testing of Biotechnological/Biological Products Q5C* and *Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for Biotech Biotechnological/Biological Products Q6B*」，且因而被選擇用於提供穩定性指示輪廓，由此提供偵測產物之一致性、純度及效能變化的必然性。已廣泛接受術語純度為相對術語。由於糖基化、脫醯胺化或其他異質性之影響，通常將藉由超過一種方法來評定生物技術/生物產品之絕對純度且所得出之純度值具有方法依賴性。出於穩定性測試之目的，純度測試將聚焦於測定降解產物之方法。

【0287】 為了評定包含本發明之抗體構築體之醫藥組成物的品質，可藉由例如分析溶液中可溶性聚集物之含量(HMWS，依據粒徑排阻)加以分析。在約-20℃下穩定至少四週較佳以少於1.5% HMWS、較佳少於1% HMWS之含量為特徵。

【0288】 評定呈醫藥組成物形式之本發明抗體構築體之穩定性的其他實例提供於所附實例4至實例12中。在彼等實例中，就於不同醫藥調配物中之不同應力狀態測試本發明之抗體構築體之實施例，並且將結果與此項技術中已知的雙特異性T細胞接合抗體構築體之其他半衰期延長(HLE)形式相比較。一般而言，設想根據本發明之具有特定FC形態之抗體構築體通常在大範圍應力狀態，諸如溫度及光應力下比具有不同HLE形式之抗體構築體及不具任何HLE形式之抗體構築體(例如，「典型」抗體構築體)兩者更穩定。該溫度穩定性可有關於降低之溫度(室溫以下，包括冷凍)及增高之溫度(室溫以上，包括高達或高於體溫之溫度)。如熟習此項技術者應承認，就臨床實踐中幾乎不可避免之應力而言，此種改良之穩定性使得

抗體構築體安全，此係因為臨床實踐中將出現較少降解產物之故。結果，該增加之穩定性意謂增加之安全性。

【0289】 氫-氘交換(HDX)為共價鍵結之氫原子被氘原子置換或共價鍵結之氘原子被氫原子置換的化學反應。其最容易應用於可交換之質子及氘核，其中此種轉化在不存在任何催化劑之情況下在存在適合之氘源時發生。該方法提供關於分子之各種部分的溶劑可及性且由此提供蛋白質之三級結構的資訊。

【0290】 一個實施例提供本發明之抗體構築體或根據本發明方法產生之抗體構築體，以用於預防、治療或改善增殖性疾病、腫瘤疾病、病毒性疾病或免疫學病症。

【0291】 本文中所描述之調配物適用作醫藥組成物用於治療、改善及/或預防有需要之患者的如本文中所描述之病理學醫學病狀。術語「治療」係指治療性治療及預防性措施。治療包括向具有疾病/病症、疾病/病症之症狀或疾病/病症之素因的患者體內、分離之組織或細胞應用或投與調配物，目的在於治癒、醫治、緩解、減輕、改變、補救、改善、改良或影響疾病、疾病之症狀或疾病之素因。

【0292】 如本文中所使用之術語「改善」係指藉由向有需要之個體投與根據本發明之抗體構築體而對患有如下文所說明之腫瘤或癌症或轉移性癌症的患者的疾病狀態產生的任何改良。此種改良亦可視作患者之腫瘤或癌症或轉移性癌症之進展減緩或終止。如本文中所使用之術語「預防」意謂藉由向有需要之個體投與根據本發明之抗體構築體來避免患有如下文所說明之腫瘤或癌症或轉移性癌症之患者發作或復發。

【0293】 術語「疾病」係指將受益於用本文中所描述之抗體構築體

或醫藥組成物進行治療的任何病狀。此包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物傾向於所論述之疾病的病理學病狀。

【0294】「贅生物」為組織異常生長，通常但並非一貫形成腫塊。當亦形成腫塊時，其通常稱為「腫瘤」。贅生物或腫瘤或可為良性的、潛在惡性的(癌前)或惡性的。惡性贅生物通常稱為癌症。其通常侵襲並破壞周圍組織並且可形成轉移，亦即，其擴散至體內其他部分、組織或器官。因此，術語「轉移性癌症」涵蓋轉移至除原始腫瘤之組織或器官以外的其他組織或器官。淋巴瘤及白血病為淋巴贅生物。出於本發明之目的，其亦由術語「腫瘤」或「癌症」涵蓋。

【0295】術語「病毒性疾病」描述由個體之病毒感染引起的疾病。

【0296】如本文中所使用之術語「免疫學病症」描述符合此術語之常用定義的免疫學病症，諸如自體免疫疾病、過敏、免疫缺乏。

【0297】在一個實施例中，本發明提供一種治療或改善增殖性疾病、腫瘤疾病、病毒性疾病或免疫學病症之方法，該方法包括向有需要之個體投與本發明之抗體構築體或根據本發明方法產生之抗體構築體的步驟。

【0298】術語「有需要之個體」或「需要治療」之彼等個體包括已患有病症之彼等個體以及欲預防病症之彼等個體。有需要之個體或「患者」包括接受預防性或治療性治療之人類及其他哺乳動物個體。

【0299】本發明之抗體構築體一般將設計成針對特定投與途徑及方法、針對特定劑量及投與頻率、針對特定疾病之特定治療、具有一定範圍之生體利用率及持續時間等等。較佳以對投與部位而言可接受之濃度來調配組成物之物質。

【0300】 因而可根據本發明設計調配物及組成物，以便藉由任何適合之投與途徑進行遞送。在本發明之上下文中，投與途徑較佳為非經腸途徑(諸如經靜脈內、經動脈內、經骨內、經肌肉內、經腦內、經腦室內、經硬膜外、經鞘內、經皮下、經腹膜內、經羊膜外、經關節內、經心內、經皮內、經病變內、經子宮內、經膀胱內、經玻璃體內、經皮、經鼻內、經黏膜、經滑膜內、經管腔內)。

【0301】 本發明之醫藥組成物及抗體構築體尤其適用於非經腸投與，例如經皮下或靜脈內遞送，例如藉由注射，諸如藥團注射，或藉由輸注，諸如連續輸注。可使用醫療裝置投與醫藥組成物。用於投與醫藥組成物之醫療裝置之實例描述於美國專利第4,475,196號、第4,439,196號、第4,447,224號、第4,447,233號、第4,486,194號、第4,487,603號、第4,596,556號、第4,790,824號、第4,941,880號、第5,064,413號、第5,312,335號、第5,312,335號、第5,383,851號及第5,399,163號中。

【0302】 特定言之，本發明提供適合組成物之不間斷投與。作為一非限制性實例，不間斷或實質上不間斷，亦即，連續投與可藉由患者佩戴之用於計量流入患者體內之治療劑的小型泵系統來實現。可藉由使用該泵系統來投與包含本發明之抗體構築體的醫藥組成物。此種泵系統一般為此項技術中已知的，且通常依賴於週期性更換含有欲輸注之治療劑的藥筒。當更換此種泵系統中之藥筒時，可尋求暫時中斷否則不間斷之流入患者體內之治療劑流。在此種情況下，藥筒替換前之投與階段及藥筒替換後之投與階段仍將被視為在本發明之醫藥裝置及方法共同組成一種「不間斷投與」此種治療劑之含義內。

【0303】 構築體可利用包括用於驅動流體流出儲存器之流體驅動機

構及用於啟動該驅動機構之啟動機構的流體遞送裝置或小型泵系統經靜脈內或皮下進行本發明之抗體構築體之連續或不間斷投與。用於經皮下投與之泵系統可包括用於穿透患者之皮膚並且將適合之組成物遞送至患者體內的針或插管。該泵系統可直接固定或附接至患者之皮膚而與靜脈、動脈或血管無關，由此允許該泵系統與患者之皮膚直接接觸。泵系統可附接至患者之皮膚持續24小時直至若干天。泵系統可具有較小尺寸且具有較小容積之儲存器。作為一非限制性實例，欲投與之適合醫藥組成物的儲存器的容積可處於0.1與50 ml之間。

【0304】 亦可利用佩戴於皮膚上且以一定間隔加以替換之貼片經皮進行連續投與。熟習此項技術者瞭解適用於此目的之藥物遞送用貼片系統。應注意，經皮投與尤其順應於不間斷投與，此係因為更換第一廢貼片可有利地與例如在皮膚表面上緊鄰第一廢貼片處且緊接移除第一廢貼片之前置放新的第二貼片同時實現。不會出現流體間斷問題或電源電池故障。

【0305】 若醫藥組成物已凍乾，則投與前首先在適當液體中復水凍乾物質。可在例如抑細菌注射用水(BWFI)、生理鹽水、磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)或與凍乾前蛋白質所處之調配物相同的調配物中復水凍乾物質。

【0306】 可將本發明之組成物以適合之劑量投與個體，該適合之劑量可例如利用藉由向非黑猩猩靈長類動物，例如獼猴投與遞增劑量之本文中所描述之展現跨物種特異性之本發明抗體構築體的劑量遞增研究來決定。如以上所闡述，本文中所描述之展現跨物種特異性之本發明抗體構築體可有利地以相同形式用於非黑猩猩靈長類動物之臨床前測試及作為藥物用於人類。劑量方案將由主治醫師及臨床因素決定。如醫學技術中眾所周

知，任一患者之劑量均視許多因素而定，包括患者之體型、體表面積、年齡、欲投與之特定化合物、性別、投與時間及途徑、一般健康狀況及並行投與之其他藥物。

【0307】 術語「有效劑量」定義為足以達成或至少部分地達成所要效應之量。術語「治療有效劑量」定義為足以治癒或至少部分地阻滯已罹患疾病之患者的疾病及其併發症的量。對此用途有效之量或劑量將視所治療之病狀(適應症)、所遞送之抗體構築體、治療情形及目標、疾病之嚴重程度、先前療法、患者之臨床史及對治療劑之反應、投與途徑、患者之體型(體重、體表面積或器官大小)及/或狀況(年齡及一般健康狀況)以及患者自身免疫系統之一般狀態而定。可根據主治醫師之判斷來調節適當劑量，以便可一次性或經一系列投與而將其投與患者，及以便獲得最佳治療效應。

【0308】 視以上所提及之因素而定，典型劑量可介於約0.1 μg/kg至多達約30 mg/kg或更高之範圍內。在特定實施例中，劑量可介於1.0 μg/kg直至約20 mg/kg，視情況10 μg/kg直至約10 mg/kg或100 μg/kg直至約5 mg/kg之範圍內。

【0309】 治療有效量之本發明抗體構築體較佳降低疾病症狀之嚴重程度、增加無疾病症狀時段之頻率或持續時間或者預防由於病痛所致之損傷或失能。相對於未治療之患者，在治療表現靶細胞抗原之腫瘤時，治療有效量之本發明抗體構築體，例如抗靶細胞抗原/抗CD3抗體構築體較佳抑制細胞生長或腫瘤生長達至少約20%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%或至少約90%。可在預示效力之動物模型中評估化合物抑制腫瘤生長之能力。

【0310】 醫藥組成物可作為溶膠治療劑或視需要與其他療法，諸如抗癌療法，例如其他蛋白質及非蛋白質藥物組合投與。此等藥物可與包含如本文中所定義之本發明抗體構築體的組成物同時或在以時間限定之間隔及劑量投與該抗體構築體之前或之後分開投與。

【0311】 如本文中所使用之術語「有效且無毒之劑量」係指本發明抗體構築體之高達足以引起病理性細胞耗竭、腫瘤消除、腫瘤收縮或疾病穩定而不存在或基本上不存在重大毒性效應之可耐受劑量。此種有效且無毒之劑量可例如藉由此項技術中所描述之劑量遞增研究來確定，且應低於誘導嚴重不利副事件(劑量限制毒性，DLT)之劑量。

【0312】 如本文中所使用之術語「毒性」係指不良事件或嚴重不良事件中所體現之藥物毒性效應。此等副事件可能係指投與之後缺乏總體藥物耐受性及/或缺乏局部耐受性。毒性亦可包括由藥物引起之致畸效應或致癌效應。

【0313】 如本文中所使用之術語「安全性」、「活體內安全性」或「耐受性」定義在投與之後(局部耐受性)及較久藥物應用時段期間不直接誘導嚴重不良事件之情況下投與藥物。可例如在治療及隨訪時段期間定期評估「安全性」、「活體內安全性」或「耐受性」。量測包括臨床評估，例如器官體現，及篩檢實驗室異常。可根據NCI-CTC及/或MedDRA標準來進行臨床評估且記錄/編碼相對於正常發現之偏差。器官體現可包括諸如過敏/免疫學、血液/骨髓、心律不整、凝固及其類似項之準則，如例如不良事件常用術語準則v3.0 (CTCAE)中所闡述。可測試之實驗室參數包括例如血液學、臨床化學、凝固輪廓及尿液分析以及對其他體液，諸如血清、血漿、淋巴或脊髓液、液體及其類似物之檢查。因而，可例如藉由身

體檢查、成像技術(亦即超音波、x射線、CT掃描、磁共振成像(MRI)、其他利用技術裝置之措施(亦即，心電圖)、生命體征、藉由量測實驗室參數及記錄不良事件來評定安全性。舉例而言，可藉由組織病理學及/或組織化學方法來檢查非黑猩猩靈長類動物在根據本發明之用途及方法中的不良事件。

【0314】 例如生物技術衍生藥物臨床前安全性評估S6、ICH協調三分規範、1997年7月16日之ICH指導委員會會議中亦提及以上術語。

【0315】 最後，本發明提供一種套組，該套組包含本發明之抗體構築體或根據本發明方法產生之抗體構築體、本發明之醫藥組成物、本發明之聚核苷酸、本發明之載體及/或本發明之宿主細胞。

【0316】 在本發明之上下文中，術語「套組」意謂共同封裝於容器、儲器或其他器物中之兩種或更多種組分，其中一種對應於本發明之抗體構築體、醫藥組成物、載體或宿主細胞。套組因此可描述為足以達成某一目標之一組產品及/或器具，其可作為單一單元銷售。

【0317】 該套組可包含一或多個具有任何適當形狀、大小及材料(較佳為防水材料，例如塑膠或玻璃)之儲器(諸如小瓶、安瓿、容器、注射器、瓶、袋)，該一或多個儲器含有適量之本發明之抗體構築體或醫藥組成物以供投與(參見上文)。該套組可另外含有使用指導(例如呈活頁或使用手冊形式)；用於投與本發明之抗體構築體之構件，諸如注射器、泵、輸注器或其類似物；用於復水本發明之抗體構築體的構件；及/或用於稀釋本發明之抗體構築體的構件。

【0318】 本發明亦提供具有單劑量投與單元之套組。本發明之套組亦可含有包含乾燥/凍乾抗體構築體之第一儲器及包含水性調配物之第二

儲器。在本發明之某些實施例中，提供含有單腔室及多腔室預填充注射器(例如液體注射器及凍乾劑注射器)之套組。

【0319】 本發明之醫藥組成物進一步包含緩衝劑，該緩衝劑可選自由以下各項組成之群：磷酸鉀、乙酸/乙酸鈉、檸檬酸/檸檬酸鈉、琥珀酸/琥珀酸鈉、酒石酸/酒石酸鈉、組胺酸/組胺酸鹽酸鹽、甘胺酸、Tris、麩胺酸鹽、乙酸鹽及其混合物，且特定言之選自磷酸鉀、檸檬酸/檸檬酸鈉、琥珀酸、組胺酸、麩胺酸鹽、乙酸鹽及其組合。

【0320】 適合之緩衝劑濃度涵蓋約200 mM或更低之濃度，諸如約190 mM、180 mM、170 mM、160 mM、150 mM、140 mM、130 mM、120 mM、110 mM、100 mM、80 mM、70 mM、60 mM、50 mM、40 mM、30 mM、20 mM、10 mM或5 mM。熟習此項技術者應能夠調節緩衝劑濃度以便提供如本文中所描述之醫藥組成物之穩定性。特定言之，本發明之醫藥組成物中之設想緩衝劑濃度介於約5 mM至約200 mM、較佳約5 mM至約100 mM且更佳約10 mM至約50 mM之範圍內。

【0321】 如本文中所使用，術語「醫藥組成物」係指適合投與有需要之個體的組成物。術語「個體」或「個人」或「動物」或「患者」在本文中可互換用於指需要投與本發明之醫藥組成物的任何個體，特定言之，哺乳動物個體。哺乳動物個體包括人類、非人類靈長類動物、狗、貓、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、馬、牛、奶牛及其類似物，以人類較佳。本發明之醫藥組成物為穩定的且在醫藥學上可接受的，亦即，能夠在投與醫藥組成物之個體中引發所要治療效應而不引起任何不合需要之局部或全身效應。特定言之，本發明之醫藥學上可接受之組成物可為無菌的及/或醫藥學上惰性的。特定言之，術語「醫藥學上可接受」可意謂經管理機構或其他一

般認可之藥典批准用於動物且更特定言之用於人類。

【0322】 本發明之醫藥組成物包含較佳治療有效量之一種或複數種本文中所描述之雙特異性單鏈抗體構築體，β-環糊精及緩衝劑。「治療有效量」意謂引發所要治療效應之該構築體之量。治療效力及毒性可藉由標準醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中測定，例如ED50 (在50%群體中之治療有效劑量)及LD50 (在50%群體中之致死劑量)。治療效應與毒性效應之間的劑量比為治療指數，並且可將其表述為比率ED50/LD50。展現較大治療指數之醫藥組成物一般較佳。

【0323】 該組成物可包含β-環糊精及先前所描述之緩衝劑。該醫藥組成物可視情況包含一或多種其他賦形劑，只要其不降低或消除如本文中所描述之其有利性質且特定言之其穩定性即可。

【0324】 本發明中可出於多種目的而使用賦形劑，諸如調節調配物之物理、化學或生物學性質(諸如調節黏度)及或本發明方法之物理、化學或生物學性質，以進一步改良有效性及或進一步穩定此種調配物及方法以免由於例如製造、運輸、儲存、使用前製備、投與期間及此後出現之應力而受到降解及損壞。術語「賦形劑」一般包括填充劑、黏合劑、崩解劑、包衣劑、吸附劑、抗黏附劑、助流劑、防腐劑、抗氧化劑、調味劑、著色劑、甜味劑、溶劑、共溶劑、緩衝劑、螯合劑、黏度賦予劑、界面活性劑、稀釋劑、潤濕劑、載劑、稀釋劑、防腐劑、乳化劑、穩定劑及張力調節劑。

【0325】 熟習此項技術者應顯而易見，醫藥組成物之不同賦形劑(例如以上所列出之彼等賦形劑)可具有例如不同的作用，且胺基酸可充當緩衝劑、穩定劑及/或抗氧化劑；甘露糖醇可充當增積劑及/或張力增強劑；

氯化鈉可充當遞送媒劑及/或張力增強劑；等等。

【0326】 聚醇為適用於液體及凍乾調配物兩者以保護蛋白質免受物理及化學降解過程影響之穩定劑，而且亦適用於調節調配物之張力。聚醇包括糖，例如甘露糖醇、蔗糖及山梨糖醇，以及多元醇，諸如甘油及丙二醇，以及出於本文中所論述之目的，聚乙二醇(PEG)及相關物質。甘露糖醇通常用於確保凍乾調配物餅之結構穩定性。其確保餅之結構穩定性。其一般與凍乾保護劑，例如蔗糖一起使用。山梨糖醇及蔗糖為常用張力調節劑，且作為防止運輸期間之凍融應力或製造過程中製備塊體的穩定劑。PEG適用於穩定蛋白質且作為低溫保護劑。

【0327】 界面活性劑通常用於防止、最小化或減少表面吸附。蛋白質分子可能易於吸附於表面上且變性，並且隨之聚集在空氣-液體、固體-液體及液體-液體界面處。此等作用一般與蛋白質濃度成反比。此等不利相互作用一般與蛋白質濃度成反比，且通常因物理振盪，諸如產品運輸及處理過程中所產生之物理振盪而加重。常用界面活性劑包括聚山梨糖醇酯20、聚山梨糖醇酯80、脫水山梨糖醇聚乙氧基醇之其他脂肪酸酯及泊洛沙姆188。界面活性劑亦常用於控制蛋白質構形穩定性。界面活性劑之使用就此而言具有蛋白質特異性，此係因為任何指定界面活性劑均通常將使一些蛋白質穩定且使其他蛋白質不穩定。

【0328】 聚山梨糖醇酯容易發生氧化降解，且在供應時往往含有足以致使蛋白質殘基側鏈、尤其是甲硫胺酸氧化之量的過氧化物。因此，應謹慎使用聚山梨糖醇酯，並且當使用時應採用其最低有效濃度。

【0329】 在一定程度上，抗氧化劑可藉由維持適當水準之環境氧及溫度以及藉由避免曝露於光來防止醫藥調配物中之蛋白質發生不利氧化。

亦可使用抗氧化賦形劑來防止蛋白質之氧化降解。就此而言，適用抗氧化劑有還原劑、氧/自由基清除劑及螯合劑。用於治療蛋白質調配物中之抗氧化劑較佳為水溶性的，且在產品之整個儲架壽命中維持其活性。EDTA為適用實例。

【0330】 金屬離子可充當蛋白質輔因子且使得能夠形成蛋白質配位錯合物。金屬離子亦可抑制一些使蛋白質降解之過程。然而，金屬離子亦催化使蛋白質降解之物理及化學過程。可使用鎂離子(10-120 mM)抑制天冬胺酸異構化形成異天冬胺酸。Ca+2離子(至多100 mM)可增加人類去氧核糖核酸酶之穩定性。然而，Mg+2、Mn+2及Zn+2可使rhDNA酶不穩定。類似地，Ca+2及Sr+2可使因子VIII穩定，Mg+2、Mn+2及Zn+2、Cu+2及Fe+2可使其不穩定，且Al+3離子可增加其聚集。

【0331】 根據本發明，可使用鹽來例如調節醫藥調配物之離子強度及/或等滲透壓性及/或進一步改良抗體構築體或其他成分之溶解度及/或物理穩定性。眾所周知，離子可藉由結合蛋白質表面上之帶電殘基及藉由屏蔽蛋白質中之帶電及極性基團且降低其靜電相互作用、吸引相互作用及排斥相互作用之強度來穩定蛋白質之天然狀態。特定言之，離子亦可藉由結合蛋白質之變性肽鍵(--CONH)來穩定蛋白質之變性狀態。此外，與蛋白質中帶電及極性基團之離子相互作用亦可減少分子間靜電相互作用，且由此防止或減少蛋白質聚集及不溶性。離子物質在其對蛋白質之影響方面存在顯著差異。已發現可用於調配根據本發明之醫藥組成物的離子的眾多類別等級及其對蛋白質之影響。一個實例為霍夫邁斯特序列，其依據離子溶質及極性非離子溶質對蛋白質在溶液中之構形穩定性的影響來對其進行分級。致穩定溶質稱為「親液劑」。致不穩定溶質稱為「離液劑」。親液劑通

常以高濃度(例如>1莫耳濃度硫酸銨)使用，以便使蛋白質自溶液中沈澱(「鹽析」)。離液劑通常用於使蛋白質變性及/或溶解(「鹽溶」)。用於「鹽溶」及「鹽析」之離子的相對有效性定義其在霍夫邁斯特序列中之位置。

【0332】 游離胺基酸可作為增積劑、穩定劑及抗氧化劑用於醫藥組成物以及其他標準用途中。離胺酸、脯胺酸、絲胺酸及丙胺酸可用於使調配物中之蛋白質穩定。甘胺酸適用於凍乾以確保正確餅結構及性質。精胺酸可能適用於在液體調配物及凍乾調配物兩者中抑制蛋白質聚集。甲硫胺酸適用作抗氧化劑。

【0333】 尤其適用於調配醫藥組成物之賦形劑包括蔗糖、海藻糖、甘露糖醇、山梨糖醇、精胺酸、離胺酸、聚山梨糖醇酯20、聚山梨糖醇酯80、泊洛沙姆188、普洛尼克及其組合。該等賦形劑可以不同的濃度存在於醫藥組成物中，只要該組成物展現如本文中所例示之理想性質，且特定言之有助於穩定所含有之雙特異性單鏈抗體構築體即可。舉例而言，蔗糖可以介於2% (w/v)與12% (w/v)之間的濃度，亦即，以12% (w/v)、11% (w/v)、10% (w/v)、9% (w/v)、8% (w/v)、7% (w/v)、6% (w/v)、5% (w/v)、4% (w/v)、3% (w/v)或2% (w/v)之濃度存在於醫藥組成物中。較佳蔗糖濃度介於4 % (w/v)與10% (w/v)之間的範圍內，且更佳介於6 % (w/v)與10% (w/v)之間。聚山梨糖醇酯80可以介於0.001% (w/v)與0.5% (w/v)之間的濃度，亦即，以0.5% (w/v)、0.2% (w/v)、0.1% (w/v)、0.08% (w/v)、0.05% (w/v)、0.02% (w/v)、0.01% (w/v)、0.008% (w/v)、0.005% (w/v)、0.002% (w/v)或0.001% (w/v)之濃度存在於醫藥組成物中。較佳聚山梨糖醇酯80濃度介於0.002% (w/v)與0.5% (w/v)之間

的範圍內，且更佳介於0.005% (w/v)與0.02% (w/v)之間。

【0334】 然而，亦設想醫藥組成物不包含任何防腐劑。特定言之，本發明尤其提供一種包含一或多種防腐劑之醫藥組成物，其包含濃度為約0.5 mg/ml至50 mg/ml之雙特異性抗體構築體(其較佳為單鏈)及緩衝劑，其中該抗體為穩定的。濃度為約10 mM之磷酸鉀，且更有濃度為約8% (w/v)之蔗糖及濃度為約0.01% (w/v)之聚山梨糖醇酯80，pH值為約6.0。

【0335】 本發明之醫藥組成物可調配成各種形式，例如呈固體、液體、冷凍、氣體或凍乾形式，並且尤其可呈軟膏、乳膏、經皮貼片、凝膠、粉末、錠劑、溶液、氣霧劑、顆粒劑、丸劑、懸浮液、乳液、膠囊、糖漿、液體、酏劑、浸膏、酊劑或流浸膏形式。

【0336】 一般而言，可構想本發明之醫藥組成物的各種儲存及/或劑量形式，視例如預定投與途徑、遞送形式及所要劑量而定(參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第22版, Oslo, A.編, (2012))。熟習此項技術者應意識到，對特定劑型之此種選擇可例如影響本發明之抗體構築體之物理狀態、穩定性、活體內釋放速率及活體內清除率速率。

【0337】 舉例而言，醫藥組成物中之主要媒劑或載劑本質上可為水性或非水性的。適合之媒劑或載劑可為可能補充有非經腸投與組成物中常用之其他物質的注射用水、生理鹽水溶液或人工腦脊髓液。中性緩衝生理鹽水或與血清白蛋白混合之生理鹽水為其他例示性媒劑。

【0338】 當預期非經腸投與時，本發明之治療組成物可呈包含處於醫藥學上可接受之媒劑中的所要抗體構築體的無熱原、非經腸可接受之水溶液的形式提供。尤其適用於非經腸注射之媒劑為無菌蒸餾水，其中將抗體構築體調配為適當經防腐之無菌等滲透壓溶液。該製備可包括調配所要

分子與諸如可注射微球體、生物可蝕粒子、聚合化合物(諸如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂質體之試劑，由此可提供可經由貯庫注射遞送之產物的控制或持續釋放。亦可使用透明質酸，其具有促進在循環中之持續時間的作用。可使用可植入藥物遞送裝置來引入所要抗體構築體。

【0339】 本文中亦設想持續或控制遞送/釋放調配物。用於調配多種其他持續或控制遞送手段(諸如脂質體載劑、生物可蝕微粒或多孔珠粒及貯庫注射劑)之技術對於熟習此項技術者亦為已知的。參見例如國際專利申請案第PCT/US93/00829號，該案描述控制釋放多孔聚合物微粒以用於遞送醫藥組成物。持續釋放製劑可包括呈成型製品(例如，膜或微膠囊)形式之半滲透聚合物基質。持續釋放基質可包括聚酯、水凝膠、聚乳酸(如美國專利第3,773,919號及歐洲專利申請公開案第EP 058481號中所揭示)、L-麩胺酸與γ乙基-L-麩胺酸鹽共聚物(Sidman等人, 1983, Biopolymers 2:547-556)、聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯) (Langer等人, 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277；及Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105)、乙烯乙酸乙烯酯(Langer等人, 1981, 同上)或聚-D(-)-3-羥基丁酸(歐洲專利申請公開案第EP 133,988號)。持續釋放組成物亦可包括脂質體，其可藉由此項技術中已知的若干方法中的任一種來製備。參見例如Eppstein等人, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692；歐洲專利申請公開案第EP 036,676號、第EP 088,046號及第EP 143,949號。抗體構築體亦可嵌埋於膠體藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米顆粒及奈米膠囊)中或巨乳液中之例如藉由團聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(分別例如羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中。此種技術揭示於Remington's Pharmaceutical

Sciences, 第22版, Oslo, A.編, (2012)中。

【0340】 用於活體內投與之醫藥組成物通常呈無菌製劑形式提供。可藉由經無菌過濾膜過濾而實現滅菌。當將組成物凍乾時，可在凍乾及復水之前或之後使用此方法進行滅菌。用於非經腸投與之組成物可呈凍乾形式或呈溶液形式儲存。一般將非經腸組成物置於具有無菌接取口之容器中，例如，靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶。

【0341】 本文中所揭示之抗體構築體亦可調配為免疫脂質體。「脂質體」為由各種類型之脂質、磷脂及/或界面活性劑構成之小囊泡，其適用於遞送藥物至哺乳動物。脂質體之組分通常排列於雙層結構中，類似於生物膜之脂質排列。含有抗體構築體之脂質體係藉由此項技術中已知的方法來製備，諸如以下文獻中所描述：Epstein等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985)；Hwang等人, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980)；美國專利第4,485,045號及第4,544,545號；及WO 97/38731。具有增加之循環時間的脂質體揭示於美國專利第5,013,556號中。尤其適用之脂質體可藉由逆相蒸發法利用包含磷脂醯膽鹼、膽固醇及PEG衍生化磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)之脂質組成物來產生。使脂質體經由具有限定孔徑之過濾器擠出以產生具有所要直徑之脂質體。本發明之抗體構築體之Fab'片段可經由二硫鍵互換反應結合至如Martin等人, J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982)中所描述之脂質體。脂質體內視情況含有化學治療劑。參見Gabizon等人, J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989)。

【0342】 設想除本文中所定義之雙特異性單鏈抗體構築體以外，本發明之組成物亦可包含其他生物活性劑，視組成物之預定用途而定。此種

藥劑可能呈作用於腫瘤及/或惡性細胞之特定藥物的形式，但亦設想其他活性劑，視醫藥組成物之預定用途而定，包括作用於胃腸系統之藥劑、抑制免疫反應之藥物(例如皮質類固醇)、調節炎症性反應之藥物、作用於循環系統之藥物及/或諸如此項技術中已知的細胞激素之藥劑。亦設想本發明之醫藥組成物應用於共同療法中，亦即，與另一抗癌藥物組合。

【0343】 一旦已調配醫藥組成物後，其便可作為溶液、懸浮液、凝膠、乳液、固體、晶體或者作為脫水或凍乾粉末儲存在無菌小瓶中。此種調配物可呈即用形式或呈投與前復水形式(例如凍乾)儲存。例如，可在例如抑細菌注射用水(BWFI)、生理鹽水、磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)或與凍乾前蛋白質所處之調配物相同的調配物中復水凍乾物質。

【0344】 一般可調配本發明之醫藥組成物以便藉由任何適合之投與途徑進行遞送。在本發明之上下文中，給藥途徑包括但不限於局部途徑(諸如經表皮、吸入、經鼻、經眼、經耳、經陰道、經黏膜)；經腸途徑(諸如經口、經胃腸、經舌下、經唇下、經口腔、經直腸)；及非經腸途徑(諸如經靜脈內、經動脈內、經骨內、經肌肉內、經腦內、經腦室內、經硬膜外、經鞘內、經皮下、經腹膜內、經羊膜外、經關節內、經心內、經皮內、經病變內、經子宮內、經膀胱內、經玻璃體內、經皮、經鼻內、經黏膜、經滑膜內、經管腔內)。

【0345】 本文中所描述之醫藥組成物尤其適用於非經腸投與，例如經皮下或靜脈內遞送，例如藉由注射，諸如藥團注射，或藉由輸注，諸如連續輸注。可使用醫療裝置投與醫藥組成物。用於投與醫藥組成物之醫療裝置之實例描述於美國專利第4,475,196號、第4,439,196號、第4,447,224號、第4,447,233號、第4,486,194號、第4,487,603號、第4,596,556號、

第4,790,824號、第4,941,880號、第5,064,413號、第5,312,335號、第5,312,335號、第5,383,851號及第5,399,163號中。

【0346】亦可不間斷地投與本發明之醫藥組成物。作為一非限制性實例，不間斷或實質上不間斷，亦即，連續投與可藉由患者佩戴之用於計量流入患者體內之抗體構築體的小型泵系統來實現。可藉由使用該泵系統來投與醫藥組成物。此種泵系統一般為此項技術中已知的，且通常依賴於週期性更換含有欲輸注之治療劑的藥筒。當更換此種泵系統中之藥筒時，可尋求暫時中斷否則不間斷之流入患者體內之治療劑流。在此種情況下，藥筒替換前之投與階段及藥筒替換後之投與階段仍將被視為在本發明之醫藥裝置及方法共同組成一種「不間斷投與」此種治療劑之含義內。

【0347】可利用包括用於驅動流體流出儲存器之流體驅動機構及用於啟動該驅動機構之啟動機構的流體遞送裝置或小型泵系統經靜脈內或皮下進行本發明之醫藥組成物之連續或不間斷投與。用於經皮下投與之泵系統可包括用於穿透患者之皮膚並且將適合之組成物遞送至患者體內的針或插管。該泵系統可直接固定或附接至患者之皮膚而與靜脈、動脈或血管無關，由此允許該泵系統與患者之皮膚直接接觸。泵系統可附接至患者之皮膚持續24小時直至若干天。泵系統可具有較小尺寸且具有較小容積之儲存器。作為一非限制性實例，欲投與之適合醫藥組成物的儲存器的容積可處於0.1與50 ml之間。

【0348】熟習此項技術者將容易理解本發明之醫藥組成物一般可包含上述賦形劑中之任一種或其他活性劑，或可以任何適合之形式提供，只要其穩定且較佳展現與所附實例中已評估之包含β-環糊精之醫藥組成物相同的有利性質即可。熟習此項技術者將能夠調節各種組分以便提供穩定，

亦即較佳實質上不含雙特異性單鏈抗體片段之聚集物及/或構形異構物的醫藥組成物。

【0349】 必須注意，除非上下文另外清楚指示，否則如本文中所使用，單數形式「一」及「該」包括複數參考物。因而，舉例而言，提及「一試劑」包括此種不同的試劑中之一或多種，且提及「該方法」包括提及熟習此項技術者已知的可修改或替代本文中所描述之方法的等效步驟及方法。

【0350】 除非另外指示，否則位於一系列要素之前的術語「至少」應理解為係指該系列中之每個要素。熟習此項技術者僅使用常規實驗便將認識到或能夠確定本文中所描述之本發明之特定實施例的許多等效方案。意欲本發明涵蓋此種等效方案。

【0351】 術語「及/或」在用於本文中時包括「及」、「或」及「由該術語連接之要素的所有或任何其他組合」的含義。

【0352】 如本文中所使用之術語「約」或「大致」意謂在指定值或範圍之20%內，較佳在10%內，且更佳在5%內。然而，其亦包括名數，例如約20包括20。

【0353】 術語「少於」或「大於」包括名數。舉例而言，小於20意謂小於或等於。類似地，多於或大於分別意謂多於或等於或者大於或等於。

【0354】 貫穿本說明書及以下請求項，除非上下文另有要求，否則字組「包含」及變化形式應理解為隱含包括所陳述之整數或步驟或者整數或步驟群組，而不排除任何其他整數或步驟或者整數或步驟群組。當用於本文中時，術語「包含」可用術語「含有」或「包括」或有時當用於本文

中時用術語「具有」替代。

【0355】 當用於本文中時，「由……組成」排除請求項內容中未說明之任何要素、步驟或成分。當用於本文中時，「基本上由……組成」不排除本質上不影響請求項之基本及新穎特徵的材料或步驟。

【0356】 在本文中之各情況下，術語「包含」、「基本上由……組成」及「由……組成」中之每一者均可用另兩個術語替換。

【0357】 應理解，本發明不限於本文中所描述之特定方法、方案、材料、試劑及物質等，且因而可變化。本文中所使用之術語僅出於描述特定實施例之目的，而不意欲限制本發明之範疇，本發明之範疇僅由申請專利範圍來限定。

【0358】 本說明書全文，無論上文抑或下文所引用之所有出版物及專利(包括所有專利、專利申請案、科學出版物、製造商之說明書、說明等)均以全文引用之方式併入本文中。本文中之任何內容均不應被視為承認本發明由於先前發明而無權先於此種揭示內容。在以引用之方式併入之材料與本說明書相矛盾或不一致的程度上，本說明書將優先於任何此種材料。

【0359】 將自僅出於說明目的而提供之以下實例中獲得對本發明及其優勢之更透徹理解。該等實例不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

實例

【0360】 實例1：為了研究已知防腐劑與根據本發明之代表性雙特異性抗體構築體的相容性，在存在相應已知防腐劑之情況下調配CD19×CD3雙特異性抗體構築體，其中參數如表4中所示。

表4：用於測試防腐劑與CD19×CD3雙特異性抗體構築體之相容性的

調配參數

	4.0	**0.8**	**10 mM麩胺酸鹽**	**9**	**NA**	**0.01**
	4.0	**0.8**	**10 mM麩胺酸鹽**	**9**	**0.3% 氯丁醇**	**0.01**
	4.0	**0.8**	**10 mM麩胺酸鹽**	**9**	**0.2% 對羥基苯甲酸甲酯**	**0.01**
	4.0	**0.8**	**10 mM麩胺酸鹽**	**9**	**0.5%苯酚**	**0.01**
	4.0	**0.8**	**10 mM麩胺酸鹽**	**9**	**0.01% 乙汞硫柳酸鈉**	**0.01**

【0361】 先前已發現，所使用之調配參數可有效地穩定雙特異性抗體構築體。因此，任何差異與無防腐劑之陰性對照(G4SuT)相比應變得甚至更明顯。所選防腐劑濃度反映此項技術中所採用之標準濃度。將各調配物在25℃下儲存14天，且在第0天、第1天、第3天、第7天及第14天藉由尺寸排阻層析法(SEC-HPLC)進行檢查。如自圖1中可見，一些測試調配物(包括含0%防腐劑之對照物)顯示在25℃下高分子量(HMW)物質百分比會隨時間減低。此為氯丁醇及對羥基苯甲酸甲酯之情形，顯示此等防腐劑不會使蛋白質藥物去穩定並且不會誘導聚集或甚至減少聚集。添加苯酚時，HMW值總體上保持恆定，此亦指向苯酚與測試之雙特異性抗體構築體在指定實驗條件下之相容性。乙汞硫柳酸鈉看似不太適合，由於觀測到HWM會隨時間稍微增加。自HMW至主峰之再平衡可能部分地由於自藥物產品濃度稀釋至靜脈輸液袋濃度。一般可推斷在4.0至6.5範圍內的低pH(諸如4.0)，本發明之雙特異性抗體構築體藉由防腐劑(諸如氯丁醇或對羥基苯甲酸甲酯)還有藉由苯甲醇會維持穩定或穩定化。低pH增強雙特異性抗體構築體之穩定化，此是為何包含更高濃度，諸如至少200、300、400、500、600、700、800、900或1000 μg/ml之醫藥組成物為穩定的，

亦即展示低HMW濃度百分比之原因。

【0362】 實例2：作為另一已知防腐劑，測試苯甲醇與根據本發明之代表性雙特異性抗體構築體CD19×CD3雙特異性抗體構築體的相容性。為了更好地模擬臨床應用情形，選擇生理pH 7作為挑戰環境，因為相較於pH 4環境，如本文所述之雙特異性抗體構築體通常在pH 7環境中較少經保護防止聚集。必須預期聚集之總體傾向。詳細言之，製備CD19×CD3抗體構築體自4.5至800 μg/ml之稀釋列，反映典型臨床應用濃度及可超過之濃度。鑒於商業及法規批准0.9%氯化鈉USP (含0.9%苯甲醇)，選擇0.9%之苯甲醇濃度。藉由在臨床情形中亦普及之環境溫度25℃下0、1及2天之後以尺寸排阻層折法(SEC-HPLC)測定非所要HMW物質之百分比來檢查相容性。如圖1中可見，由非所要HMW物質之百分比表示之聚集率視本例CD19×CD3雙特異性抗體構築體之雙特異性抗體構築體之濃度而定。令人驚訝地，低於50 μg/ml之濃度未顯示HMW物質增加。如自4.5 μg/ml濃度下之HMW百分比值可見，HMW物質甚至顯示變回單體之可逆性。因此，已觀測到在約50 μg/ml之臨限值以下，代表性CD19×CD3雙特異性抗體構築體在接觸諸如苯甲醇之防腐劑時，幾乎未顯示HMW種類，且即使在儲存2天後HMW百分比維持低於2%。亦在低於200 μg/ml之濃度下，初始HMW濃度極低(低於1%)且甚至在儲存2天後維持明顯低於5%。因為就穩定性而言，根據本發明之CD19×CD3雙特異性抗體構築體為較敏感之雙特異性抗體構築體，所以其他構築體在對應的雙特異性抗體構築體濃度下顯示甚至更低之HMW百分比，且在存在代表性防腐劑苯甲醇之情況下(甚至不存在任何其他補充穩定劑)且在臨床應用相關之生理pH 7及25℃溫度下為穩定的。

【0363】 實例3：針對代表性CD19xCD3雙特異性抗體構築體，在存在代表性防腐劑苯甲醇之情況下且在生理pH 7下在4℃及25℃之溫度下(涵蓋在臨床情形下之冷藏及投與)在14天時段內藉由SEC-HPLC進一步檢查HMW物質變回單體之可逆性。該構築體之濃度分別為4 μg/ml。苯甲醇濃度分別為0.25%、0.5%及0.9%。如自圖3A可見，在4℃下，HMW百分比自第0天至第7天下降，但自第7天至第14天無顯著變化。包含苯甲醇之調配物的HMW值稍微低於未指示穩定作用之彼等調配物。此作用在25℃下愈加顯著(參見圖3B)。苯甲醇濃度愈高，觀測時間愈久，則HMW百分比愈低。此結果證實HMW物質在存在代表性防腐劑苯甲醇之情況下，較佳在較高但法規可接受之濃度(0.9%)下甚至顯示變回單體之可逆性。

【0364】 在相同實驗條件下，同樣檢查輸液袋材料之潛在影響。製備含有1900 ng/mL Blincyto之靜脈輸液袋以用於微生物生長研究，該濃度為7天靜脈輸液袋之預期投與濃度。對於穩定性研究，所製備之靜脈輸液袋高於投與濃度且含有4500 ng/mL或1900 ng/mL之Blincyto。對於穩定性指示分析、SE-HPLC及CE-HPLC，需要高於LOQ之較高濃度。

【0365】 兩個研究均利用250 mL靜脈輸液袋。僅使用空EVA靜脈輸液袋來評估微生物生長研究。此等袋在無菌環境中製備且製備用於在室溫下培育14天期間進行微生物接種及生長測試。穩定性研究評估了EVA及聚烯烴靜脈輸液袋。使用前將填充生理食鹽水之聚烯烴靜脈輸液袋排空。製備含Blincyto之輸注溶液之後，將兩種靜脈輸液袋類型皆置放在4℃下持續10天，以模擬門診最大儲存時間，繼而在25℃及37℃下培育14天。因此，依據HMW物質百分比來比較輸液袋材料乙烯基乙酸乙酯(EVA)及聚烯烴在BiTE®穩定性方面之任何差異。

【0366】將包含4 μg/ml CD19×CD3雙特異性抗體構築體及0%、0.5%、0.6%或0.74%苯甲醇濃度之各別調配物在25℃下保持0、4、7、9、11或14天，以在4℃下保持10天之一個樣品作為靜態對照。如自圖3C可見，包含苯甲醇之調配物顯示總體上改良之穩定性及甚至降低之HMW值，表明變回單體之可逆性，尤其視防腐劑濃度而定。對於EVA比對於聚烯烴稍微更連貫地觀測到此傾向。因此，作為單體(亦即，未聚集且具活性之雙特異性抗體構築體)指標之主峰百分比隨防腐劑濃度增高且隨檢查時間而增加(參見圖3D)。一般而言，苯甲醇之存在看似增加了再平衡速率，尤其在25℃培育期間。總體而言，所測試之兩種類型靜脈輸液袋材料之間不存在有意義之差異。

【0367】實例4：藉由變性分析，使用螢光作為偵測手段進一步檢查由諸如苯甲醇之防腐劑賦予本發明之代表性雙特異性抗體構築體的改良之穩定性。實驗條件包括作為變性劑之氯化胍，其濃度繪於x軸上(參見圖4)。在25℃下，在近生理pH 7下，培育時間為2.5小時。螢光激發設定至280 nm且發射掃描自300 nm運行至400 nm。依據此項技術中之標準，由螢光分析計算變性部分之百分比。結果可見於圖4中。灰色曲線表示包含苯甲醇之調配物，黑色曲線表示無防腐劑之調配物。灰色曲線在曲線底部顯示向右位移。此意謂其耗費更多變性劑來展開此區域，亦即，CD3結構域，此轉變為防腐劑賦予改良之穩定性。

【0368】實例5：此實例為在經由靜脈內(IV)輸液袋投與之CD19×CD3雙特異性抗體構築體藥物產品(DP)支持下的微生物攻擊研究。進行該研究以評估不同濃度(0.5%-0.74%)之苯甲醇(BeOH)減少或消除在20℃至25℃下保存多達14天之容納含有苯甲醇、CD19×CD3雙特異性抗體構築體

DP及靜脈內溶液穩定劑(IVSS)之布利莫單抗輸注液的靜脈輸液袋中微生物生長的能力。

【0369】 獲自該研究之結果顯示，苯甲醇在所評定之濃度下能夠抑制六種評估微生物之生長。對該研究中所評定之革蘭氏陰性細菌(大腸桿菌、綠膿桿菌及陰溝腸桿菌)之抗微生物效力明顯。此等微生物可在無BeOH之布利莫單抗輸注液中生長至約106 CFU/mL，但所有三個評定濃度均完全抑制該生長。對該研究中所評定之革蘭氏陽性細菌(金黃色葡萄球菌及藤黃微球菌)及酵母(白色念珠菌)之作用不如對革蘭氏陰性細菌那般明顯，此主要係由於布利莫單抗輸注液不支持革蘭氏陽性細菌及酵母生長。對於0.0% BeOH陽性對照，觀測到此等微生物之效價逐漸降低，其中在評定時段將近結束時存在低至無可回收效價。儘管如此，使經BeOH處理之樣品中的攻擊接種物完全不活化或受抑制所需之持續時間的差異可顯示苯甲醇對此等微生物之抗微生物效力。

【0370】 進行該研究以評估六種不同微生物在填充有109 mL含苯甲醇(BeOH，最終濃度為0.0%、0.5%、0.6%或0.74%)、CD19×CD3雙特異性抗體構築體DP及IVSS之CD19×CD3雙特異性抗體構築體輸注液的靜脈輸液袋中的生長。將所製備之靜脈輸液袋在20℃至25℃下保存多達14天。

【0371】 選擇用於該研究之細菌及酵母代表通常自院內感染分離之已知人類病原體。此等微生物包括白色念珠菌(ATCC 10231)、陰溝腸桿菌(ATCC 13047)、大腸桿菌(ATCC 8739)、藤黃微球菌(ATCC 4698)、綠膿桿菌(ATCC 9027)及金黃色葡萄球菌(ATCC 6538)。

【0372】 布利莫單抗DP調配物含有處於25 mM單水合檸檬酸、200

mM L-離胺酸單鹽酸鹽、15% (w/v)脫水海藻糖、0.1% (w/v)聚山梨糖醇酯80中之1.91 μg/mL布利莫單抗，pH 7.0。IVSS之調配物為25 mM單水合檸檬酸、1.25 M L-離胺酸單鹽酸鹽、0.1% (w/v)聚山梨糖醇酯80，pH 7.0。

【0373】 測試物品：該研究中所評定之測試物品為填充於含有1.91 μg/mL濃布利莫單抗之靜脈輸液袋中的布利莫單抗輸注液，總體積為109 mL/袋。該溶液係藉由添加2.2 mL IVSS、16.8 mL所彙集之復水布利莫單抗DP (210 μg)及組合總體積為90 mL之生理食鹽水溶液與含0.9%苯甲醇之生理食鹽水溶液(basaline)而製得。該研究中所評定之四種不同的BeOH水準(0.0%、0.5%、0.6%及0.74%)係藉由添加不同量的生理食鹽水及苯甲醇生理食鹽水來達成。舉例而言，藉由向2.2 mL IVSS及16.8 mL布利莫單抗DP中添加90 mL生理食鹽水來製備含0.0% BeOH之袋(陽性對照)，而藉由添加18 mL生理食鹽水及72 mL 0.9%苯甲醇生理食鹽水來製備含0.6% BeOH之袋。

【0374】 評定總計24個填充CD19×CD3雙特異性抗體構築體輸注液之靜脈輸液袋以評估四種量苯甲醇對前述六種不同微生物的影響(6×4=24)。經由各袋之注射口接種含有<1×104 CFU微生物之大約1 mL接種物，由此產生約1×102 CFU/mL之初始微生物負載。接種之後，用無菌IPA清潔袋上之取樣口且對該袋進行簡短混合，隨後在20℃至25℃下培育。

【0375】 陰性對照：將含有三種水準之BeOH (0.5%、0.6%及

0.74%)而無攻擊微生物的布利莫單抗輸注液的三個靜脈輸液袋與攻擊測試物品一起培育以充當陰性對照。該研究中所評定之其他分析陰性對照包括0.1%蛋白胨水(PEPW)及磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PHSS)。此等陰性對照就生長而言必須始終為陰性的。

【0376】 取樣及滴定程序：在0小時、4天、8天、10天、12天及14天之各時間點，自所評定之各袋中收集3 mL等分試樣並且進行滴定。

【0377】 藉由對各定時樣品之1 mL等分試樣進行一式兩份膜過濾來進行樣品滴定。進行其他稀釋以獲得可計數之結果(<300 CFU/板)。

【0378】 BeOH對攻擊微生物之影響圖解呈現於圖1至圖6中。一般而言，該研究中所評定之革蘭氏陰性(G-)細菌(大腸桿菌、綠膿桿菌及陰溝腸桿菌)在布利莫單抗輸注液(無BeOH)中生長且維持活力的情況比革蘭氏陽性(G+)細菌(金黃色葡萄球菌及藤黃微球菌)及酵母(白色念珠菌)好得多。所有三種評定G-細菌之0.0% BeOH陽性對照在第8天均生長至約106 CFU/mL，且維持在該水準直至研究結束(14天)，圖5A、圖5B及圖5C。相反，所接種之G-細菌(約100 CFU/mL)之生長在BeOH存在下受抑制(或不活化)。在所有三種BeOH濃度下，第4天及超過第4天時不存在可回收之綠膿桿菌(圖5B)，且在第10天及超過第10天時不存在可回收之大腸桿菌或陰溝腸桿菌(分別圖5A及圖5C)。

【0379】 不同於G-細菌，G+細菌(金黃色葡萄球菌及藤黃微球菌)或白色念珠菌之生長不受布利莫單抗輸注液(有或無BeOH)支持，分別圖5D、圖5E及圖5F。觀測到0.0% BeOH陽性對照定時樣品中G+細菌及白色念珠菌之效價逐漸降低，其中在研究將近結束時存在低至無可回收效價。

事實證明，BeOH對此等微生物之抗微生物效力儘管仍值得注意，但不如其對G-細菌之抗微生物效力那般明顯。該效應可證明受攻擊之微生物在BeOH處理之樣品中完全不活化或受抑制，比0.0% BeOH對照更快。對於金黃色葡萄球菌，受攻擊之接種物在0.74% BeOH下在第4天及超過第4天時、在0.5%或0.6% BeOH下在第8天時相對於陽性對照在第10天時變得不可回收(圖5D)。類似地，受攻擊之藤黃微球菌在0.74% BeOH下在第8天時、在0.5%或0.6% BeOH下在第14天時變得不可回收，而陽性對照在第14天仍有少量可回收微生物(圖5E)；且受攻擊之白色念珠菌在所有三種BeOH水準下在第8天時而陽性對照在第10天時變得不可回收(圖5F)。因此，可證明測試調配物之穩定抗微生物活性。

【0380】 實例6：此實驗之目標為證明包含本發明之雙特異性抗體構築體及防腐劑之調配物中所使用的緩衝劑及/或賦形劑的其他穩定作用。檢查模型抗FAPα結構域、分離之抗CD3結構域(I2C，如通常在所有實例雙特異性抗體構築體中所用)、CD33×CD3雙特異性抗體構築體及EGFRvIII×CD3雙特異性抗體構築體。對於FAPα、抗CD3結構域及CD33×CD3雙特異性抗體構築體，實驗程序為相同的。首先，將蛋白質樣品分別透析至Tris-磷酸鹽緩衝液(35 mM Tris、17.5 mM磷酸鹽，pH 6.0)及(35 mM Tris、17.5 mM磷酸鹽、50 mM檸檬酸鹽，pH 6.0)中。透析之後將蛋白質濃度調節至0.3 mg/mL。第二，藉由將蛋白質樣品1至5次稀釋至具有完全相同組成的相應D2O緩衝液中來引發氫-氘交換(HDX)反應。第三，在10秒、1分鐘、10分鐘、1小時、4小時及12小時之後淬滅HDX反應，隨後藉由質譜來分析已淬滅之蛋白質樣品。對於FAPα，在4℃、25℃及37℃下進行HDX反應。對於CD33×CD3雙特異性抗體構築體AMG 330

及抗CD3，在37℃下進行HDX反應。為了評定抗體構築體在苯甲醇存在下之穩定性，將苯甲醇以0.9%之濃度直接添加至蛋白質樣品中。對於EGFRvIII×CD3雙特異性抗體構築體，將蛋白質樣品分別透析至(a) 10 mM KH_2PO_4、2%蔗糖、4%甘露糖醇，pH 6及(b) 10 mM KH_2PO_4、2%蔗糖、4%甘露糖醇、50 mM檸檬酸鹽，pH 6中。透析之後將蛋白質濃度調節至1 mg/mL。第二，藉由將蛋白質樣品1至5次稀釋至具有完全相同組成的相應D2O緩衝液中來引發HDX反應。第三，在10秒、10分鐘、2小時、8小時、16小時、24小時之後淬滅HDX反應，隨後藉由質譜來分析已淬滅之蛋白質樣品。該實驗在25℃下進行。

【0381】 各圖顯示檸檬酸鹽(在苯甲醇存在下使用)對以下之穩定作用：FAPα (圖6A)；抗CD3結構域，其中抗CD3結構域中之肽108-112 (YISYW)對應於FAPα中之肽367-370 (圖6B)；CD33×CD3雙特異性抗體構築體，其中CD33×CD3雙特異性抗體構築體中之肽364-368 (YISYW)對應於FAPα中之肽366-370 (圖6C)；及EGFRvIII×CD3雙特異性抗體構築體，其中EGFRvIII×CD3雙特異性抗體構築體中之肽365-369 (YISYW)對應於FAPα中之肽366-370 (圖6D)。因此，可觀察檸檬酸鹽對不同的BiTE分子之抗CD3結構域之CDR-H3區(YISYW)的穩定作用。對於FAPα、抗CD3及CD33×CD3雙特異性抗體構築體，實驗條件為相同的，且穩定作用為等效的。對於EGFRvIII×CD3雙特異性抗體構築體，在與以上所示稍微不同的條件下進行實驗，但獲得相同的穩定作用。因此，檸檬酸鹽顯示能夠在存在防腐劑(需要時)之情況下穩定雙特異性抗體構築體。

【0382】 此外，測試檸檬酸鹽及苯甲醇對FAPa、AMG 330、AMG 596及分離之CD3結合結構域本身的作用。各檢查構築體之結果顯示類似

的作用。此處，顯示檸檬酸鹽及苯甲醇對殘基366-370之區域(YISYW)具有抵消作用。圖6E及6F展示檸檬酸鹽及苯甲醇之個別作用。舉例而言，檸檬酸鹽(方形滑塊)添加至Tris-磷酸鹽之調配物(圓形滑塊)中會降低此區域之構形動力學。作為比較，苯甲醇(三角形滑塊)添加至Tris-磷酸鹽之調配物中會增加此區域之構形動力學。圖6G及6H展示檸檬酸鹽及苯甲醇之抵消作用。檸檬酸鹽與苯甲醇二者(空心菱形)之添加使構形動力學恢復回至Tris-磷酸鹽之調配物(實心圓形)者，表明檸檬酸鹽與苯甲醇彼此抵消。因此，在雙特異性抗體構築體高於諸如苯甲醇之防腐劑之穩定化作用(抗二聚作用)可平衡的情況下，檸檬酸鹽可用作補充穩定劑以抵消防腐劑之去穩定作用。

【0383】 實例7：此實例針對改良靜脈輸液袋之低濃度雙特異性抗體構築體(諸如BiTE®)回收率。由於BiTE®抗體構築體之高效力，故通常需要低BiTE®濃度。在靜脈輸液袋相容性研究期間，將EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體於0.9% (v/v)生理食鹽水溶液中稀釋至極低濃度以經由連續靜脈內輸注投與。FIH臨床研究之最低劑量組要求蛋白質濃度為約80 ng/mL。在此極低濃度下分析EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體回收率需要相當標準之逆相層析法之一些創新及調適以使來自蛋白質之信號最大化。

【0384】 早期調查在添加及不添加包含25 mM檸檬酸鹽、1.25 M離胺酸及0.1%聚山梨糖醇酯之pH 7靜脈內穩定溶液IVSS下EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體回收率的研究觀測到在相同製備方案下，來自稀釋於存在IVSS之生理食鹽水中的蛋白質的信號實質上高於來自稀釋於不存在IVSS之生理食鹽水中的蛋白質的信號。將單一IVSS濃度4% (v/v)用於此

研究。

【0385】 為了嘗試並理解信號偏差，設計短期研究以比較自C8管柱溶析時使用215 nm吸光度記錄的蛋白質峰面積作為記錄信號。以下方案簡短描述所進行之實驗。在Eppendorf管中使用含0%、1%、2%、4%、6%、8%或10% (v/v) IVSS之0.9%生理食鹽水作為稀釋劑將濃度2 mg/mL之EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體儲備液連續2000倍稀釋至1 μg/mL。使用以下稀釋方案對相同儲備EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體等分試樣進行稀釋：1:10->1:10->1:10->1:2。將50 μL各EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體樣品以1 μg/mL之標稱濃度負載至C8管柱上，並且使用逆相層析法溶析，使用215 nm吸光度記錄層析圖。記錄各樣品之峰高度及面積以供比較。所產生之原始資料提供於以下圖7中。將各EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體樣品之峰面積對稀釋溶液中所包括之%IVSS的函數繪圖，於以下圖2中。

【0386】 由於EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體樣品均在相同條件下製備並分析，其中生理食鹽水稀釋劑中之%IVSS為樣品之間的惟一變數，故合理地推斷負載至管柱上之蛋白質的量在0% IVSS、1-2% IVSS及4-10% IVSS樣品之間變化為蛋白質損失之結果；推測經由吸附至該分子在處理期間所接觸之表面造成。相反地，EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體之回收率在存在IVSS溶液之情況下增加係推測為在處理期間阻斷EGFRvIIIxCD3雙特異性抗體構築體之表面吸附之結果。此理解可用於各種藥物產品投與步驟以確保活性藥物產品之精確遞送。

表5：序列表

1.	CD19 VL CDR1	人工	aa	KASQSVDYDGDSYLN
2.	CD19 VL CDR2	人工	aa	DASNLVS
3.	CD19 VL CDR3	人工	aa	QQSTEDPWT
4.	CD19 VH CDR1	人工	aa	SYWMN
5.	CD19 VH CDR2	人工	aa	QIWPGDGDTNYNGKFKG
6.	CD19 VH CDR3	人工	aa	RETTTVGRYYYAMDY
7.	CD19 VL	人工	aa	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYLNW YQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLN IHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIK
8.	CD19 VH	人工	aa	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQ RPGQGLEWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSST AYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTVGRYYYAMDYWGQG

				TTVTVSS
9.	CD3 VH CDR1	人工	aa	RYTMH
10.	CD3 VH CDR2	人工	aa	YINPSRGYTNYNQKFKD
11.	CD3 VH CDR3	人工	aa	YYDDHYCLDY
12.	CD3 VL CDR1	人工	aa	RASSSVSYMN
13.	CD3 VL CDR2	人工	aa	DTSKVAS
14.	CD3 VL CDR3	人工	aa	QQWSSNPLT
15.	CD3 VH	人工	aa	DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQ RPGQGL EWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
16.	CD3 VL	人工	aa	VDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQ KSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISS MEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK
17.	CD19xCD3 scFv BLINCYTO包括這連子和his標籤	人工	aa	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYLNW YQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLN IHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEINGGGGSG GGGSGGGGSQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFS SYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKAT LTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTVGRYY YAMDYWGQGTTVTVSSGGGGSDIKLQQSGAELARPGASV KMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGY TNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC ARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSGGSGGSGGSGG VDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQ KSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISS MEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKHHHHHH
18.	I2C之CDR-L1	人工	aa	GSSTGAVTSGNYPN
19.	I2C之CDR-L2	人工	aa	GTKFLAP
20.	I2C之CDR-L3	人工	aa	VLWYSNRWV
21.	I2C之CDR-H1	人工	aa	KYAMN
22.	I2C之CDR-H2	人工	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKD
23.	I2C之CDR-H3	人工	aa	HGNFGNSYISYWAY
24.	I2C之VH	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSS
25.	I2C之VL	人工	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
26.	I2C之VH-VL	人工	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
27.	E11之CD33 ccVH	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCNASGYTFTNYGMNWVK QAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTST STAYMEIRNLGSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQ GTSVTVSS
28.	E11之CD33 VH	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCNASGYTFTNYGMNWVK QAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTST STAYMEIRNLGSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQ GTSVTVSS
29.	E11之CD33	人工	aa	NYGMN

	HCDR1			
30.	E11之CD33 HCDR2	人工	aa	WINTYTGEPTYADKFQG
31.	E11之CD33 HCDR3	人工	aa	WSWSDGYYVYFDY
32.	E11之CD33 CC VL	人工	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNS LAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTD FTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGCGTRLEIK
33.	E11之CD33 VL	人工	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNS LAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTD FTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRLEIK
34.	E11之CD33 LCDR1	人工	aa	KSSQSVLDSSTNKNSLA
35.	E11之CD33 LCDR2	人工	aa	WASTRES
36.	E11之CD33 LCDR3	人工	aa	QQSAHFPIT
37.	E11之CD33 HL CC	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVK QAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTST STAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQ GTSVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSL GERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLL LSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSAT YYCQQSAHFPITFGCGTRLEIK
38.	E11之CD33 HL	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVK QAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTST STAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQ GTSVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSL GERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLL LSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSAT YYCQQSAHFPITFGQGTRLEIK
39.	CD33 CC E11 HL x I2C HL 雙特異性分子	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVK QAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTST STAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQ GTSVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSL GERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLL LSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSAT YYCQQSAHFPITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
40.	CD33 E11 HL x I2C HL	人工	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGESVK VSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGE PTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYY CARWSWSDGYYVYFDYWGQGTSVTVSSGGGSGGGSGG GGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSST NKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSG SGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGTRL EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG

				VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
41.	CD33 CC x I2C-scFc 雙特異性HLE分子	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQ APGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTST AYMELRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYYVYFDYWGQGTS VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERA TINCKSSQSVLDSGTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWAS TRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDSAIYYCQQS AHFPITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
42.	EGFRvIIIxCD3-scFc VH CDR1	人工	aa	NYGMH
43.	EGFRvIIIxCD3-scFc VH CDR2	人工	aa	VIWYDGSDKYYADSVRG
44.	EGFRvIIIxCD3-scFc VH CDR3	人工	aa	DGYDILTGNPRDFDY
45.	EGFRvIIIxCD3-scFc VL CDR1	人工	aa	RSSQSLVHSDGNTYLS
46.	EGFRvIIIxCD3-scFc VL CDR2	人工	aa	KISRRFS
47.	EGFRvIIIxCD3-scFc VL CDR3	人工	aa	MQSTHVPRT
48.	EGFRvIII_CCxCD3-scFc VH	人工	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQ APGKCLEWVAVIWYDGSDKYYADSVRGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDILTGNPRDFDYWGQG TLVTVSS
49.	EGFRvIII_CCxCD3-scFc VL	人工	aa	DTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLS WLQQRPGQPPRLLIYKISRRFSGVPDRFSGSGAGTDFTL EISRVEAEDVGVYYCMQSTHVPRTFGCGTKVEIK
50.	EGFRvIII_CCxCD3-scFc scFv	人工	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQ APGKCLEWVAVIWYDGSDKYYADSVRGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDILTGNPRDFDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDTVMTQTPLSSHVTLGQ PASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKI SRRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLEISRVEAEDVGVYYCMQ STHVPRTFGCGTKVEIK
51.	EGFRvIII_CCxCD3-scFc 雙特異性分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQ APGKCLEWVAVIWYDGSDKYYADSVRGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDILTGNPRDFDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDTVMTQTPLSSHVTLGQ PASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKI SRRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLEISRVEAEDVGVYYCMQ

				STHVPRTFGQGTKVEIKRGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
52.	EGFRvIII_CCxCD3-scFc雙特異性HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQ APGKGLEWVAVIWYDGSDKYYADSVRGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDILTGNFRDFDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDTVMTQTPLSSHVTLGQ PASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKI SNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLEISRVEAEDVGVYYCMQ STHVPRTFGQGTKVEIKRGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLG GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIERTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
53.	MSLN_5 VH CDR1	人工	aa	DYYMT
54.	MSLN_5 VH CDR2	人工	aa	YISSSGSTIYYADSVKG
55.	MSLN_5 VH CDR3	人工	aa	DRNSHFDY
56.	MSLN_5 VL CDR1	人工	aa	RASQGINTWLA
57.	MSLN_5 VL CDR2	人工	aa	GASSLQS
58.	MSLN_5 VL CDR3	人工	aa	QQAKSFPRT
59.	MSLN _5 VH	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMTWIR QAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAK NSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHFDYWGQGTLVT VSS
60.	MSLN_5 VL	人工	aa	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINTWLAWYQQ KPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAKSFPRTFGQGTKVEIK
61.	MSLN_5 scFv	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMTWIR QAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAK NSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHFDYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAKSFPR TFGQGTKVEIK

62.	MSLN_5xI2C0雙特異性分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMTWIR QAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAK NSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHFDYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAKSFPR TFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
63.	MSLN_5xCD3-scFc 雙特異性HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMTWIR QAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAK NSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRNSHFDYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAKSFPR TFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYNTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
64.	MSLN_5_CCxCD3-scFc雙特異性HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMSWIR QAPGKCLEWFSYISSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGSHFDYWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQDISRWLAWYQQKPGKAPKLLISAASRLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAKSFPR TFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGG KAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA

				KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
65.	CDH19 65254.007 之CDR-H1	人工	aa	SYSMH
66.	CDH19 65254.007 之CDR-H2	人工	aa	FINYSGSNKYYAESVKD
67.	CDH19 65254.007 之CDR-H3	人工	aa	RASISTIGYYYGMDV
68.	CDH19 65254.007 之CDR-L1	人工	aa	SGSRLGEKYTS
69.	CDH19 65254.007 之CDR-L2	人工	aa	QDTKRPS
70.	CDH19 65254.007 之CDR-L3	人工	aa	QAWESSTVV
71.	CDH19 65254.007 之VH	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAFINYEGSNKYYAESVKDRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIGTIGYYYGMDV WGQGTTVTVSS
72.	CDH19 65254.007 之VL	人工	aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQR PGQSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGGTKLTVLS
73.	CDH19 65254.007 之VH-VL	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAFINYEGSNKYYAESVKDRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIGTIGYYYGMDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSYELTQPPSVSV SPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQD TKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQ AWESSTVVFGGGTKLTVLS
74.	CDH19 65254.007 x I2C	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAFINYEGSNKYYAESVKDRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIGTIGYYYGMDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSYELTQPPSVSV SPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQD TKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQ AWESSTVVFGGGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLHHHHHH
75.	CDH19 65254.007 x I2C -scFc 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAFINYEGSNKYYAESVKDRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIGTIGYYYGMDVWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSYELTQPPSVSVSPGQ TASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTKRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESST VVFGGGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA NGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VENESNGQPENNYKTTPSVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW

				QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
76.	CD419 65254.007 x I2C -scFc_delGK 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKDRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYYGMDVWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSYELTQPPSVSVSPGQ TASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTKRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESST VVFGGGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
77.	CD419 65254.007_CC x I2C -scFc VH	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKCLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKDRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYYGMDVWGQ GTTVTVSS
78.	CD419 65254.007_CC x I2C -scFc VL	人工	aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQRP GQSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQ AMDEADYYCQAWESSTVVFGGGTKLTVL
79.	CD419 65254.007_CC x I2C -scFc scFv	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKCLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKDRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYYGMDVWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSYELTQPPSVSVSPGQ TASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTKRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESST VVFGGGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
80.	CD419 65254.007_CC x I2C -scFc 雙特異性分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKCLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKDRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYYGMDVWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSYELTQPPSVSVSPGQ TASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTKRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESST VVFGGGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

81.	CD419 65254.007_CC x I2C -scFc 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYYGMDVWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGYELTQPPSVSVSPGQ TASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTKRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESST VVFGGGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
82.	CD419 65254.007_CC x I2C -scFc_delGK 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYYGMDVWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGYELTQPPSVSVSPGQ TASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTKRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESST VVFGGGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV RHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGG GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
83.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VH CDR1	人工	aa	NARMGVS
84.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VH CDR2	人工	aa	HIFSNDEKSYSTSLKN
85.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VH CDR3	人工	aa	IVGYGSGWYGFFDY
86.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VL CDR1	人工	aa	RASQGIRNDLG

87.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VL CDR2	人工	aa	AASTLQS
88.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VL CDR3	人工	aa	LQHNSYPLT
89.	FLT3_7 A8xCD3-scFc VH	人工	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLILTCTLSGFSLNNARMG VSWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLT ISKDSSKTQVVLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGFFDYWGQGTLVTVSS
90.	FLT3_ A8-scFc VL	人工	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVE IK
91.	FLT3_7 A8xCD3-scFv	人工	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLILTCTLSGFSLNNARMG VSWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLT ISKDSSKTQVVLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGFFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVEI K
92.	FLT3_7 A8xCD3 雙特異性分子	人工	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLILTCTLSGFSLNNARMG VSWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLT ISKDSSKTQVVLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGFFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVEI KSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
93.	FLT3_7 A8xCD3-scFc 雙特異性HLE分子	人工	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLILTCTLSGFSLNNARMG VSWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLT ISKDSSKTQVVLTMTNVDPVDTATYYCARIVGYGS GWYGFFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKVEI KSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLIVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG

				GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
94.	VH CDR1 DLL3_1_CC_delGK	人工	aa	SYYWS
95.	VH CDR2 DLL3_1_CC_delGK	人工	aa	YVYYSGTTNYNPSLKS
96.	VH CDR3 DLL3_1_CC_delGK	人工	aa	IAVTGFYFDY
97.	VL CDR1 DLL3_1_CC_delGK	人工	aa	RASQRVNNNYLA
98.	VL CDR2 DLL3_1_CC_delGK	人工	aa	GASSRAT
99.	VL CDR3 DLL3_1_CC_delGK	人工	aa	QQYDRSPLT
100.	VH DLL3_1_CC_delGK	人工	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS WIRQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYF DYWGQGTLVTVSS
101.	VL DLL3_1_CC_delGK	人工	aa	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLA WYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKL EIK
102.	DLL3_1_CC_delGK	人工	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS WIRQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIK
103.	DLL3_1_CCxCD3_delGK 雙特異性分子	人工	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS WIRQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFIFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG

				GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVL
104.	DLL3_1_CCxCD3-scFc_delGK 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWS WIRQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERVTLSCRASQRVKNNYLAWYQQRPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
105.	VH CDR1 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	SYGMH
106.	VH CDR2 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	VISYEGSNKYYAESVKG
107.	VH CDR3 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	DRGTIFGNYGLEV
108.	VH CD19 97-G1RE-C2 CC	人工	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAVISYEGSNKYYAESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGTIFG NYGLEVWGQGTTVTVSS
109.	VL CDR1 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	RSSQSLLHKNAFNYLD
110.	VL CDR2 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	LGSNRAS
111.	VL CDR3 CD19 97-G1RE-C2	人工	aa	MQALQTPFT
112.	VL CD19 97-G1RE-C2 CC	人工	aa	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHKNAF NYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQIPFTFGC GTKVDIK
113.	CD19 97-G1RE-C2 CC x I2C0	人工	aa	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPLSLPV TPGEPASISCRSSQSLLHKNAFNYLDWYLQKPGQS

				PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCMQALQTPFTFGQGTKVDIKGGGGSG GGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYEGSNKYYA ESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYC ARDRGTIFGNYGLEVWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
114.	CD19 97-G1RE-C2 CC x I2C0-scFc	人工	aa	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPLSLPV ISGEPASISCRSSQSLLHKNAFNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCMQALQTPFTFGQGTKVDIKGGGGSG GGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYEGSNKYYA ESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYC ARDRGTIFGNYGLEVWGQGTTVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYILPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDKIHICPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115.	VH CDR1 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	SYPIN
116.	VH CDR2 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	VIWTGGGINYASSVKG
117.	VH CDR3 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	SRGVYDFDGRGAMDY
118.	VL CDR1 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	KSSQSLLYSSNQKNYFA
119.	VL CDR2 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	WASTRES
120.	VL CDR3 CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	QQYYSYPYT
121.	VH CDH3 G8A 6-	人工	aa	EVQLIESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPIN

	B12			WVRQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTIS RDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFD GRGAMDYWGQGTLVTVSS
122.	VL CDH3 G8A 6-B12	人工	aa	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQ KNYFAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFG QGTKLEIK
123.	CDH3 G8A 6-B12 scFv	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPIN WVRQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTIS RDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFD GRGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI VMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKN YFAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFGQG TKLEIK
124.	CDH3 G8A 6-B12 x I2C0 雙特異性分子	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPIN WVRQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTIS RDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFD GRGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI VMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKN YFAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFGQG TKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVIVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGGGTKLTVL
125.	CDH3 G8A 6-B12 x I2C0 雙特異性分子HLE	人工	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPIN WVRQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTIS RDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFD GRGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI VMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKN YFAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFGQG TKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVIVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV

				SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
126.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR1 VH	人工	aa	NHIIH
127.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR2 VH	人工	aa	YINPYPGYHAYNEKFQG
128.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR3 VH	人工	aa	DGYYRDIDVLDY
129.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR1 VL	人工	aa	QASQDISNYLN
130.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR2 VL	人工	aa	YTSRLHI
131.	BCMA A7 27-C4-G7 CDR3 VL	人工	aa	QQGNTLPWT
132.	BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) VH	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIH WVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATM TSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDT DVLDYWGQGTLVTVSS
133.	BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) VL	人工	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKLE IK
134.	BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) scFv	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIH WVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATM TSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDT DVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKLEIK
135.	BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) x I2C0 雙特異性分子	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIH WVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATM TSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDT DVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFIFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
136.	BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) x I2C0-scFc 雙特異性分子HLE	人工	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHIIH WVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRATM TSDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYYRDT DVLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFIFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH

				GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
137.	PM 76-B10.17 CC VH CDR1	人工	aa	DYYMY
138.	PM 76-B10.17 CC VH CDR2	人工	aa	IISDAGYYTYYSDIIKG
139.	PM 76-B10.17 CC VH CDR3	人工	aa	GFPLLRHGAMDY
140.	PM 76-B10.17 CC VL CDR1	人工	aa	KASQNVDANVA
141.	PM 76-B10.17 CC VL CDR2	人工	aa	SASYVYW
142.	PM 76-B10.17 CC VL CDR3	人工	aa	QQYDQQLIT
143.	PM 76-B10.17 CC VH	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSS
144.	PM 76-B10.17 CC VL	人工	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAW YQQKPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLE IK
145.	PM 76-B10.17 CC scFv	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIK
146.	PM 76-B10.17 CC x I2C0 雙特異 性分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK

				PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGIDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
147.	PM 76-B10.17 CC x I2C0-scFc 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDAGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGIDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSG GGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
148.	PM 76-B10.17 CC x I2C0- scFc_delGK 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDAGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGIDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW

				LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSIKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
149.	PM 76-B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異性分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
150.	PM 76-B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLIVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

151.	PM 76-B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc_delGK 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDAGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGQGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
152.	PM 76-B10.11 CC VH CDR1	人工	aa	DYYMY
153.	PM 76-B10.11 CC VH CDR2	人工	aa	IISDGGYYTYYSDIIKG
154.	PM 76-B10.11 CC VH CDR3	人工	aa	GFPLLRHGAMDY
155.	PM 76-B10.11 CC VL CDR1	人工	aa	KASQNVDTNVA
156.	PM 76-B10.11 CC VL CDR2	人工	aa	SASYVYW
157.	PM 76-B10.11 CC VL CDR3	人工	aa	QQYDQQLIT
158.	PM 76-B10.11 CC VH	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSS
159.	PM 76-B10.11 CC VL	人工	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAW YQQKPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLE IK
160.	PM 76-B10.11	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI

	CC scFv			SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIK
161.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 雙特異 性分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
162.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
163.	PM 76-B10.11 CC x I2C0- scFc_delGK 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSG

				GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
164.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異 性分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
165.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

				NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
166.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc_delGK 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQIVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLIVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
167.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH CDR1	人工	aa	DYYMY
168.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH CDR2	人工	aa	IISDGGYYTYYSDIIKG
169.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH CDR3	人工	aa	GFPLLRHGAMDY
170.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL CDR1	人工	aa	KASQNVDTNVA
171.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL CDR2	人工	aa	SASYVYW
172.	PM 76-B10.11	人工	aa	QQYDQQLIT

	CC x I2C0-scFc VL CDR3			
173.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSS
174.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL	人工	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAW YQQKPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTD FTLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLE IK
175.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc scFv	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGIDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIK
176.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc 雙特異性分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGIDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQIVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
177.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGIDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQIVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR

				CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
178.	PM 76-B10.11 CC x I2C0- scFc_delGK 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTIICKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQIVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSIYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
179.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異 性分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTIICKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
180.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTIICKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG

				GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
181.	PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc_delGK 雙特異性 HLE分子	人工	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIIKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGIDFTLT ISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

【序列表】

<110> 美商安進公司 (Amgen Inc.)

<120> 用於改良儲存及投與之包含雙特異性抗體構築體之醫藥組成物

<140> TW 107115491
<141> 2018-05-07

<150> US 62/502,578
<151> 2017-05-05

<160> 291

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19 VL CDR1

<400> 1

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19 VL CDR2

<400> 2

Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser
1 5

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19 VL CDR3

<400> 3

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19 VH CDR1

<400> 4

Ser Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19 VH CDR2

<400> 5

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19 VH CDR3

<400> 6

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 7
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19 VL

<400> 7

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 8
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19 VH

<400> 8

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD3 VH CDR1

<400> 9

Arg Tyr Thr Met His
1 5

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD3 VL CDR2

<400> 10

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD3 VH CDR3

<400> 11

Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD3 VL CDR1

<400> 12

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD3 VL CDR2

<400> 13

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD3 VL CDR3

<400> 14

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 15
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD3 VH

<400> 15

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 16
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD3 VL

<400> 16

Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser
1 5 10 15

Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp
35 40 45

Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 17
<211> 504
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19xCD3 scFv BLINCYTO incl linker and his-tag

<400> 17

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met
145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln
165 170 175

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
210 215 220

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
245 250 255

Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser
260 265 270

Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
275 280 285

Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
290 295 300

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
305 310 315 320

Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
325 330 335

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
340 345 350

Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
385 390 395 400

Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg
405 410 415

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly
420 425 430

Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly
435 440 445

Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
450 455 460

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
465 470 475 480

Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
485 490 495

Leu Lys His His His His His His
500

<210> 18
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-L1 I2C

<400> 18

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-L2 I2C

<400> 19

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-L3 I2C

<400> 20

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-H1 I2C

<400> 21

Lys Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 22
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-H2 I2C

<400> 22

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 23
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-H3 I2C

<400> 23

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 24
<211> 125
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH I2C

<400> 24

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 25
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL I2C

<400> 25

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 26
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH-VL I2C

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 27
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 ccVH E11

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 VH E11

<400> 28

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 HCDR1 E11

<400> 29

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> CD33 HCDR2 E11

<400> 30

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 31
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 HCDR3 E11

<400> 31

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 32
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 CCVL E11

<400> 32

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 33
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 VL E11

<400> 33

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 LCDR1 E11

<400> 34

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 LCDR2 E11

<400> 35

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 LCDR3 E11

<400> 36

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 37
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 HL CC E11

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 38
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 HL E11

<400> 38

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 39
<211> 505
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 CC E11 HL x I2C HL 雙特異性分子

<400> 39

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 40
<211> 530
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 E11 HL x I2C HL

<400> 40

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys
180 185 190

Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
195 200 205

Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe
245 250 255

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly
260 265 270

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
275 280 285

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
290 295 300

Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
305 310 315 320

Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr
325 330 335

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
340 345 350

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
355 360 365

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
370 375 380

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
405 410 415

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
420 425 430

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
435 440 445

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
450 455 460

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
465 470 475 480

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
485 490 495

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
500 505 510

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His
515 520 525

His His
530

<210> 41
<211> 993
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD33 CC x I2C-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 41

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145                 150                 155                 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
                165                 170                 175
```

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
210 215 220

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
275 280 285

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
435 440 445

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr
500 505 510

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
515 520 525

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
530 535 540

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
545 550 555 560

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
565 570 575

Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val
580 585 590

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
595 600 605

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
610 615 620

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
625 630 635 640

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
645 650 655

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
660 665 670

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
675 680 685

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
690 695 700

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
705 710 715 720

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
725 730 735

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
740 745 750

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys
755 760 765

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
770 775 780

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
785 790 795 800

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
805 810 815

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
820 825 830

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys
835 840 845

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
850 855 860

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

865 870 875 880

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
885 890 895

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
900 905 910

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
915 920 925

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
930 935 940

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
945 950 955 960

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
965 970 975

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
980 985 990

Lys

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIIIxCD3-scFc VH CDR1

<400> 42

Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIIIxCD3-scFc VH CDR2

<400> 43

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 44
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIIIxCD3-scFc VH CDR3

<400> 44

Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 45
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIIIxCD3-scFc VL CDR1

<400> 45

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 46

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIIIxCD3-scFc VL CDR2

<400> 46

Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIIIxCD3-scFc VL CDR3

<400> 47

Met Gln Ser Thr His Val Pro Arg Thr
1 5

<210> 48
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIII_CCxCD3-scFc VH

<400> 48

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIII_CCxCD3-scFc VL

<400> 49

Asp Thr Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Arg Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 50
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIII_CCxCD3-scFc scFv

<400> 50

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Val Met Thr
130 135 140

Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
165 170 175

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Thr His Val Pro Arg
225 230 235 240

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 51
<211> 506
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIII_CCxCD3-scFc 雙特異性分子

<400> 51

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Val Met Thr
130 135 140

Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
165 170 175

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Thr His Val Pro Arg
225 230 235 240

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 52
<211> 994
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> EGFRvIII_CCxCD3-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 52

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Val Met Thr
130 135 140

Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
165 170 175

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile Ser Arg Val Glu Ala
210 215 220

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Thr His Val Pro Arg
225 230 235 240

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys
500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys
580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
980 985 990

Gly Lys

<210> 53
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5 VH CDR1

<400> 53

Asp Tyr Tyr Met Thr
1 5

<210> 54
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5 VH CDR2

<400> 54

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5 VH CDR3

<400> 55

Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr
1 5

<210> 56
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5 VL CDR1

<400> 56

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Thr Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5 VL CDR2

<400> 57

Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser
1 5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5 VL CDR3

<400> 58

Gln Gln Ala Lys Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 59
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN _5 VH

<400> 59

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5 VL

<400> 60

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Thr Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 61
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5 scFv

<400> 61

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
145 150 155 160

Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys
210 215 220

Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 62
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5xI2C0 雙特異性分子

<400> 62

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
145 150 155 160

Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys
210 215 220

Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
245 250 255

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
260 265 270

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
275 280 285

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
290 295 300

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
305 310 315 320

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
325 330 335

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
340 345 350

Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
355 360 365

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
385 390 395 400

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
405 410 415

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
420 425 430

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg
435 440 445

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
450 455 460

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
465 470 475 480

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
485 490

<210> 63
<211> 982
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5xCD3-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 63

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
145 150 155 160

Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys
210 215 220

Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
245 250 255

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
260 265 270

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
275 280 285

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
290 295 300

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
305 310 315 320

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
325 330 335

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
340 345 350

Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
355 360 365

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
385 390 395 400

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
405 410 415

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
420 425 430

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg
435 440 445

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
450 455 460

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
465 470 475 480

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
485 490 495

Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
500 505 510

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
515 520 525

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
530 535 540

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
545 550 555 560

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
565 570 575

Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
580 585 590

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
595 600 605

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
610 615 620

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
625 630 635 640

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
645 650 655

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

660 665 670

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
675 680 685

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
690 695 700

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
705 710 715 720

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
725 730 735

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
740 745 750

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
755 760 765

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
770 775 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785 790 795 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
805 810 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly
820 825 830

Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
835 840 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
850 855 860

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865 870 875 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
885 890 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
900 905 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
915 920 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
930 935 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
965 970 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 64
<211> 982
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MSLN_5_CCxCD3-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 64

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Phe
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Val Gly Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
145 150 155 160

Ile Ser Arg Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys
210 215 220

Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
245 250 255

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
260 265 270

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
275 280 285

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
290 295 300

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
305 310 315 320

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
325 330 335

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
340 345 350

Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
355 360 365

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
385 390 395 400

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
405 410 415

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
420 425 430

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg
435 440 445

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
450 455 460

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
465 470 475 480

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
485 490 495

Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
500 505 510

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
515 520 525

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
530 535 540

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
545 550 555 560

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
565 570 575

Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
580 585 590

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
595 600 605

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
610 615 620

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
625 630 635 640

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
645 650 655

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
660 665 670

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
675 680 685

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
690 695 700

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
705 710 715 720

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
725 730 735

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
740 745 750

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
755 760 765

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
770 775 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785 790 795 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
805 810 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly
820 825 830

Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
835 840 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
850 855 860

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865 870 875 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
885 890 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
900 905 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
915 920 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
930 935 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
965 970 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 65
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-H1 CDH19 65254.007

<400> 65

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-H2 CDH19 65254.007

<400> 66

Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 67
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-H3 CDH19 65254.007

<400> 67

Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 68
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-L1 CDH19 65254.007

<400> 68

Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser
1 5 10

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-L2 CDH19 65254.007

<400> 69

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDR-L3 CDH19 65254.007

<400> 70

Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 71
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDH19 65254.007

<400> 71

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> VL CDH19 65254.007

<400> 72

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser
100 105

<210> 73
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH-VL CDH19 65254.007

<400> 73

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser
245

<210> 74
<211> 507
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH19 65254.007 x I2C

<400> 74

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
290 295 300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
355 360 365

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
500 505

<210> 75
<211> 989
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH19 65254.007 x I2C -scFc 雙特異性HLE分子

<400> 75

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
290 295 300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
355 360 365

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
625 630 635 640

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
645 650 655

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
660 665 670

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
675 680 685

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
690 695 700

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
705 710 715 720

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
755 760 765

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
770 775 780

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
785 790 795 800

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
805 810 815

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
820 825 830

Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
835 840 845

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
850 855 860

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
865 870 875 880

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
885 890 895

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
900 905 910

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
915 920 925

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
930 935 940

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
945 950 955 960

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
965 970 975

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 76
<211> 987
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH19 65254.007 x I2C -scFc_delGK 雙特異性HLE分子

<400> 76

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
290 295 300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
355 360 365

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
625 630 635 640

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
645 650 655

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
660 665 670

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
675 680 685

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
690 695 700

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
705 710 715 720

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly
725 730 735

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
740 745 750

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
755 760 765

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
770 775 780

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
785 790 795 800

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
805 810 815

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys
820 825 830

Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val
835 840 845

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
850 855 860

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
865 870 875 880

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
885 890 895

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
900 905 910

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
915 920 925

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
930 935 940

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
945 950 955 960

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
965 970 975

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 77
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc VH

<400> 77

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 78
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc VL

<400> 78

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 79
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc scFv

<400> 79

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Cys Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 80
<211> 501
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc 雙特異性分子

<400> 80

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Cys Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
290 295 300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
355 360 365

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu
500

<210> 81
<211> 989
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc 雙特異性HLE分子

<400> 81

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp

210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Cys Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
290 295 300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
355 360 365

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
625 630 635 640

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
645 650 655

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
660 665 670

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

675 680 685

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
690 695 700

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
705 710 715 720

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
755 760 765

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
770 775 780

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
785 790 795 800

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
805 810 815

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
820 825 830

Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
835 840 845

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
850 855 860

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
865 870 875 880

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
885 890 895

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
900 905 910

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
915 920 925

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
930 935 940

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
945 950 955 960

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
965 970 975

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 82
<211> 987
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH19 65254.007_CC x I2C -scFc_delGK 雙特異性HLE分子

<400> 82

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Cys Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
290 295 300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
355 360 365

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
625 630 635 640

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
645 650 655

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
660 665 670

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
675 680 685

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
690 695 700

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
705 710 715 720

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly
725 730 735

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
740 745 750

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
755 760 765

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
770 775 780

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
785 790 795 800

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
805 810 815

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys
820 825 830

Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val
835 840 845

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
850 855 860

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
865 870 875 880

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
885 890 895

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
900 905 910

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
915 920 925

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
930 935 940

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
945 950 955 960

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
965 970 975

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 83
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_7 A8xCD3-scFc VH CDR1

<400> 83

Asn Ala Arg Met Gly Val Ser
1 5

<210> 84
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_7 A8xCD3-scFc VH CDR2

<400> 84

His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Asn
1 5 10 15

<210> 85
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_7 A8xCD3-scFc VH CDR3

<400> 85

Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_7 A8xCD3-scFc VL CDR1

<400> 86

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_7 A8xCD3-scFc VL CDR2

<400> 87

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_7 A8xCD3-scFc VL CDR3

<400> 88

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 89
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_7 A8xCD3-scFc VH

<400> 89

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 90
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_ A8-scFc VL

<400> 90

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 91
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_7 A8xCD3- scFv

<400> 91

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val
65 70 75 80

```
Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
    130                 135                 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145                 150                 155                 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
        195                 200                 205

Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly
225                 230                 235                 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
                245
```

<210> 92
<211> 501
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_7 A8xCD3 雙特異性分子

<400> 92

```
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
            20                  25                  30

Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val
65                  70                  75                  80

Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
    130                 135                 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145                 150                 155                 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
        195                 200                 205

Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
    210                 215                 220
```

Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
290 295 300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
355 360 365

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu
500

<210> 93
<211> 989
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FLT3_7 A8xCD3-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 93

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
290 295 300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
355 360 365

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr

580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
625 630 635 640

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
645 650 655

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
660 665 670

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
675 680 685

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
690 695 700

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
705 710 715 720

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
755 760 765

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
770 775 780

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
785 790 795 800

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
805 810 815

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
820 825 830

Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
835 840 845

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
850 855 860

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
865 870 875 880

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
885 890 895

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
900 905 910

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
915 920 925

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
930 935 940

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
945 950 955 960

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
965 970 975

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 94
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDR1 DLL3_1_CC_delGK

<400> 94

Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 95
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDR2 DLL3_1_CC_delGK

<400> 95

Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 96
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDR3 DLL3_1_CC_delGK

<400> 96

Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 97
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CDR1 DLL3_1_CC_delGK

<400> 97

Arg Ala Ser Gln Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CDR2 DLL3_1_CC_delGK

<400> 98

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CDR3 DLL3_1_CC_delGK

<400> 99

Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 100
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH DLL3_1_CC_delGK

<400> 100

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ser Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 101
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL DLL3_1_CC_delGK

<400> 101

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 102
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DLL3_1_CC_del6K

<400> 102

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ser Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 103
<211> 496
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DLL3_1_CCxCD3_delGK 雙特異性分子

<400> 103

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ser Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
260 265 270

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
275 280 285

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
290 295 300

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
325 330 335

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
340 345 350

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
355 360 365

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
385 390 395 400

Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
405 410 415

Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
420 425 430

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro
435 440 445

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
450 455 460

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
465 470 475 480

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

485 490 495

<210> 104
<211> 982
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DLL3_1_CCxCD3-scFc_delGK 雙特異性HLE分子

<400> 104

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ser Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
260 265 270

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
275 280 285

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
290 295 300

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
325 330 335

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
340 345 350

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
355 360 365

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
385 390 395 400

Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
405 410 415

Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
420 425 430

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro
435 440 445

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
450 455 460

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
465 470 475 480

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
485 490 495

Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
500 505 510

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
515 520 525

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
530 535 540

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
545 550 555 560

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
580 585 590

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
595 600 605

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
610 615 620

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
625 630 635 640

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
645 650 655

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
660 665 670

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
675 680 685

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
690 695 700

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
705 710 715 720

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
725 730 735

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
740 745 750

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
755 760 765

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
770 775 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785 790 795 800

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
805 810 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly
820 825 830

Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
835 840 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
850 855 860

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865 870 875 880

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
885 890 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
900 905 910

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
915 920 925

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
930 935 940

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
965 970 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 105
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDR1 CD19 97-G1RE-C2

<400> 105

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 106
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDR2 CD19 97-G1RE-C2

<400> 106

Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 107
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDR3 CD19 97-G1RE-C2

<400> 107

Asp Arg Gly Thr Ile Phe Gly Asn Tyr Gly Leu Glu Val
1 5 10

<210> 108
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CD19 97-G1RE-C2 CC

<400> 108

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Thr Ile Phe Gly Asn Tyr Gly Leu Glu Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 109
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CDR1 CD19 97-G1RE-C2

<400> 109

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Lys Asn Ala Phe Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CDR2 CD19 97-G1RE-C2

<400> 110

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CDR3 CD19 97-G1RE-C2

<400> 111

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 112
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CD19 97-G1RE-C2 CC

<400> 112

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ile Ser Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Lys
20 25 30

Asn Ala Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 113
<211> 525
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19 97-G1RE-C2 CC x I2C0

<400> 113

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
20 25 30

Leu Pro Val Ile Ser Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Leu Leu His Lys Asn Ala Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn
65 70 75 80

Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
85 90 95

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Cys Gly
115 120 125

Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
145 150 155 160

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
165 170 175

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
180 185 190

Cys Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr
195 200 205

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
210 215 220

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Thr Ile Phe Gly Asn Tyr
245 250 255

Gly Leu Glu Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
290 295 300

Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
305 310 315 320

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
325 330 335

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
340 345 350

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
355 360 365

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
370 375 380

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
405 410 415

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
420 425 430

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
435 440 445

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
450 455 460

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
465 470 475 480

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
485 490 495

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
500 505 510

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
515 520 525

<210> 114
<211> 1013
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CD19 97-G1RE-C2 CC x I2C0-scFc

<400> 114

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
20 25 30

Leu Pro Val Ile Ser Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Leu Leu His Lys Asn Ala Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn
65 70 75 80

Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
85 90 95

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Cys Gly
115 120 125

Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
145 150 155 160

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
165 170 175

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
180 185 190

Cys Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr
195 200 205

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
210 215 220

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Thr Ile Phe Gly Asn Tyr
245 250 255

Gly Leu Glu Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
275 280 285

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
290 295 300

Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
305 310 315 320

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
325 330 335

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
340 345 350

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
355 360 365

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
370 375 380

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
405 410 415

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
420 425 430

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
435 440 445

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
450 455 460

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
465 470 475 480

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
485 490 495

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
500 505 510

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
530 535 540

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
545 550 555 560

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
565 570 575

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
580 585 590

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr
595 600 605

Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
610 615 620

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
625 630 635 640

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
645 650 655

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
660 665 670

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
675 680 685

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
690 695 700

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
705 710 715 720

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
725 730 735

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
740 745 750

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
770 775 780

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
785 790 795 800

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
805 810 815

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
820 825 830

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
835 840 845

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
850 855 860

Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
865 870 875 880

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
885 890 895

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
900 905 910

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
915 920 925

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
930 935 940

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
945 950 955 960

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
965 970 975

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
980 985 990

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
995 1000 1005

Leu Ser Pro Gly Lys
1010

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDR1 CDH3 G8A 6-B12

<400> 115

Ser Tyr Pro Ile Asn
1 5

<210> 116
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDR2 CDH3 G8A 6-B12

<400> 116

Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Ser Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 117
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDR3 CDH3 G8A 6-B12

<400> 117

Ser Arg Gly Val Tyr Asp Phe Asp Gly Arg Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CDR1 CDH3 G8A 6-B12

<400> 118

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Phe
1 5 10 15

Ala

<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CDR2 CDH3 G8A 6-B12

<400> 119

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CDR3 CDH3 G8A 6-B12

<400> 120

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 121
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VH CDH3 G8A 6-B12

<400> 121

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Ser Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Ser Arg Gly Val Tyr Asp Phe Asp Gly Arg Gly Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> VL CDH3 G8A 6-B12

<400> 122

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 123
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH3 G8A 6-B12 scFv

<400> 123

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Ser Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Ser Arg Gly Val Tyr Asp Phe Asp Gly Arg Gly Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn
145 150 155 160

Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

165 170 175

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
210 215 220

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 124
<211> 506
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH3 G8A 6-B12 x I2C0 雙特異性分子

<400> 124

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Ser Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Ser Arg Gly Val Tyr Asp Phe Asp Gly Arg Gly Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn
145 150 155 160

Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
165 170 175

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
210 215 220

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 125
<211> 994
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CDH3 G8A 6-B12 x I2C0 雙特異性分子 HLE

<400> 125

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Ser Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Ser Arg Gly Val Tyr Asp Phe Asp Gly Arg Gly Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn
145 150 155 160

Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
165 170 175

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
210 215 220

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys
500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys
580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
980 985 990

Gly Lys

<210> 126
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CDR1 VH

<400> 126

Asn His Ile Ile His
1 5

<210> 127
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CDR2 VH

<400> 127

Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CDR3 VH

<400> 128

Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CDR1 VL

<400> 129

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CDR2 VL

<400> 130

Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
1 5

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CDR3 VL

<400> 131

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 132
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) VH

<400> 132

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 133
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) VL

<400> 133

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 134
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) scFv

<400> 134

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 135
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) x I2C0 雙特異性分子

<400> 135

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 136
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) x I2C0-scFc 雙特異性分子 HLE

<400> 136

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 137
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC VH CDR1

<400> 137

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 138
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC VH CDR2

<400> 138

Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 139
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC VH CDR3

<400> 139

Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC VL CDR1

<400> 140

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala
1 5 10

<210> 141
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC VL CDR2

<400> 141

Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC VL CDR3

<400> 142

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr
1 5

<210> 143
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC VH

<400> 143

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC VL

<400> 144

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC scFv

<400> 145

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 146
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC x I2C0 雙特異性分子

<400> 146

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 147
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC x I2C0-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 147

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 148
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC x I2C0-scFc_delGK 雙特異性HLE分子

<400> 148

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
755 760 765

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
770 775 780

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785 790 795 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
805 810 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 149
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異性分子

<400> 149

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Cys Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Cys Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 150
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 150

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Cys Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Cys Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 151
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc_delGK bispecific HLE molecule

<400> 151

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Cys Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Cys Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
755 760 765

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
770 775 780

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785 790 795 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
805 810 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 152
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC VH CDR1

<400> 152

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 153
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC VH CDR2

<400> 153

Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 154
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC VH CDR3

<400> 154

Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC VL CDR1

<400> 155

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 156
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC VL CDR2

<400> 156

Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC VL CDR3

<400> 157

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr
1 5

<210> 158
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC VH

<400> 158

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC VL

<400> 159

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 160
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC scFv

<400> 160

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 161
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0 雙特異性分子

<400> 161

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 162
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 162

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly

435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 163
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc_delGK 雙特異性HLE分子

<400> 163

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
755 760 765

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
770 775 780

```
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785                 790                 795                 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
                805                 810                 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
            820                 825                 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
        835                 840                 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
    850                 855                 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865                 870                 875                 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
                885                 890                 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
            900                 905                 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
        915                 920                 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
    930                 935                 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945                 950                 955                 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
                965                 970                 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            980
```

<210> 164
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異性分子

<400> 164

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Cys Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly

420 425 430

Gln Cys Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 165
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 165

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Cys Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Cys Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 166
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc_delGK bispecific HLE molecule

<400> 166

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Cys Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Cys Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
755 760 765

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
770 775 780

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785 790 795 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
805 810 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 167
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH CDR1

<400> 167

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 168
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH CDR2

<400> 168

Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 169
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH CDR3

<400> 169

Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 170
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL CDR1

<400> 170

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL CDR2

<400> 171

Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
1 5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL CDR3

<400> 172

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr
1 5

<210> 173
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VH

<400> 173

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc VL

<400> 174

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 175
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc scFv

<400> 175

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 176
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc 雙特異性分子

<400> 176

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 177
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 177

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 178
<211> 984
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc_delGK 雙特異性HLE分子

<400> 178

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
755 760 765

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
770 775 780

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785 790 795 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
805 810 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 179
<211> 498

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異性分子

<400> 179

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp

180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Cys Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Cys Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu

<210> 180
<211> 986
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc 雙特異性HLE分子

<400> 180

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Cys Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Cys Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 181
<211> 984

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc_delGK 雙特異性HLE 分子

<400> 181

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp
180 185 190

Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Cys Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Cys Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
755 760 765

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
770 775 780

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785 790 795 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
805 810 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 182
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 182

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 183

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 184
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> 重複
<222> (1)..(5)
<223> 可重複5或多次

<400> 184

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 185
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 185

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 186
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> 重複
<222> (1)..(5)
<223> 可重複2至4次

<400> 186

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 187
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 187

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 188
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 188

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro
1 5 10 15

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 189

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro

<210> 190
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 190

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
1 5 10

<210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 191

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 192
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 192

His His His His His His
1 5

210> 193
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 193

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 194
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 194

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 195
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 195

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 196
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 196

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 197
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 197

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 198
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 198

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 199
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 199

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 200
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 200

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 201
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 201

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 202
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 202

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
    130                 135                 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145                 150                 155                 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
                165                 170                 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
            180                 185                 190
```

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 1470
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1470

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 204
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 204

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 205
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 205

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 206
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 206

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 207
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 207

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 208
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 208

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 209
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 209

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
            100                 105                 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
    130                 135                 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145                 150                 155                 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
                165                 170                 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
            180                 185                 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
        195                 200                 205
```

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 210
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 210

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 211
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 211

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 212
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 212

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 213
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 213

Ile Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 214
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 214

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Ser

<210> 215
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 215

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 216
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 216

Lys Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 217
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 217

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 218
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 218

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 219
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 219

Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 220
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 220

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 221
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 221

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 222
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 222

Arg Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 223
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 223

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 224
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 224

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 225
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 225

Val Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 226
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 226

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Lys

<210> 227
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 227

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 228
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 228

Lys Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 229
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 229

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Ser

<210> 230
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 230

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 231
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 231

Gly Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 232
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 232

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Glu

<210> 233
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 233

His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 234
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 234

Val Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 235
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 235

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Lys

<210> 236
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 236

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 237
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 237

Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 238
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 238

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 239
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 239

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 240
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 240

Lys Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 241
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 241

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 242
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 242

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 243
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 243

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 244
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 244

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 245

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 246
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 246

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 247
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 247

Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser
1 5

<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 248

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 249
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 249

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 250
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 250

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 251
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>

<223> 未知生物

<400> 251

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 252
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 252

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 253
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 253

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 254
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 254

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 255
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 255

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 256
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 256

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 257
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 257

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 258
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 258

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 259
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 259

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 260
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 260

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 261
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 261

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 262
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 262

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 263
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 263

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 264
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 264

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 265
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 265

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 266
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 266

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 267
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 267

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 268
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 268

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 269
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 269

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 270
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 270

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 271
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工

<220>

<223> 未知生物

<400> 271

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 272
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 272

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 273
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 273

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 274
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 274

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 275
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 275

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 276
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 276

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 277
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>

<223> 未知生物

<400> 277

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 278
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 278

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 279
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 279

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 280
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 280

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 281
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 281

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 282
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 282

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 283
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 283

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 284
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 284

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 285
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 285

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 286
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 286

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 287
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 287

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 288
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 288

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 289
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 289

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 290
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 290

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 291
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 未知生物

<400> 291

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組成物，其包含

i. 雙特異性抗體構築體，該雙特異性抗體構築體經由第一結合結構域結合至選自CD19、CD33、EGFRvIII、DLL3及BCMA之靶細胞表面抗原且經由第二結合結構域結合至T細胞表面抗原CD3，其中該雙特異性抗體構築體之第一及第二結構域係呈單鏈Fv (scFv)形式，其中該鏈抗體構築體係以0.5 μg/ml至20 mg/ml之範圍內的濃度存在，且其中該抗體構築體為單鏈抗體構築體；

ii.防腐劑苯甲醇，濃度可有效抑制微生物生長，其中該防腐劑係以0.11%至0.9% (w/v)之範圍內的濃度存在；及

iii.緩衝劑，其包含選自由以下組成之群的鹽：磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽及酒石酸鹽，或其中該緩衝劑包含組胺酸、甘胺酸、TRIS甘胺酸、Tris或其混合物，在其中該雙特異性抗體構築體顯示減少或防止形成蛋白質聚集物(高分子量物質(HMW))，且其中HMW濃度百分比低於5%，及

其中該醫藥組成物呈溶液、呈冷凍狀態之溶液或呈凍乾物儲存至使用時，及接著在稀釋或復水之後投與，無需添加選自防腐劑、穩定劑或界面活性劑之其他賦形劑。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體構築體係以選自由以下組成之群的範圍內的濃度存在：

(a) 在pH 6.5至7.5下0.5至200 μg/ml，或

(b) 在pH 4.0至6.0下0.5至1000 μg/ml，或

(c) 在存在CD3結合結構域穩定劑檸檬酸鹽的情況下在pH 4.0至7.5下0.5 μg至2 mg或

(d) 在pH 4.0至7.5下0.5 μg至20 mg，其中該雙特異性抗體包含第三結合結構域，該域包含兩個多肽單體，各多肽單體包含鉸鏈、CH2及CH3結構域，其中該兩個多肽單體經由肽連接子彼此融合，且其中該第三結合結構域以胺基至羧基順序包含：

鉸鏈-CH2-CH3-連接子-鉸鏈-CH2-CH3。

【請求項3】

如請求項1之醫藥組成物，其中該稀釋劑為選自由以下組成之群的緩衝劑：磷酸鉀、乙酸/乙酸鈉、檸檬酸/檸檬酸鈉、琥珀酸/琥珀酸鈉、酒石酸/酒石酸鈉，及組胺酸/組胺酸鹽酸鹽，或其混合物。

【請求項4】

如請求項1之醫藥組成物，其中該緩衝劑係以0.1至150 mM之範圍內的濃度存在。

【請求項5】

如請求項1之醫藥組成物，其中該緩衝劑包含濃度0.25至50 mM之範圍之檸檬酸鹽。

【請求項6】

如請求項1之醫藥組成物，其中該醫藥組成物之pH值在4.0至8.0之範圍內。

【請求項7】

如請求項1之醫藥組成物，其中該醫藥組成物進一步包含一或多種選

自由以下組成之群的賦形劑：蔗糖、海藻糖、甘露糖醇、山梨糖醇、精胺酸、離胺酸、聚山梨糖醇酯20、聚山梨糖醇酯80、泊洛沙姆(poloxamer) 188、普洛尼克(pluronic)及其組合。

【請求項8】

如請求項7之醫藥組成物，其進一步包含聚山梨糖醇酯及/或離胺酸鹽酸鹽，或其中若雙特異性抗體構築體之濃度為至少10 μg/ml、15 μg/ml或20 μg/ml，則該醫藥組成物不包含聚山梨糖醇酯及/或離胺酸鹽酸鹽。

【請求項9】

如請求項1之醫藥組成物，其中該第一結合結構域包含選自由以下組成之群的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之VH區以及CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之VL區：

(a) 如SEQ ID NO: 1中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 2中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 3中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 4中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 5中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 6中所示之CDR-L3；

(b) 如SEQ ID NO: 29中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 30中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 31中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 34中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 35中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 36中所示之CDR-L3；

(c) 如SEQ ID NO: 42中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 43中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 44中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 45中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 46中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 47中所示之CDR-L3；

(d) 如SEQ ID NO: 53中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 54中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 55中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 56中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 57中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 58中所示之CDR-L3；

(e) 如SEQ ID NO: 65中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 66中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 67中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 68中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 69中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 70中所示之CDR-L3；

(f) 如SEQ ID NO: 83中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 84中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 85中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 86中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 87中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 88中所示之CDR-L3；

(g) 如SEQ ID NO: 94中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 95中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 96中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 97中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 98中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 99中所示之CDR-L3；

(h) 如SEQ ID NO: 105中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 106中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 107中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 109中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 110中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 111中所示之CDR-L3；

(i) 如SEQ ID NO: 115中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 116中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 117中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 118中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 119中所示之CDR-L2及如SEQ ID

NO: 120中所示之CDR-L3；

(j) 如SEQ ID NO: 126中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 127中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 128中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 129中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 130中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 131中所示之CDR-L3；

(k) 如SEQ ID NO: 137中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 138中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 139中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 140中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 141中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 142中所示之CDR-L3；

(l) 如SEQ ID NO: 152中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 153中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 154中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 155中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 156中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 157中所示之CDR-L3；以及

(m) 如SEQ ID NO: 167中所示之CDR-H1、如SEQ ID NO: 168中所示之CDR-H2、如SEQ ID NO: 169中所示之CDR-H3、如SEQ ID NO: 170中所示之CDR-L1、如SEQ ID NO: 171中所示之CDR-L2及如SEQ ID NO: 172中所示之CDR-L3；

且其中該第二結合結構域結合人類及/或獼猴CD3ε鏈之細胞外抗原決定基且包含有包含VL區及VH區，該等VL區及VH區包含選自以下之CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3：

(a) CDR-L1包含SEQ ID NO:243之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:244之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:245之胺基酸序列；CDR-H1包含SEQ ID NO:213之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID

NO:214之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:215之胺基酸序列；

(b) CDR-L1包含SEQ ID NO:243之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:244之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:245之胺基酸序列；CDR-H1包含SEQ ID NO:216之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID NO:217之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:218之胺基酸序列；

(c) CDR-L1包含SEQ ID NO:243之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:244之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:245之胺基酸序列；CDR-H1包含SEQ ID NO:219之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID NO:220之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:221之胺基酸序列；

(d) CDR-L1包含SEQ ID NO:243之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:244之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:245之胺基酸序列；CDR-H1包含SEQ ID NO:222之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID NO:223之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:224之胺基酸序列；

(e) CDR-L1包含SEQ ID NO:246之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:247之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:248之胺基酸序列；CDR-H1包含SEQ ID NO:225之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID NO:226之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:227之胺基酸序列；

(f) CDR-L1包含SEQ ID NO:243之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:244之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:245之胺基酸序列；CDR-H1包含SEQ ID NO:228之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID NO:229之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:230之胺基酸序列；

(g) CDR-L1包含SEQ ID NO:246之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:247之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:248之胺基酸序列；

CDR-H1包含SEQ ID NO:231之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID NO:232之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:233之胺基酸序列；

(h) CDR-L1包含SEQ ID NO:243之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:244之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:245之胺基酸序列；CDR-H1包含SEQ ID NO:234之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID NO:235之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:236之胺基酸序列；

(i) CDR-L1包含SEQ ID NO:249之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:250之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:251之胺基酸序列；CDR-H1包含SEQ ID NO:237之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID NO:238之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:239之胺基酸序列；

(j) CDR-L1包含SEQ ID NO:1516之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:1517之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:1518之胺基酸序列；CDR-H1包含SEQ ID NO:240之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID NO:241之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:242之胺基酸序列；及

(k) CDR-L1包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列、CDR-L2包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列、CDR-L3包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列；CDR-H1包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列、CDR-H2包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列及CDR-H3包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列。

【請求項10】

如請求項1之醫藥組成物，其中該醫藥組成物為液體。

【請求項11】

如請求項1之醫藥組成物，其中在室溫下該醫藥組成物包含<5%或<1%之該雙特異性抗體構築體之多聚物(multimer)至少4天之時段。

【請求項12】

如請求項1之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係填充於由EVA、聚烯烴及/或PVC製成之塑膠投與容器中。

【請求項13】

如請求項12之醫藥組成物，其中該雙特異性單鏈抗體構築體係自該塑膠投與容器中包含如請求項1及3至7中任一項之醫藥組成物中之緩衝劑及/或賦形劑之至少一者之稀釋液中回收至少90%。

【請求項14】

如請求項12之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含至少0.25 mM檸檬酸鹽、至少0.0125 mM離胺酸及/或至少0.001%聚山梨糖醇酯80，pH 6.5至7.5。

【請求項15】

如請求項1之醫藥組成物，其中該醫藥組成物為儲存於-50℃、-40℃、-30℃或-20℃之儲存溶液。

【請求項16】

如請求項15之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含第三結合結構域，該域包含兩個多肽單體，各多肽單體包含鉸鏈、CH2及CH3結構域，其中該兩個多肽單體經由肽連接子彼此融合，且其中該第三結合結構域以胺基至羧基順序包含：

鉸鏈-CH2-CH3-連接子-鉸鏈-CH2-CH3。

【請求項17】

如請求項1之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係以呈用於儲存之凍乾物提供。

【請求項18】

一種製備如請求項1之醫藥組成物的方法，其中該雙特異性抗體構築體係以呈凍乾物提供，該凍乾物包含凍乾保護劑、緩衝劑及/或界面活性劑，且其中該凍乾物係藉由稀釋劑復水，該稀釋劑包含防腐劑且包含如請求項1及3至7中任一項之醫藥組成物中之緩衝劑及/或賦形劑。

【請求項19】

一種如請求項1至18中任一項之醫藥組成物之用途，其係用於製備治療惡性病(malignant disease)之醫藥品。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該醫藥品係經靜脈內連續投與1至24小時，或其中該醫藥品係經靜脈內連續投與2至14天。

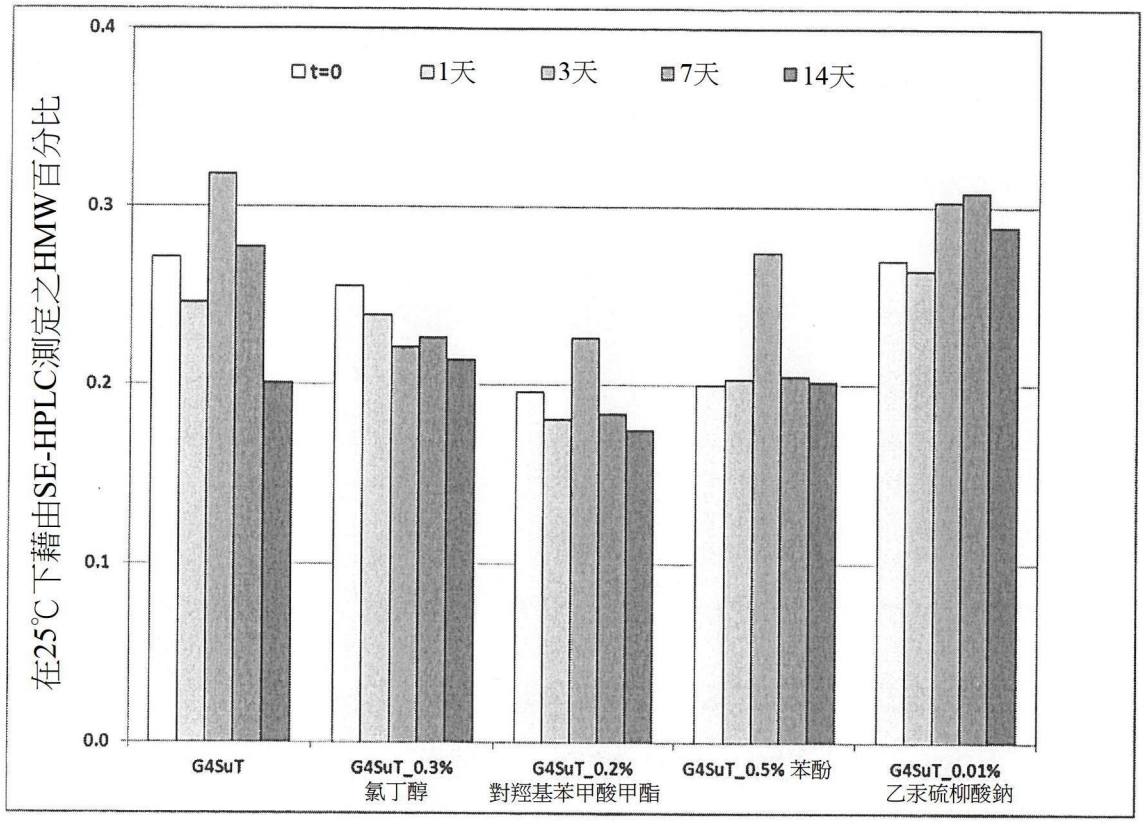
【請求項21】

一種套組，其包含呈凍乾物之該雙特異性抗體構築體，該凍乾物包含凍乾保護劑、緩衝劑及/或界面活性劑，及稀釋劑，該稀釋劑包含防腐劑且包含如請求項1或3至7中任一項之醫藥組成物的緩衝劑及/或賦形劑。

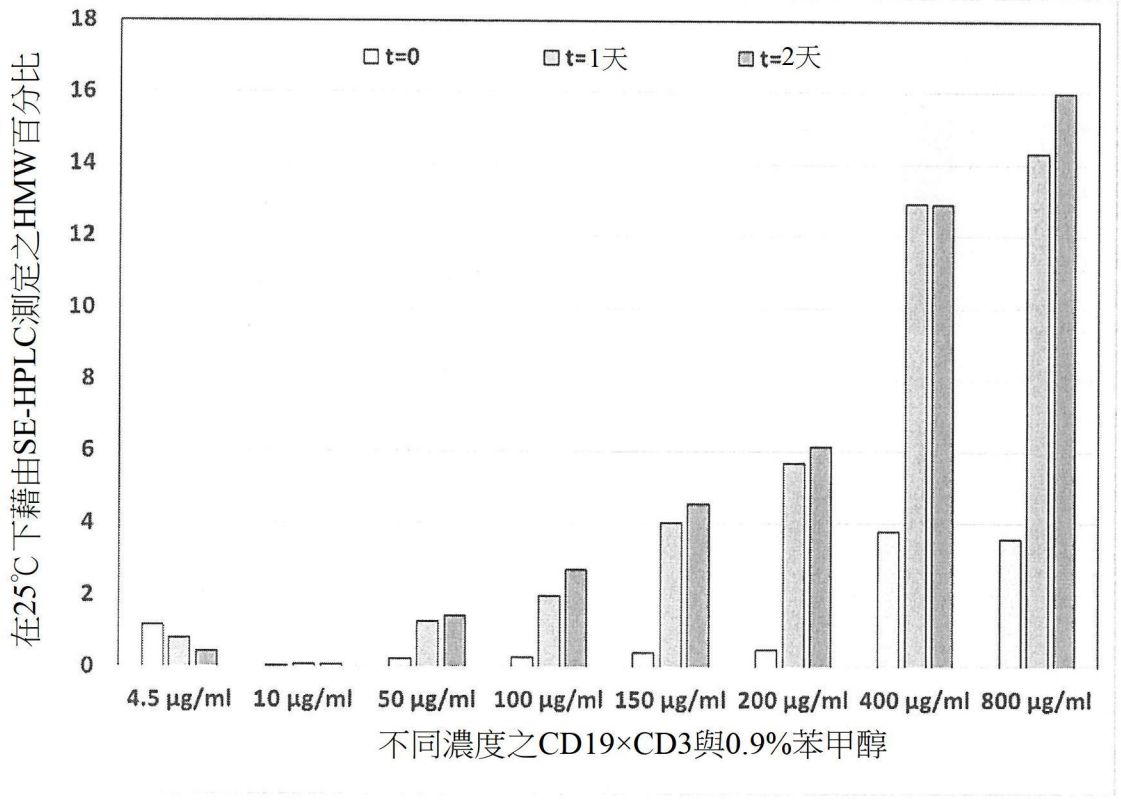
【請求項22】

如請求項6之醫藥組成物，其中該pH值在pH 4.0至5.0或6.0至7.5之範圍內。

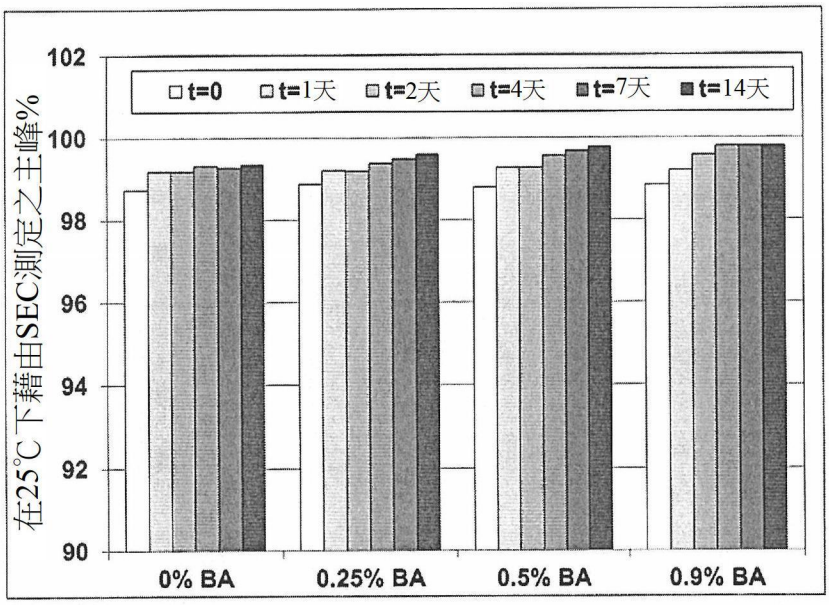
【發明圖式】


在25℃下藉由SE-HPLC測定之HMW百分比
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
t=0
1天
3天
7天
14天
G4SuT
G4SuT_0.3%
氯丁醇
G4SuT_0.2%
對羥基苯甲酸甲酯
G4SuT_0.5% 苯酚
G4SuT_0.01%
乙汞硫柳酸鈉

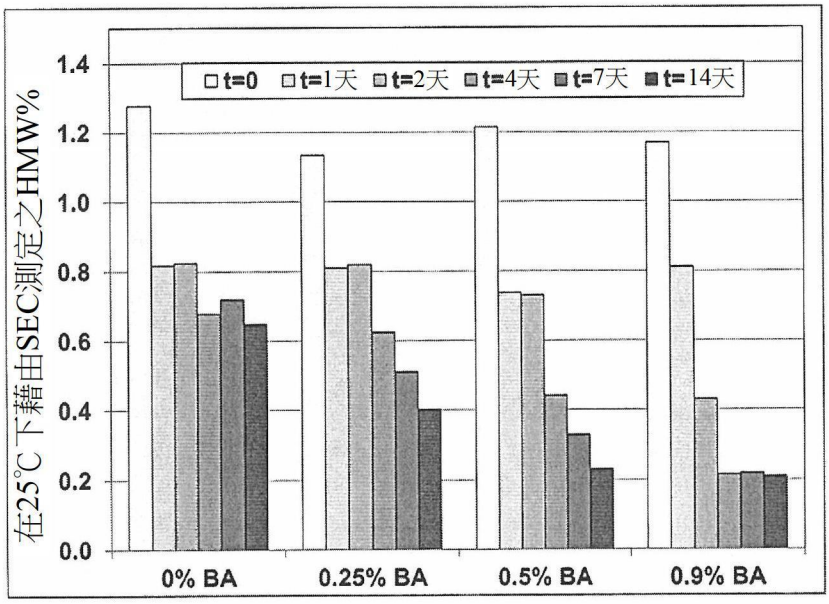
【圖1】


在25℃下藉由SE-HPLC測定之HMW百分比
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
t=0
t=1天
t=2天
4.5 µg/ml
10 µg/ml
50 µg/ml
100 µg/ml
150 µg/ml
200 µg/ml
400 µg/ml
800 µg/ml
不同濃度之CD19×CD3與0.9%苯甲醇

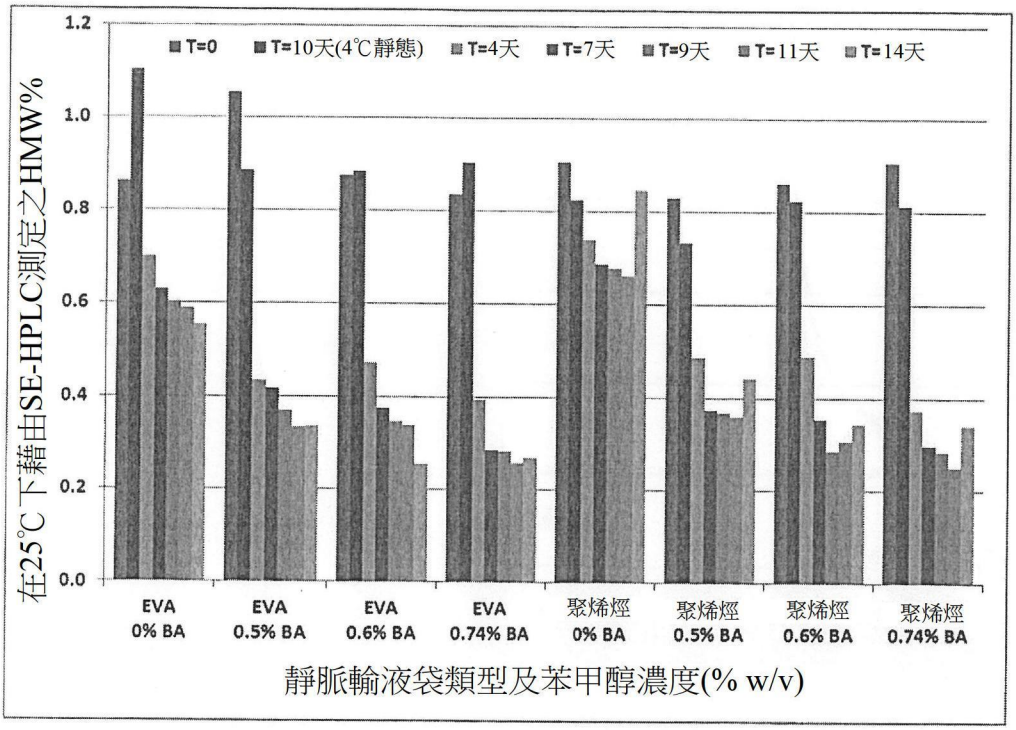
【圖2】


在25℃下藉由SEC測定之主峰%
102
100
98
96
94
92
90
t=0
t=1天
t=2天
t=4天
t=7天
t=14天
0% BA
0.25% BA
0.5% BA
0.9% BA

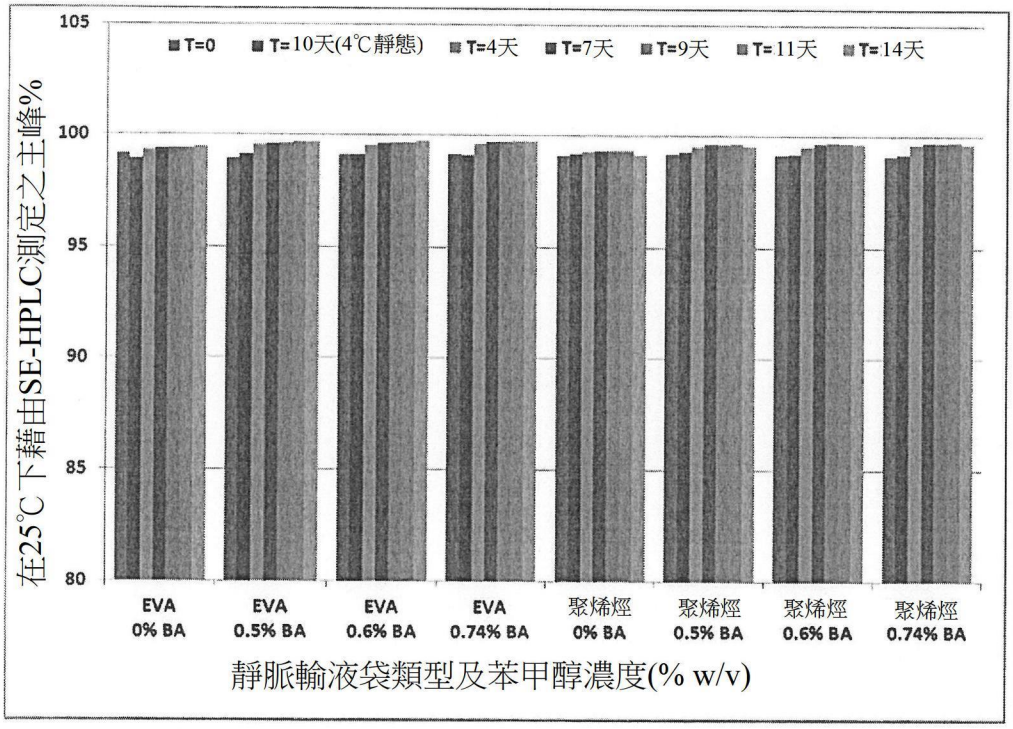
【圖3A】


在25℃下藉由SEC測定之HMW%
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
t=0
t=1天
t=2天
t=4天
t=7天
t=14天
0% BA
0.25% BA
0.5% BA
0.9% BA

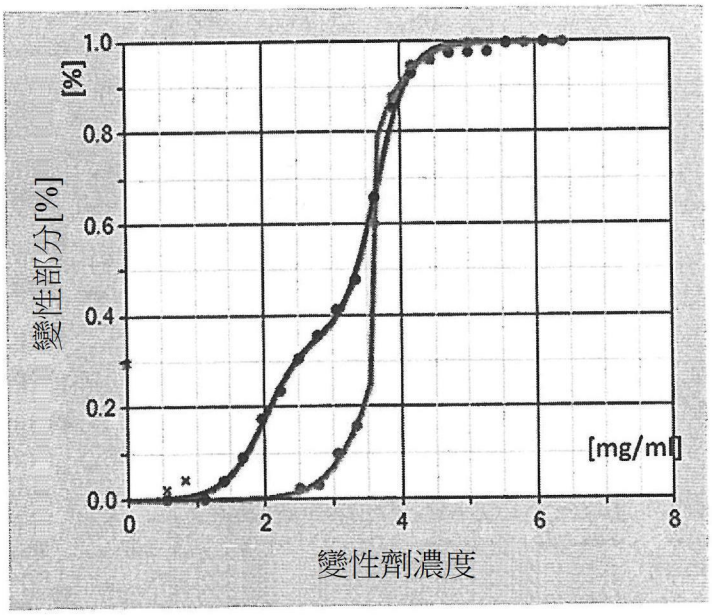
【圖3B】


T=0
T=10天(4℃靜態)
T=4天
T=7天
T=9天
T=11天
T=14天
在25℃下藉由SE-HPLC測定之HMW%
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
EVA 0% BA
EVA 0.5% BA
EVA 0.6% BA
EVA 0.74% BA
聚烯烴 0% BA
聚烯烴 0.5% BA
聚烯烴 0.6% BA
聚烯烴 0.74% BA
靜脈輸液袋類型及苯甲醇濃度(% w/v)

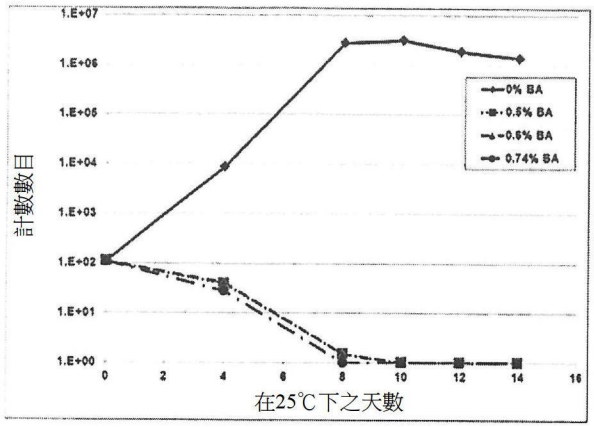
【圖3C】


T=0
T=10天(4℃靜態)
T=4天
T=7天
T=9天
T=11天
T=14天
在25℃下藉由SE-HPLC測定之主峰%
105
100
95
90
85
80
EVA 0% BA
EVA 0.5% BA
EVA 0.6% BA
EVA 0.74% BA
聚烯烴 0% BA
聚烯烴 0.5% BA
聚烯烴 0.6% BA
聚烯烴 0.74% BA
靜脈輸液袋類型及苯甲醇濃度(% w/v)

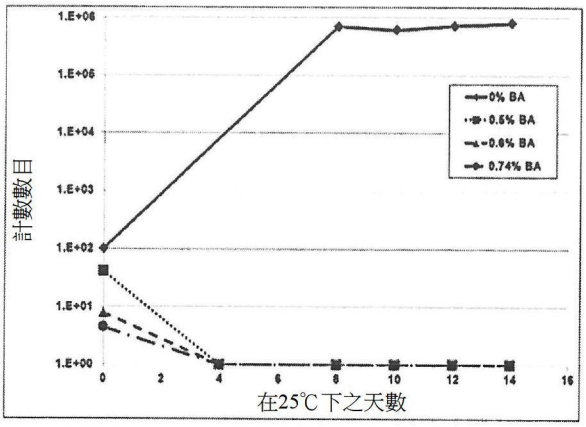
【圖3D】



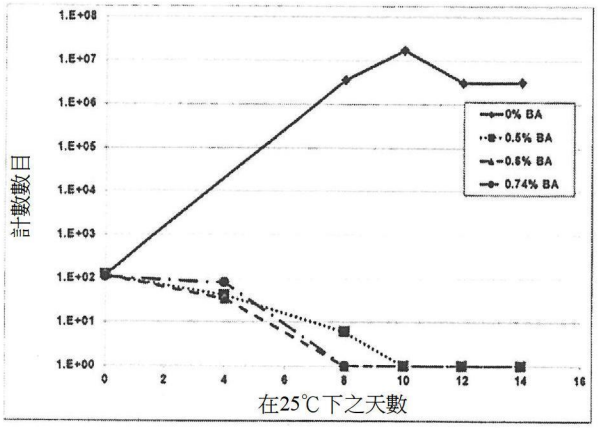
【圖4】



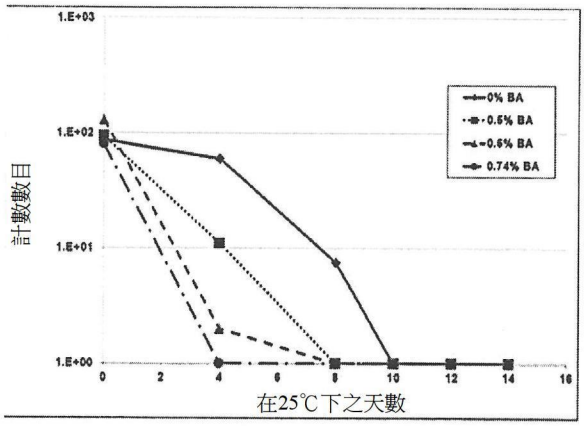
【圖5A】



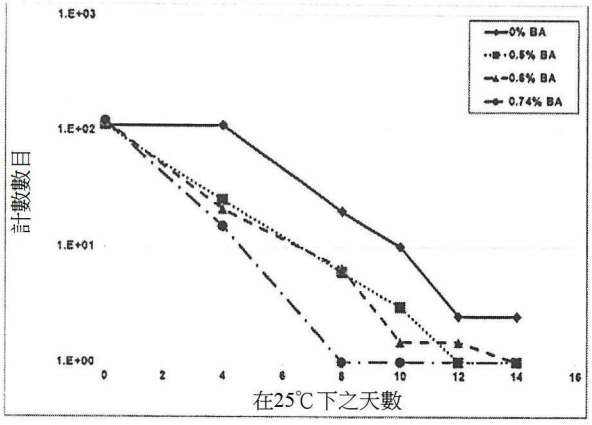
【圖5B】



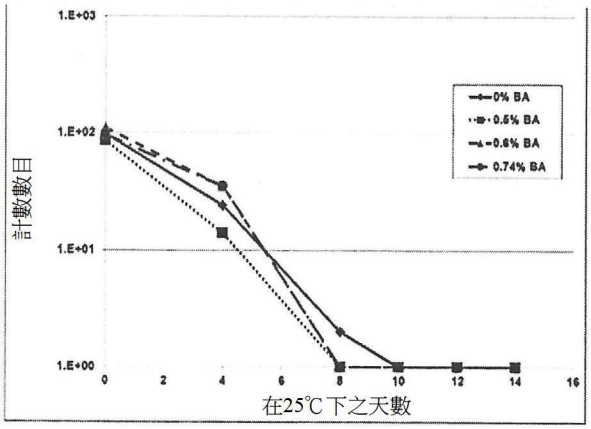
【圖5C】



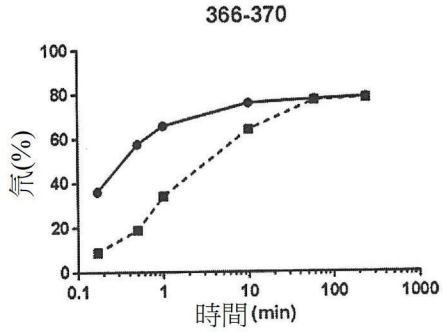
【圖5D】



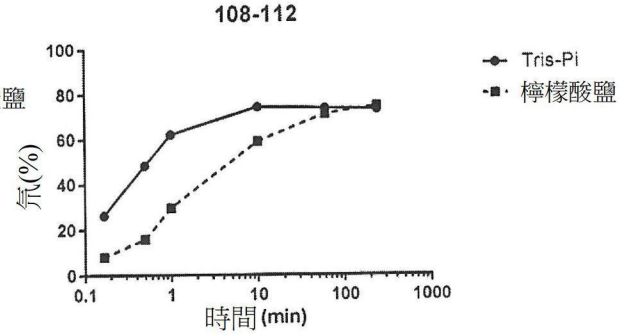
【圖5E】



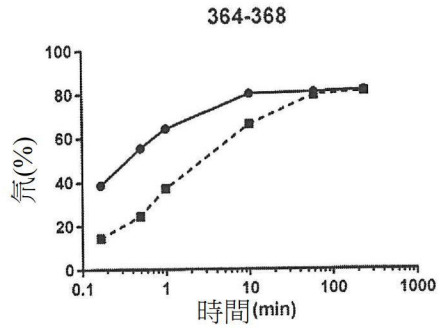
【圖5F】



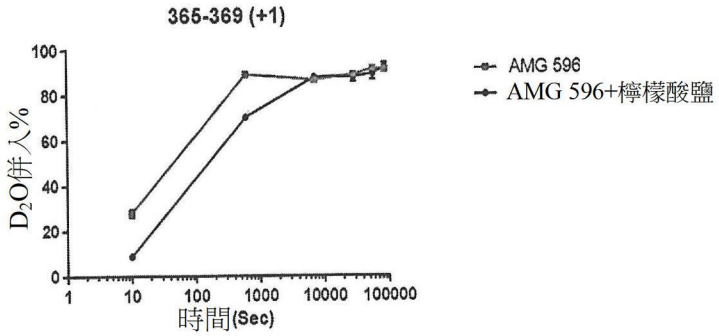
【圖6A】



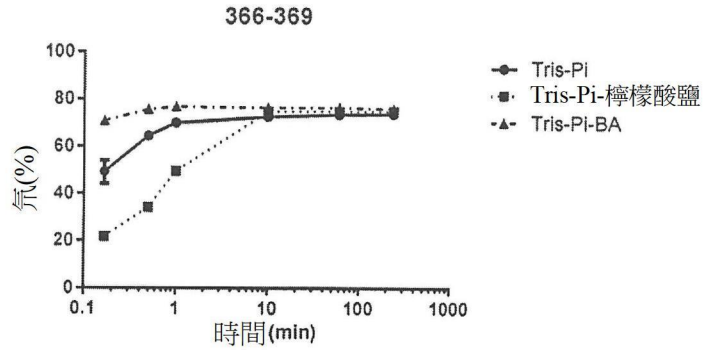
【圖6B】



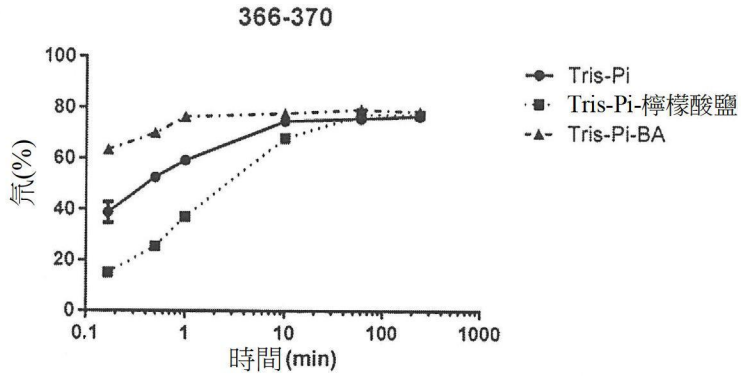
【圖6C】



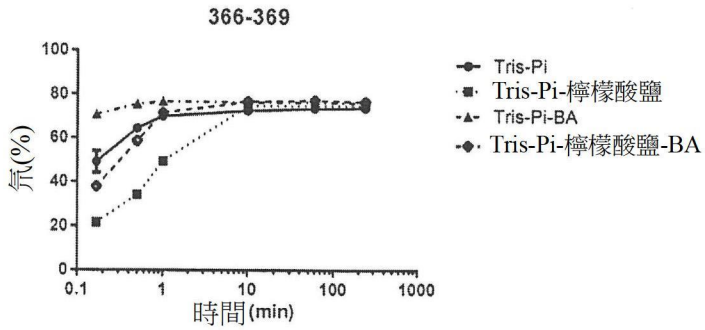
【圖6D】



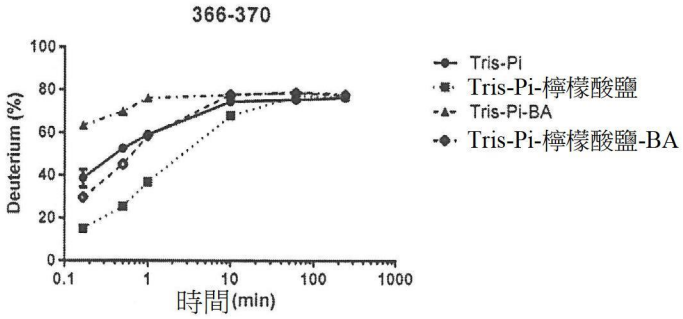
【圖6E】



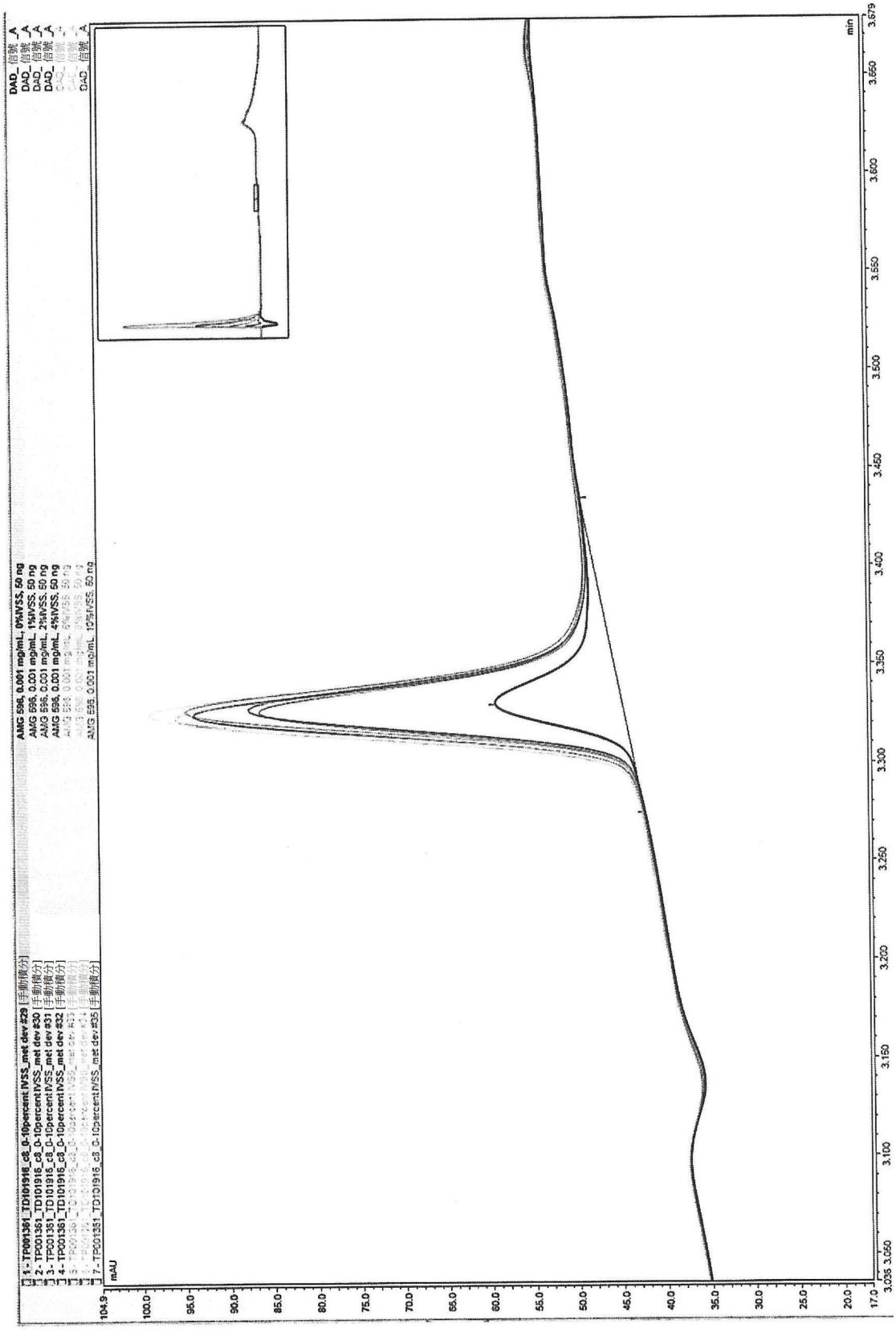
【圖6F】



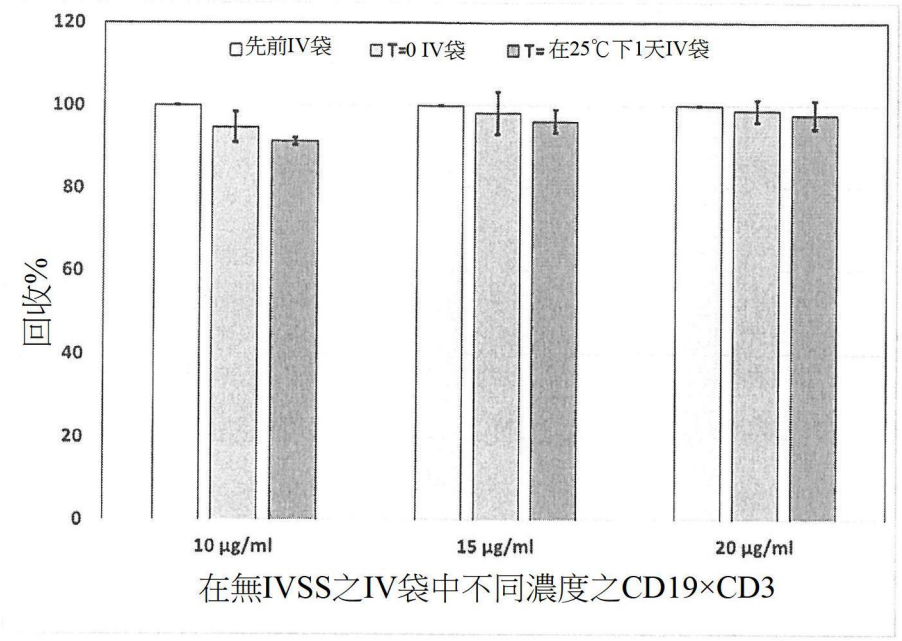
【圖6G】



【圖6H】

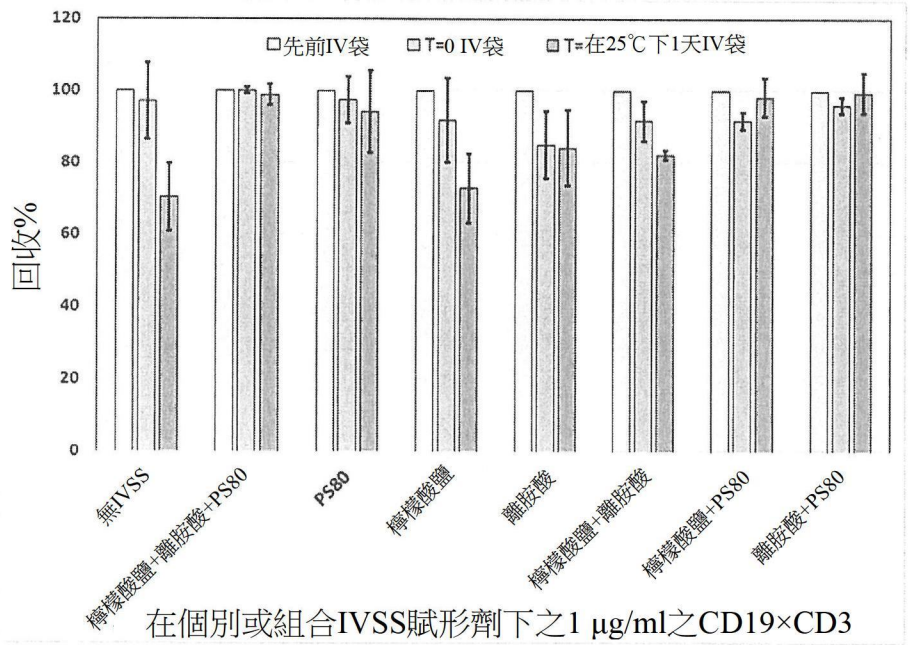

1 - TP001361_TD101916_c8_0-10percentVSS_met dev #29 [手動積分]
AMG 596, 0.001 mg/mL, 0%VSS, 50 ng
2 - TP001361_TD101916_c8_0-10percentVSS_met dev #30 [手動積分]
AMG 596, 0.001 mg/mL, 1%VSS, 50 ng
3 - TP001361_TD101916_c8_0-10percentVSS_met dev #31 [手動積分]
AMG 596, 0.001 mg/mL, 2%VSS, 50 ng
4 - TP001361_TD101916_c8_0-10percentVSS_met dev #32 [手動積分]
AMG 596, 0.001 mg/mL, 4%VSS, 50 ng
7 - TP001361_TD101916_c8_0-10percentVSS_met dev #35 [手動積分]
AMG 596, 0.001 mg/mL, 10%VSS, 50 ng
DAD_信號_A
mAU
min

【圖7】



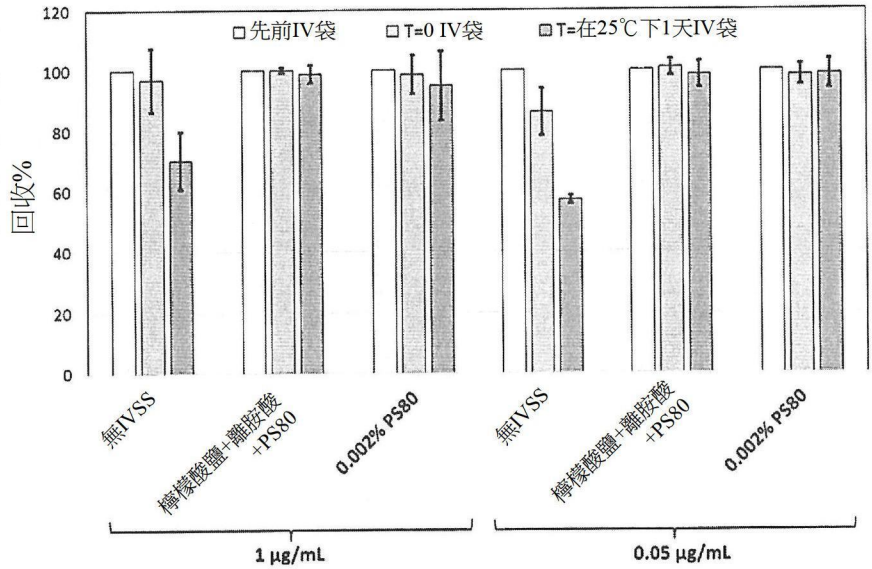
在無IVSS之IV袋中不同濃度之CD19×CD3

【圖8A】



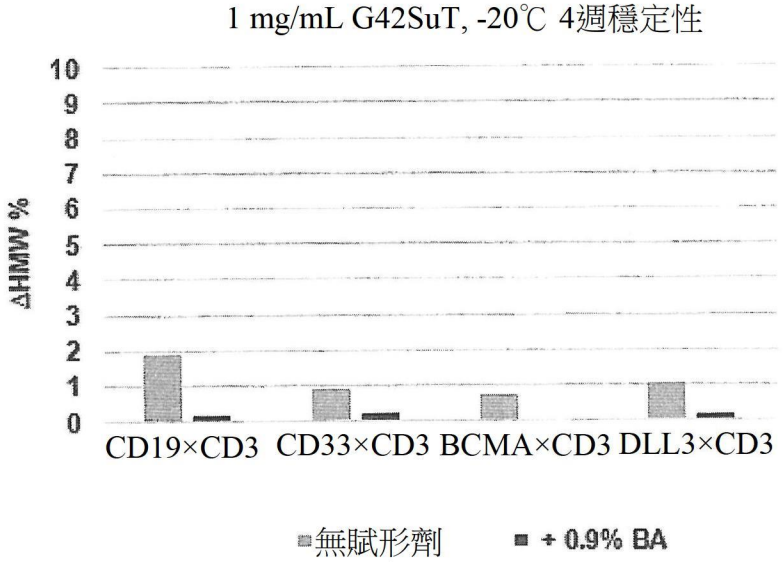
在個別或組合IVSS賦形劑下之1 μg/ml之CD19×CD3

【圖8B】

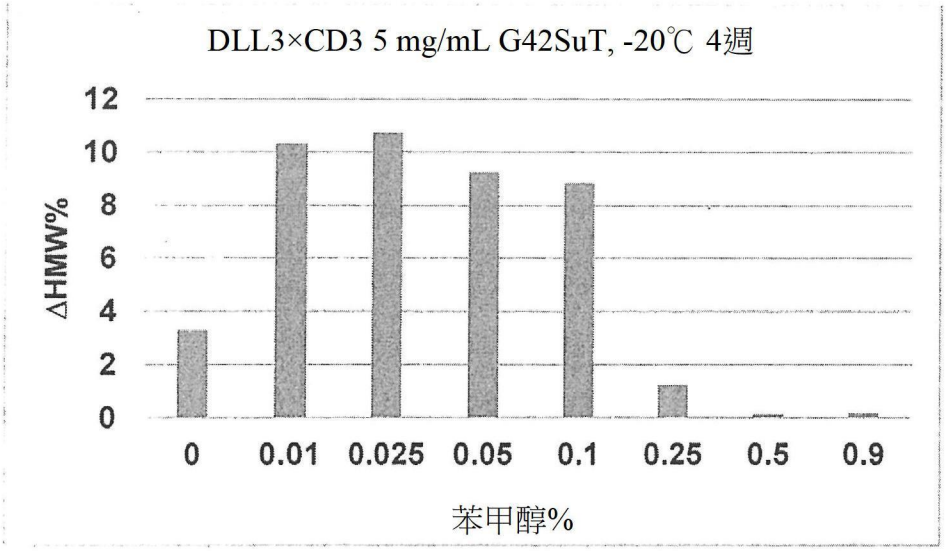


在有及無IVSS下之兩種不同濃度之CD19×CD3

【圖8C】



【圖9】


DLL3×CD3 5 mg/mL G42SuT, -20℃ 4週
ΔHMW%
12
10
8
6
4
2
0
0
0.01
0.025
0.05
0.1
0.25
0.5
0.9
苯甲醇%

【圖10】