



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202144432 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：110109033

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 12 日

(51)Int. Cl.：

*C07K16/30 (2006.01)**C07K14/725 (2006.01)**A61K39/00 (2006.01)**A61K35/17 (2015.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/03/12

世界智慧財產權組織

PCT/CN2020/078972

2021/02/09

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/076367

(71)申請人：大陸商南京傳奇生物科技有限公司 (中國大陸) NANJING LEGEND BIOTECH CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：張望 ZHANG, WANG (CN)；郭錦濤 GUO, JINTAO (CN)；湯逢源 TANG, FENGYUAN (CN)；楊帥 YANG, SHUAI (CN)；彭園園 PENG, YUANYUAN (CN)；唐安 TANG, AN (CN)；涂孝潔 TU, XIAOJIE (CN)；劉昀蕾 LIU, YUNLEI (CN)；武術 WU, SHU (CN)

(74)代理人：陳昭明；許文馨

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：21 共 450 頁

(54)名稱

磷脂醯肌醇蛋白聚糖-2 結合部分、嵌合抗原受體及其用途

(57)摘要

本申請提供了 GPC2 特異性抗體及其抗原結合片段。提供了一種特異性結合磷脂醯肌醇蛋白聚糖-2 (GPC2) 的嵌合抗原受體 (CAR)，該嵌合抗原受體包含 GPC2 特異性抗體、跨膜域和胞內信號傳導域。包含揭露的 CAR 構建體的 T 細胞可以用於癌症免疫療法。

The present application provides GPC2-specific antibodies and antigen binding fragments thereof. A chimeric antigen receptor (CAR) that specifically binds glypican-2 (GPC2) comprising a GPC2-specific antibody, a transmembrane domain, and an intracellular signaling domain. T cells comprising the disclosed CAR constructs can be used for cancer immunotherapy.



202144432

【發明摘要】

【中文發明名稱】 磷脂醯肌醇蛋白聚糖-2結合部分、嵌合抗原受體及其用途

【英文發明名稱】 GLYPICAN-2-BINDING MOIETIES, CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS AND USES THEREOF

【中文】

本申請提供了GPC2特異性抗體及其抗原結合片段。提供了一種特異性結合磷脂醯肌醇蛋白聚糖-2 (GPC2) 的嵌合抗原受體 (CAR)，該嵌合抗原受體包含GPC2特異性抗體、跨膜域和胞內信號傳導域。包含揭露的CAR構建體的T細胞可以用於癌症免疫療法。

【英文】

The present application provides GPC2-specific antibodies and antigen binding fragments thereof. A chimeric antigen receptor (CAR) that specifically binds glypican-2 (GPC2) comprising a GPC2-specific antibody, a transmembrane domain, and an intracellular signaling domain. T cells comprising the disclosed CAR constructs can be used for cancer immunotherapy.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 磷脂醯肌醇蛋白聚糖-2結合部分、嵌合抗原受體及其用途

【英文發明名稱】 GLYPICAN-2-BINDING MOIETIES, CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS AND USES THEREOF

背景

【0001】 1. 【技術領域】

【0002】 本揭露關於對腫瘤抗原具有特異性的抗體和嵌合抗原受體，及其用於癌症免疫療法之用途。特別地，本揭露關於對磷脂醯肌醇蛋白聚糖-2(GPC2)具有特異性的抗體和嵌合抗原受體(CAR)及其用途。

【0003】 2. 【先前技術】

【0004】 神經母細胞瘤(NBL)係由神經脊細胞引起之顱外癌，係繼白血病和腦瘤之後第三大最常見兒童癌症[1，2]。NBL占兒科癌症之8%-10%，並且90%的NBL患者確診年齡在五歲以下。每年在北美報導大約700例NBL，在歐洲報導1500例。亞太地區每百萬人口中大約有8-12個NBL發病[3]。由於快速侵襲和轉移，在目前治療方案下，具有高風險NBL的NBL患者之預後較差。相比I-II期患者之存活率90%，IV期患者之5年存活率係40%。從首次診斷開始，接受標準療法之患者中約有45%在14個月內復發，並且死亡率超過80% [1，2]。因此，對於安全且有效地治療神經母細胞瘤存在未滿足且迫切之需求。

【0005】 已經表明，磷脂醯肌醇蛋白聚糖-2（GPC2）mRNA和蛋白在神經母細胞瘤中高度表現[4，5]。在小細胞肺癌、尤文氏肉瘤（Ewing sarcoma）、橫紋肌肉瘤、睪丸生殖細胞瘤和急性淋巴母細胞性白血病中也觀察到高水平GPC2表現（圖1）。GPC2係胞外糖基磷脂醯肌醇（GPI）錨定的蛋白聚糖信號傳導共受體。它屬於六員人磷脂醯肌醇蛋白聚糖蛋白家族（該等蛋白在生長因子信號傳導和癌細胞生長中起著不同的作用），並且是神經母細胞瘤細胞增殖所必需的[5]。GPC2的膜表現在小兒皮膚和食道中受限，而發現在成年睪丸和發育中的胎兒腦中具有低表現水平[5，6]。最近的數據表明，GPC2還可以藉由抑制成纖維細胞生長因子2誘導的祖細胞增殖來調節神經元祖細胞之增殖[7]。GPC2蛋白的消耗消除了NBL腫瘤細胞生長[4，5]，這表明它對NBL腫瘤細胞之生存必不可少。

【0006】 嵌合抗原受體（CAR）由對抗原（例如腫瘤抗原）具有特異性的胞外結合域，與跨膜域和T細胞信號傳導部分融合組成。該等受體在T細胞表面表現時介導靶標結合並激活T細胞，最終誘導靶細胞裂解。CAR T細胞係經過基因工程化以產生人工T細胞受體（例如CAR）之T細胞，用於免疫療法。CAR T細胞正在成為治療多發性白血病的有前途之方法，但尚未充分探索其在治療實性瘤中之潛力。

【發明內容】

【0007】 本申請提供了特異性結合GPC2的抗體或抗原結合片段（例如抗GPC2單域抗體（sdAb）或其抗原結合片段）、包括一個或多個抗GPC2 sdAb或其抗原結合片段（例如V_HH片段）的嵌合抗原受體（CAR）、工程化免疫效應細胞、以及其在癌症免疫療法中之使用方法。

【0008】 本揭露提供了結合磷脂醯肌醇蛋白聚糖-2(GPC2)的結合部分(例如，抗體或其抗原結合片段)，該結合部分包含第一可變域，該第一可變域包含具有選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的胺基酸序列的互補決定區(CDR) 1區、具有選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的胺基酸序列的CDR2區、和具有選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的胺基酸序列的CDR3區，或在CDR1、CDR2和CDR3中的每一個中包含獨立地多達三個胺基酸取代(例如，一個、兩個或三個胺基酸取代)的所述SEQ ID NO的一個或多個變體。

【0009】 在一個方面，本揭露之抗體或其抗原結合片段可以包括選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的CDR1、選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的CDR2、和選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的CDR3。

【0010】 在一些實施方式中，本揭露之抗體或其抗原結合片段可以包括包含SEQ ID NO: 1的CDR1、包含SEQ ID NO: 31的CDR2、和包含SEQ ID NO: 62的CDR3，或包含SEQ ID NO: 2的CDR1、包含SEQ ID NO: 32的CDR2、和包含SEQ ID NO: 63的CDR3，或包含SEQ ID NO: 3的CDR1、包含SEQ ID NO: 33的CDR2、和包含SEQ ID NO: 64的CDR3，或包含SEQ ID NO: 4的CDR1、包含SEQ ID NO: 34的CDR2、和包含SEQ ID NO: 65的CDR3，或包含SEQ ID NO: 5的CDR1、包含SEQ ID NO: 35的CDR2、和包含SEQ ID NO: 66的CDR3，或包含SEQ ID NO: 6的CDR1、包含SEQ ID NO: 36的CDR2、和包含SEQ ID NO: 67的CDR3，或包含SEQ ID NO: 7的CDR1、包含SEQ ID NO: 37的CDR2、和包含SEQ ID NO: 68的CDR3，或包含SEQ ID NO: 8的CDR1、包含SEQ ID NO: 38的CDR2、和包含SEQ ID NO: 69的CDR3，或包含SEQ ID NO: 9的CDR1、包含SEQ ID NO: 39的CDR2、和包含SEQ ID NO: 70的CDR3，或包含SEQ ID NO: 10的CDR1、包含SEQ ID NO: 40的CDR2、和包含SEQ ID NO: 71的CDR3，或包含SEQ ID NO: 11的CDR1、包含SEQ ID NO: 41的CDR2、和包含SEQ ID NO: 72的CDR3，或包含SEQ ID NO: 12的

CDR1、包含SEQ ID NO: 42的CDR2、和包含SEQ ID NO: 73的CDR3，或包含SEQ ID NO: 11的CDR1、包含SEQ ID NO: 43的CDR2、和包含SEQ ID NO: 74的CDR3，或包含SEQ ID NO: 13的CDR1、包含SEQ ID NO: 44的CDR2、和包含SEQ ID NO: 75的CDR3，或包含SEQ ID NO: 14的CDR1、包含SEQ ID NO: 45的CDR2、和包含SEQ ID NO: 76的CDR3，或包含SEQ ID NO: 15的CDR1、包含SEQ ID NO: 46的CDR2、和包含SEQ ID NO: 77的CDR3，或包含SEQ ID NO: 16的CDR1、包含SEQ ID NO: 47的CDR2、和包含SEQ ID NO: 78的CDR3，或包含SEQ ID NO: 17的CDR1、包含SEQ ID NO: 48的CDR2、和包含SEQ ID NO: 79的CDR3，或包含SEQ ID NO: 18的CDR1、包含SEQ ID NO: 49的CDR2、和包含SEQ ID NO: 80的CDR3，或包含SEQ ID NO: 19的CDR1、包含SEQ ID NO: 50的CDR2、和包含SEQ ID NO: 81的CDR3，或包含SEQ ID NO: 20的CDR1、包含SEQ ID NO: 51的CDR2、和包含SEQ ID NO: 82的CDR3，或包含SEQ ID NO: 21的CDR1、包含SEQ ID NO: 52的CDR2、和包含SEQ ID NO: 83的CDR3，或包含SEQ ID NO: 22的CDR1、包含SEQ ID NO: 53的CDR2、和包含SEQ ID NO: 84的CDR3，或包含SEQ ID NO: 23的CDR1、包含SEQ ID NO: 54的CDR2、和包含SEQ ID NO: 85的CDR3，或包含SEQ ID NO: 24的CDR1、包含SEQ ID NO: 55的CDR2、和包含SEQ ID NO: 86的CDR3，或包含SEQ ID NO: 25的CDR1、包含SEQ ID NO: 56的CDR2、和包含SEQ ID NO: 87的CDR3，或包含SEQ ID NO: 26的CDR1、包含SEQ ID NO: 57的CDR2、和包含SEQ ID NO: 88的CDR3，或包含SEQ ID NO: 27的CDR1、包含SEQ ID NO: 58的CDR2、和包含SEQ ID NO: 89的CDR3，或包含SEQ ID NO: 28的CDR1、包含SEQ ID NO: 59的CDR2、和包含SEQ ID NO: 90的CDR3，或包含SEQ ID NO: 29的CDR1、包含SEQ ID NO: 60的CDR2、和包含SEQ ID NO: 91的CDR3，或包含SEQ ID NO: 30的CDR1、包含SEQ ID NO: 61的CDR2、和包含SEQ ID NO:

92的CDR3，或其在CDR1、CDR2、和/或CDR3中獨立地包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體。

【0011】 在一些實施方式中，本揭露之抗體或其抗原結合片段可以包括包含SEQ ID NO: 1的CDR1、包含SEQ ID NO: 31的CDR2、和包含SEQ ID NO: 62的CDR3，或包含SEQ ID NO: 2的CDR1、包含SEQ ID NO: 32的CDR2、和包含SEQ ID NO: 63的CDR3，或包含SEQ ID NO: 3的CDR1、包含SEQ ID NO: 33的CDR2、和包含SEQ ID NO: 64的CDR3，或包含SEQ ID NO: 4的CDR1、包含SEQ ID NO: 34的CDR2、和包含SEQ ID NO: 65的CDR3，或包含SEQ ID NO: 5的CDR1、包含SEQ ID NO: 35的CDR2、和包含SEQ ID NO: 66的CDR3，或包含SEQ ID NO: 6的CDR1、包含SEQ ID NO: 36的CDR2、和包含SEQ ID NO: 67的CDR3，或包含SEQ ID NO: 7的CDR1、包含SEQ ID NO: 37的CDR2、和包含SEQ ID NO: 68的CDR3，或包含SEQ ID NO: 8的CDR1、包含SEQ ID NO: 38的CDR2、和包含SEQ ID NO: 69的CDR3，或包含SEQ ID NO: 9的CDR1、包含SEQ ID NO: 39的CDR2、和包含SEQ ID NO: 70的CDR3，或包含SEQ ID NO: 10的CDR1、包含SEQ ID NO: 40的CDR2、和包含SEQ ID NO: 71的CDR3，或包含SEQ ID NO: 11的CDR1、包含SEQ ID NO: 41的CDR2、和包含SEQ ID NO: 72的CDR3，或包含SEQ ID NO: 12的CDR1、包含SEQ ID NO: 42的CDR2、和包含SEQ ID NO: 73的CDR3，或包含SEQ ID NO: 13的CDR1、包含SEQ ID NO: 43的CDR2、和包含SEQ ID NO: 74的CDR3，或包含SEQ ID NO: 14的CDR1、包含SEQ ID NO: 44的CDR2、和包含SEQ ID NO: 75的CDR3，或包含SEQ ID NO: 15的CDR1、包含SEQ ID NO: 45的CDR2、和包含SEQ ID NO: 76的CDR3，或包含SEQ ID NO: 16的CDR1、包含SEQ ID NO: 46的CDR2、和包含SEQ ID NO: 77的CDR3，或包含SEQ ID NO: 17的CDR1、包含SEQ ID NO: 47的CDR2、和包含SEQ ID NO: 78的CDR3，或包含SEQ ID NO: 18的CDR1、包含SEQ ID NO: 48的CDR2、和包含SEQ ID NO: 79的CDR3，或包含

SEQ ID NO: 18的CDR1、包含SEQ ID NO: 49的CDR2、和包含SEQ ID NO: 80的CDR3，或包含SEQ ID NO: 19的CDR1、包含SEQ ID NO: 50的CDR2、和包含SEQ ID NO: 81的CDR3，或包含SEQ ID NO: 20的CDR1、包含SEQ ID NO: 51的CDR2、和包含SEQ ID NO: 82的CDR3，或包含SEQ ID NO: 21的CDR1、包含SEQ ID NO: 52的CDR2、和包含SEQ ID NO: 83的CDR3，或包含SEQ ID NO: 22的CDR1、包含SEQ ID NO: 53的CDR2、和包含SEQ ID NO: 84的CDR3，或包含SEQ ID NO: 23的CDR1、包含SEQ ID NO: 54的CDR2、和包含SEQ ID NO: 85的CDR3，或包含SEQ ID NO: 24的CDR1、包含SEQ ID NO: 55的CDR2、和包含SEQ ID NO: 86的CDR3，或包含SEQ ID NO: 25的CDR1、包含SEQ ID NO: 56的CDR2、和包含SEQ ID NO: 87的CDR3，或包含SEQ ID NO: 26的CDR1、包含SEQ ID NO: 57的CDR2、和包含SEQ ID NO: 88的CDR3，或包含SEQ ID NO: 27的CDR1、包含SEQ ID NO: 58的CDR2、和包含SEQ ID NO: 89的CDR3，或包含SEQ ID NO: 28的CDR1、包含SEQ ID NO: 59的CDR2、和包含SEQ ID NO: 90的CDR3，或包含SEQ ID NO: 29的CDR1、包含SEQ ID NO: 60的CDR2、和包含SEQ ID NO: 91的CDR3，或包含SEQ ID NO: 30的CDR1、包含SEQ ID NO: 61的CDR2、和包含SEQ ID NO: 92的CDR3。

【0012】 在一些實施方式中，本揭露之抗體或其抗原結合片段可以包括第一可變域，該第一可變域與選自由SEQ ID NO: 93-142組成之群組的胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性。

【0013】 在一些實施方式中，本揭露之抗體或其抗原結合片段可以包括第一可變域，該第一可變域具有選自由SEQ ID NO: 93-142組成之群組的胺基酸序列。

【0014】 在另一個方面，以上所述之抗體或其抗原結合片段進一步包含第二可變域，該第二可變域包含選自由SEQ ID NO: 93-142組成之群組的胺基酸序列。

【0015】 在一些實施方式中，本揭露之抗體或其抗原結合片段可以包括串聯抗體，該串聯抗體包含含有選自由SEQ ID NO: 93-142組成之群組的胺基酸序列的第一可變域和含有選自由SEQ ID NO: 93-142組成之群組的胺基酸序列的第二可變域。

【0016】 在一些實施方式中，本揭露之串聯抗體可以具有與第二可變域相同的第一可變域，使得它們與相同的抗原結合，例如單價串聯抗體。

【0017】 在一些實施方式中，本揭露之串聯抗體可以具有與第二可變域不同的第一可變域，使得它們與不同的抗原結合，例如多價串聯抗體。

【0018】 在一些實施方式中，本揭露之串聯抗體可以包括（從N-末端至C-末端）包含SEQ ID NO: 126的第一可變域和包含SEQ ID NO: 128的第二可變域，或包含SEQ ID NO: 128的第一可變域和包含SEQ ID NO: 126的第二可變域，或包含SEQ ID NO: 124的第一可變域和包含SEQ ID NO: 127的第二可變域，或包含SEQ ID NO: 127的第一可變域和包含SEQ ID NO: 124的第二可變域，或包含SEQ ID NO: 124的第一可變域和包含SEQ ID NO: 124的第二可變域。

【0019】 在一些實施方式中，本揭露之串聯抗體可以具有視需要經由連接子（linker）與第二可變域連接的第一可變域。在一些實施方式中，該連接子包含肽連接子，並且視需要該肽連接子係GS連接子。

【0020】 在一些實施方式中，本揭露之串聯抗體可以與選自由SEQ ID NO: 143-147和244-245組成之群組的胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性。

【0021】 在一些實施方式中，本揭露之串聯抗體可以具有選自由SEQ ID NO: 143-147和244-245組成之群組的胺基酸序列。

【0022】 在一些實施方式中，本揭露之抗體或其抗原結合片段可以具有第一可變域或第二可變域，該可變域選自由以下組成之群組：單域抗體（sdAb）、僅重鏈抗體（HCAb）、抗原-結合片段（Fab）、Fab'、F(ab')₂、抗原結合可變區片段（Fv）、單鏈Fv（scFv）、(scFv)₂、免疫球蛋白（Ig）G1抗體、IgG2抗體、IgG3抗體和IgG4抗體。

【0023】 在一些實施方式中，本揭露之抗體或其抗原結合片段可以具有包含V_HH域的單域抗體（sdAb）。

【0024】 在一些實施方式中，本揭露之抗體或其抗原結合片段可以具有駱駝科、嵌合、人源化或人可變域的第一可變域和/或第二可變域。

【0025】 在另一個方面，本揭露之實施方式可以包括特異性結合GPC2的嵌合抗原受體（CAR），該嵌合抗原受體包含：(a) 包含第一結合域的胞外抗原結合域，該第一結合域包含以上所述之抗體或其抗原結合片段；b) 跨膜域；和(c) 胞內信號傳導域。

【0026】 在另一個方面，本揭露之實施方式可以包括特異性結合GPC2的嵌合抗原受體（CAR），該嵌合抗原受體包含（從N-末端至C-末端）：(a) 包含第一結合域的胞外抗原結合域，該第一結合域包含選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的CDR1、選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的CDR2、和選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的CDR3，或其在CDR1、CDR2、和/或CDR3中獨立地包含一個、兩個或三個胺基酸取代的變體，(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域。

【0027】 在一些實施方式中，本揭露之CAR包含（從N-末端至C-末端）：(a) 包含第一結合域的胞外抗原結合域，該第一結合域包含選自由SEQ ID NO: 1-

30組成之群組的CDR1、選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的CDR2、和選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的CDR3，(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域。

【0028】 在一些實施方式中，本揭露之CAR可以與選自由SEQ ID NO: 189-238和248-252組成之群組的胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性。

【0029】 在一些實施方式中，本揭露之CAR可以具有選自由SEQ ID NO: 189-238和248-252組成之群組的胺基酸序列。

【0030】 在另一個方面，本揭露之CAR可以包括串聯CAR，該串聯CAR具有胞外抗原結合域，該胞外抗原結合域包括本揭露之CAR的第一結合域和如下第二結合域，該第二結合域包含選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的CDR1、選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的CDR2和選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的CDR3，或其在CDR1、CDR2、和/或CDR3中獨立地包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體，其中該第一結合域視需要經由連接子與第二結合域融合。

【0031】 在一些實施方式中，本揭露之CAR進一步包含第二結合域，該第二結合域包含選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的CDR1、選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的CDR2、和選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的CDR3。在一些實施方式中，該第一結合域視需要經由連接子與第二結合域融合。在一些實施方式中，該連接子包含肽連接子，並且視需要該連接子係GS連接子。

【0032】 在一些實施方式中，本揭露之串聯CAR可以與選自由SEQ ID NO: 239-243和246-247組成之群組的胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性。

【0033】 在一些實施方式中，本揭露之串聯CAR可以具有選自由SEQ ID NO: 239-243和246-247組成之群組的胺基酸序列。

【0034】 在一些實施方式中，本揭露之串聯CAR可以包括胞外抗原結合域，該胞外抗原結合域進一步包含與第二抗原結合的第二結合域，並且該第二抗原與GPC2不同。換句話說，條件係第一結合域不與第二抗原結合。

【0035】 在一些實施方式中，本揭露之串聯CAR可以包括雙唾液酸神經節苷脂（GD2）或δ樣蛋白3（DLL3）的第二抗原。

【0036】 在一些實施方式中，本揭露之CAR和串聯CAR可以進一步包括位於多肽的N-末端的訊息肽。

【0037】 在一些實施方式中，本揭露之CAR和串聯CAR可以包括訊息肽，該訊息肽衍生自選自由以下組成之群組的分子：分化簇（CD）8 α 鏈（CD8 α ）、粒細胞巨噬細胞群落刺激因子（GM-CSF）受體 α 和IgG1重鏈。

【0038】 在一些實施方式中，本揭露之CAR和串聯CAR可以進一步包括位於胞外抗原結合域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域。

【0039】 在一些實施方式中，本揭露之CAR和串聯CAR可以包括衍生自CD8 α 、CD28或IgG4片段可結晶區（Fc）的鉸鏈域。

【0040】 在一些實施方式中，本揭露之CAR和串聯CAR可以包括跨膜域，該跨膜域衍生自選自由以下組成之群組的分子：CD8 α 、CD4、CD2、CD27、CD28、CD137、CD80、CD86、CTLA-4（CD152）、ICOS、OX40和計劃性細胞死亡蛋白1（PD-1）。

【0041】 在一些實施方式中，本揭露之CAR和串聯CAR可以包括包含共刺激信號傳導域的胞內信號傳導域。

【0042】 在一些實施方式中，本揭露之CAR和串聯CAR可以包括包含免疫效應細胞的初級胞內信號傳導域的胞內信號傳導域。

【0043】 在一些實施方式中，本揭露之CAR和串聯CAR可以包括衍生自CD3 ζ 的初級胞內信號傳導域。

【0044】 在一些實施方式中，本揭露之CAR和串聯CAR可以包括共刺激信號傳導域，該共刺激信號傳導域衍生自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、4-1BB (CD137)、TNF受體超家族成員4 (OX40)、CD30、CD40、CD3、TNF受體超家族成員14 (HVEM)、可誘導的T細胞共刺激因子 (ICOS)、MYD88先天性免疫訊息傳遞銜接子 (Myd88)、整合蛋白亞基 α L (LFA-1)、CD2、CD7、TNF超家族成員14 (LIGHT)、NKG2-C II型整合膜蛋白 (NKG2C)、CD276分子 (B7-H3)、CD83的配位基、及其組合。

【0045】 在另一個方面，本揭露之實施方式可以包括雙CAR系統，其包含如上所述之第一CAR和如上所述之第二CAR。

【0046】 在另一個方面，本揭露之實施方式可以包括雙CAR系統，其包括特異性結合GPC2的第一CAR和特異性結合GPC2的第二CAR或結合第二抗原的第二CAR，該第一CAR包含（從N-末端至C-末端）：(a) 包含第一結合域的第一胞外抗原結合域，該第一結合域包含選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的CDR1、選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的CDR2、和選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的CDR3，或其在CDR1、CDR2、和/或CDR3中獨立地包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體，(b) 第一跨膜域；和 (c) 第一胞內信號傳導域，該特異性結合GPC2的第二CAR包含（從N-末端至C-末端）：(a) 包含第二結合域的第二胞外抗原結合域，該第二結合域包含選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的CDR1、選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的CDR2、和選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的CDR3，或其在CDR1、CDR2、和/或CDR3中獨立地包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體，(b) 第二跨膜域；和 (c) 第二胞內信號傳導域，該與第二抗原結合的第二CAR包含（從N-末端至C-末端）：(a) 包含與

第二抗原結合的第二結合域的第二胞外抗原結合域，條件係第一結合域不與第二抗原結合，(b) 第二跨膜域；和 (c) 第二胞內信號傳導域。

【0047】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括第一CAR和/或第二CAR，該第一CAR和/或第二CAR與選自由SEQ ID NO: 189-238和248-252組成之群組的胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性。

【0048】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括第一CAR和/或第二CAR，該第一CAR和/或第二CAR具有選自由SEQ ID NO: 189-238和248-252組成之群組的胺基酸序列。

【0049】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括第一CAR和/或第二CAR，該第一CAR和/或第二CAR進一步包含位於多肽的N-末端的訊息肽。

【0050】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括訊息肽，該訊息肽衍生自選自由以下組成之群組的分子：CD8 α 、GM-CSF受體 α 和IgG1重鏈。

【0051】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括第一CAR和/或第二CAR，該第一CAR和/或第二CAR進一步包含位於胞外抗原結合域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域。

【0052】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括衍生自CD8 α 、CD28或IgG4 Fc的鉸鏈域。

【0053】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括第一和第二跨膜域，其獨立地衍生自選自由以下組成之群組的分子：CD8 α 、CD4、CD2、CD27、CD28、CD137、CD80、CD86、CTLA-4 (CD152)、ICOS、OX40和計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-1)。

【0054】 在另一個方面，本發明之雙CAR系統可以包括第一和/或第二胞內信號傳導域，其各自獨立地包含共刺激信號傳導域。

【0055】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括共刺激信號傳導域，該共刺激信號傳導域衍生自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、HVEM、ICOS、Myd88、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83的配位基、及其組合。

【0056】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括第一和/或第二胞內信號傳導域，其各自獨立地進一步包含免疫效應細胞的初級胞內信號傳導域。

【0057】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括衍生自CD3 ζ 的初級胞內信號傳導域。

【0058】 在一些實施方式中，本發明之雙CAR系統可以包括包含共刺激信號傳導域的第二CAR的胞內信號傳導域。在一些實施方式中，該共刺激信號傳導域衍生自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、HVEM、ICOS、Myd88、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83的配位基、及其組合。

【0059】 在另一個方面，本揭露之實施方式可以包括分離的CAR系統（包括本揭露之雙CAR系統），其中第一胞內信號傳導域可以在結構上不同於第二胞內信號傳導域。

【0060】 在一些實施方式中，本發明之分離的CAR系統可以包括包含免疫效應細胞的初級胞內信號傳導域的第一胞內信號傳導域和包含共刺激信號傳導域的第二胞內信號傳導域。

【0061】 在一些實施方式中，本發明之分離的CAR系統可以包括由免疫效應細胞的初級胞內信號傳導域組成的第一胞內信號傳導域和由共刺激信號傳導域組成的第二胞內信號傳導域。

【0062】 在一些實施方式中，本發明之分離的CAR系統可以包括衍生自CD3 ζ 的初級胞內信號傳導域。

【0063】 在一些實施方式中，本發明之分離的CAR系統可以包括共刺激信號傳導域，該共刺激信號傳導域衍生自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、HVEM、ICOS、Myd88、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83的配位基、及其組合。

【0064】 在另一個方面，本揭露之實施方式可以包括核酸分子，該等核酸分子編碼本揭露之抗體(包括單價抗體和串聯抗體)及其抗原結合片段、單CAR、串聯CAR、雙CAR系統和分離的CAR系統。

【0065】 在一些實施方式中，該核酸分子可以選自由SEQ ID NO: 148-178組成之群組。

【0066】 在一方面，本揭露之實施方式可以包括表現載體，該表現載體包含本揭露之核酸分子。

【0067】 在另一個方面，該載體可以是病毒載體或非病毒載體。在一些實施方式中，病毒載體係慢病毒載體。

【0068】 在一方面，本揭露之實施方式可以包括工程化免疫效應細胞，該工程化免疫效應細胞包含本揭露之載體，或包含本揭露之核酸。

【0069】 在一些實施方式中，該工程化免疫效應細胞可以包括選自由以下組成之群組的免疫效應細胞：T細胞、NK細胞、外周血單核細胞(PBMC)、造血幹細胞、多能幹細胞、胚胎幹細胞、及其組合。

【0070】 在一些實施方式中，該工程化免疫效應細胞可以包括選自由以下組成之群組的T細胞：細胞毒性T細胞、輔助T細胞、自然殺傷T細胞和 $\gamma\delta$ T細胞。

【0071】 在另一個方面，該工程化免疫效應細胞可以進一步包含膜結合的介白素（IL）-15或膜結合的IL-7。

【0072】 在一方面，本揭露之實施方式可以包括組成物，該組成物包含治療有效量的本揭露之工程化免疫效應細胞和藥學上可接受的載體。

【0073】 在另一個方面，本揭露之組成物可以進一步包括免疫調節劑。

【0074】 在另一個方面，該免疫調節劑可以選自由以下組成之群組：3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮、泊馬度胺（pomalidomide）、阿伐度胺（avadomide）、及其組合。

【0075】 在一些實施方式中，該免疫調節劑可以包括3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮。

【0076】 在一方面，本揭露之實施方式可以包括治療患有表現GPC2的癌症的患者之方法，該方法包括向患者施用本揭露之組成物。

【0077】 在一些實施方式中，該工程化免疫效應細胞可以從患者獲得。

【0078】 在一些實施方式中，該工程化免疫效應細胞可以從健康供體獲得。

【0079】 在另一個方面，該癌症可以選自由以下組成之群組：急性淋巴母細胞性白血病細胞、尤文氏肉瘤細胞、神經母細胞瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、肺癌、腦癌、子宮癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、胃癌、頭頸癌、乳癌、胰臟癌、卵巢癌、腎癌、食道癌、睪丸癌和皮膚癌。

【0080】 另一個實施方式包括嵌合抗原受體（CAR），該嵌合抗原受體包含 (i) 包含至少一個與GPC2選擇性結合的單域抗體的外域（ectodomain）；(ii) 跨膜域；和 (iii) 包含一個或多個基於免疫受體酪氨酸的激活模體（ITAM）域的内域（endodomain）。在一些實施方式中，該外域可以是多聚體。多聚體可以藉由使用甘胺酸-絲胺酸連接子將兩個單域抗體配對成可稱為多價抗體的物質之方式

來形成。在本揭露之一些實施方式中，甘胺酸-絲胺酸連接子係例如(GGGGS)_n，其中n係0至8的整數。在一些實施方式中，n係3，即GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 181)。雙特異性抗體也可以藉由使用甘胺酸-絲胺酸連接子將一個單域抗體（例如V_HH）與另一個單域抗體（例如V_HH）或對不同抗原具有特異性的單鏈抗體（scFv）配對來形成。在一些實施方式中，CAR的鉸鏈部分包含一部分CD8α、一部分CD28或一部分IgG4 Fc，或由其組成。CAR的跨膜部分可以衍生自與柔性鉸鏈相同的分子。內域可以包含T-細胞受體的ζ鏈或其同源物中的任一個（例如η鏈、δ鏈、γ鏈或ε鏈），MB1 鏈，B29，常見FcR γ (FCER1G)，Fc γ RIIa，FcR β (Fc ε R1b)，以及一個、兩個或更多個胞內信號傳導域（例如CD27、CD28、CD137 (4-1BB或TNF受體超家族成員9)、CD40、DAP-10、DAP-12、CD2、ICOS、OX40/CD134、FcεRIγ、IL-2Rβ/CD122、IL 2Rα/CD132、和CD40）的組合，以增強CAR T細胞持久性和治療功效。

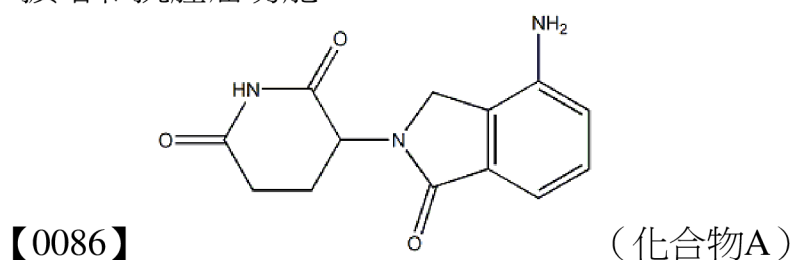
【0081】 可以用本文所述之CAR靶向的腫瘤相關抗原的實例除了GPC2外還包括，例如雙唾液酸神經節苷脂（GD2）、癌抗原125（CA-125）、黏蛋白1（MUC-1）、δ樣3（DLL3）、癌胚抗原、甲胎蛋白、表皮生長因子受體（EGFR）、EGFR VIII、erb-b2受體酪胺酸激酶(Her)2、Her3、上皮腫瘤抗原、包含7A的C型凝集素域（Dectin-1）等。

【0082】 在一些實施方式中，可以將CAR與膜結合的細胞介素共表現，例如以在當存在少量腫瘤相關抗原時改善持久性。例如，可以將CAR與膜結合的IL-15或膜結合的IL-7共表現。

【0083】 在一些實施方式中，可以將CAR與趨化因子受體共表現，例如以改善T細胞運輸和腫瘤浸潤。例如，可以將CAR與C-X-C模體趨化因子受體（CXCR）1/2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、C-C模體趨化因子受體（CCR）2或CCR7共表現。

【0084】 在一些實施方式中，可以將CAR與顯性負性PD-1受體或顯性負性轉化生長因子（TGF） β 受體（其包含完整的外域但缺乏胞內信號傳導域）共表現，以改善T細胞持久性和抗腫瘤功效。

【0085】 在一些實施方式中，GPC2 CAR T細胞可以與3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮（示出為化合物A）組合使用，以改善CAR T擴增和抗腫瘤功能。



【圖式簡單說明】

【0087】 [圖1]示出了跨不同腫瘤數據庫之GPC2 mRNA表現水平。

【0088】 [圖2A-2D]示出了經免疫的駱駝針對重組人GPC2蛋白之體液免疫反應。

【0089】 [圖3A-3G]示出了人源化抗人GPC2單株V_HH結合物與人GPC1、GPC2、GPC3、GPC4、GPC5、GPC6和小鼠GPC2之交叉反應性。

【0090】 [圖4A-4C]示出了四種抗GPC2 V_HH抗體對表現GPC2的細胞系的結合親和力。

【0091】 [圖5]示出了示例性的基於V_HH的具有一個或兩個V_HH域的CAR之示意性結構。

【0092】 [圖6A-6D]示出了單價抗GPC2 CAR T細胞在SH-SY5Y神經母細胞瘤細胞中之細胞毒性活性。

【0093】 [圖7A-7J]示出了人源化單價抗GPC2 CAR T細胞在SH-SY5Y和IMR-32神經母細胞瘤細胞以及A-431表皮樣癌細胞中之細胞毒性活性。

【0094】 [圖8A-8F]示出了人源化單價和多價抗GPC2 CAR T細胞在SH-SY5Y和IMR-32神經母細胞瘤細胞以及A-431表皮樣癌細胞中之細胞毒性活性。

【0095】 [圖9A-9C]示出了藉由抗GPC2 CAR T細胞對神經母細胞瘤異種移植腫瘤生長之抑制。

【0096】 [圖10]示出了化合物A對人源化CAS70950VH6-BBz CAR T細胞在SH-SY5Y神經母細胞瘤細胞中的細胞毒性活性之影響。

【0097】 [圖11A-11C]示出了在化合物A存在下人源化CAS70950VH6-BBz CAR T細胞之體外重複激發測定。

【0098】 [圖12A-12C]示出了藉由人源化CAS70950VH6-BBz CAR T細胞和化合物A的組合對神經母細胞瘤異種移植腫瘤生長之抑制。

【0099】 [圖13A-13B]示出了具有4-1BB、CD28、CD27、CD2、ICOS或OX40共刺激域的GPC2 CAR T針對SH-SY5Y均可以發揮有效的細胞毒性並產生IFN γ 。

【0100】 [圖14A-14C]示出了具有4-1BB、CD28、CD27、CD2、ICOS或OX40共刺激域的GPC2 CAR T當受到SH-SY5Y連續激發時的長期持久性和CAR T細胞擴增倍數。

【0101】 [圖15]示出了GPC2在人神經母細胞瘤、小細胞肺癌、成神經管細胞瘤和表皮樣癌腫瘤細胞系中之表現。

【0102】 [圖16]示出了GPC2 CAR T針對神經母細胞瘤細胞系SH-SY5Y之體外細胞毒性。

【0103】 [圖17]示出了GPC2 CAR T針對人表皮樣癌腫瘤細胞系A-431之體外細胞毒性。

【0104】 [圖18]示出了GPC2 CAR T針對人小細胞肺癌細胞系NCI-H526之體外細胞毒性。

【0105】 [圖19]示出了GPC2 CAR T針對人小細胞肺癌細胞系SHP-77之體外細胞毒性。

【0106】 [圖20]示出了示例性GPC2 CAR T針對人成神經管細胞瘤細胞系D341 Med之體外細胞毒性。

【0107】 [圖21]示出了示例性GPC2 CAR T針對人成神經管細胞瘤細胞系D283 Med之體外細胞毒性。

【實施方式】

【0108】 本文揭露了GPC2特異性駱駝科單域抗體，其特異性結合人細胞表面GPC2。本文揭露了呈單價或二價形式的人源化V_HH單域抗體，其結合人細胞表面GPC2。本文還揭露了構建體，其包含GPC2單域抗體（例如嵌合抗原受體（CAR）T細胞），該等單域抗體能夠抑制GPC2陽性腫瘤細胞生長並有效殺死GPC2陽性腫瘤細胞。本揭露描述了使用基於GPC2特異性單域抗體的嵌合抗原受體T細胞來治療GPC2陽性腫瘤之方法。

1. 定義

【0109】 除非本文另外定義，否則，本發明中使用的技術和科學術語具有熟悉該項技術者所通常理解之含義。

【0110】 「一個/種（a/an）」和「該」：如本文所用的冠詞係指一個或多於一個（即，至少一個）的該冠詞的語法賓語。藉由舉例，「抗體」意指一種抗體或多於一種的抗體。

【0111】 抗體：如本文所用，該術語係指藉由至少一個抗原識別位點識別並特異性地結合靶標如蛋白質、多肽、肽、碳水化合物、多核苷酸、脂質、或前

述中任何的組合的免疫球蛋白分子，其中抗原結合位點通常位於免疫球蛋白分子之可變區內。如本文所用，該術語涵蓋完整多特異性抗體、完整單株抗體、單域抗體（sdAb；例如，駱駝科抗體，羊駝抗體）、單鏈Fv（scFv）抗體、重鏈抗體（HCAb）、輕鏈抗體（LCAb）、多特異性抗體、雙特異性抗體、單特異性抗體、單價抗體、包含抗體的抗原結合位點的融合蛋白、以及包含抗原結合位點的任何其他經修飾的免疫球蛋白分子（例如，雙可變域免疫球蛋白分子）（只要抗體表現出需要的生物學活性）。抗體還包括但不限於小鼠抗體、駱駝抗體、嵌合抗體、人源化抗體和人抗體。抗體可以是免疫球蛋白的五種主要類別中的任何一種：IgA、IgD、IgE、IgG和IgM，或其亞類（同種型）（例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2），基於其重鏈恒定域的同源性分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。不同類別的免疫球蛋白具有不同並且熟知的亞基結構和三維構型。抗體可以是裸的或與其他分子（包括但不限於毒素和放射性同位素）軛合。術語「免疫球蛋白」（Ig）與術語「抗體」在本文中可互換地使用。除非另外明確指出，否則如本文所用的，術語「抗體」包括完整抗體的「抗原結合片段」。

【0112】 全長抗體：本文所用的該術語係指構成抗體的天然生物學形式的結構，包括可變區和恒定區。例如，在大多數哺乳動物（包括人和小鼠）中，IgG類的全長抗體係四聚體，並由相同的兩對（每對兩條）免疫球蛋白鏈組成，每對具有一條輕鏈和一條重鏈，每條輕鏈包含免疫球蛋白域VL和CL，並且每條重鏈包含免疫球蛋白域VH、CH1、CH2和CH3。在一些哺乳動物中，例如在駱駝和美洲駝中，IgG抗體僅由兩條重鏈組成（HCAb），每條重鏈均包含與Fc區附接的可變域（CH2和CH3域）。

【0113】 化合價：如本文所用，該術語表示抗體分子中存在指定數目的結合位點。如此，術語「單價」、「二價」、「四價」和「六價」分別表示在抗體分子中存在一個結合位點、兩個結合位點、四個結合位點和六個結合位點。本文揭露的雙特異性抗體係「二價」。然而，單特異性二價抗體在本揭露之範圍內，其中兩個抗原結合位點結合相同的抗原。單特異性二價抗體的抗原結合位點可以結合抗原上的不同表位。

【0114】 單特異性抗體：該術語係指抗體對抗原的特定表位的選擇性識別。例如，天然抗體係單特異性的。如本文所用，術語「單特異性」抗體表示具有一個或多個結合位點的抗體，每個結合位點結合相同抗原的相同表位。本揭露之對GPC2具有特異性的單特異性抗體可以是單價或多價的，*例如*二價、四價或六價。

【0115】 多特異性抗體 如本文所用，該術語可以包括多個免疫球蛋白可變域序列，其中該多個中的第一免疫球蛋白可變域序列對第一表位具有結合特異性並且該多個中的第二免疫球蛋白可變域序列對第二表位具有結合特異性。並且第一和第二表位在相同抗原（例如，多聚體蛋白的相同蛋白或亞單元）上或在不同抗原（例如，多聚體蛋白的不同蛋白或不同亞單元）上。多特異性抗體分子包含第三、第四或第五免疫球蛋白可變域。多特異性抗體分子係雙特異性抗體分子、三特異性抗體分子或四特異性抗體分子。

【0116】 雙特異性抗體：該術語可以包括對第一表位具有結合特異性的重鏈可變域序列和輕鏈可變域序列以及對第二表位具有結合特異性的重鏈可變域序列和輕鏈可變域序列。雙特異性抗體分子可以具有對第一表位具有結合特異性的單域抗體（例如V_HH或其片段）以及對第二表位具有結合特異性的單域抗體

(例如V_HH或其片段)。雙特異性抗體分子可以具有對第一表位具有結合特異性的scFv或其片段以及對第二表位具有結合特異性的scFv或其片段。並且第一和第二表位可以在相同抗原(例如,多聚體蛋白的相同蛋白或亞單元)上或在不同抗原(例如,多聚體蛋白的不同蛋白或不同亞單元)上。雙特異性抗體分子可以具有對第一表位具有結合特異性的半抗體或其片段以及對第二表位具有結合特異性的半抗體或其片段。

【0117】 抗原結合片段：如與抗體結合使用的該術語係指完整抗體的一部分並且是指完整抗體的抗原決定可變區。抗體片段的實例包括但不限於Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、線性抗體、單鏈抗體分子(例如scFv)、重鏈抗體(HCAb)、輕鏈抗體(LCAb)、二硫鍵連接的scFv(dsscFv)、雙抗體、三抗體、四抗體、微型抗體、雙可變域抗體(DVD)、單可變域抗體(sdAb;例如駱駝科抗體,羊駝抗體)、重鏈抗體的單可變域(V_HH)、以及由抗體片段形成的多特異性抗體。

【0118】 表位和抗原決定簇：這兩個術語在本文中可互換使用,係指與結合部分結合的靶分子表面上的位點,如抗原表面的局部區域。靶分子可以包含蛋白質、肽、核酸、碳水化合物或脂質。具有免疫原性活性的表位係引發動物中免疫反應的靶分子的一部分。如藉由本領域眾所周知的任何方法(包括例如藉由免疫測定法)所確定的,具有抗原活性的靶分子的表位係與抗體結合的靶分子的一部分。抗原表位不必一定係免疫原性的。表位通常由分子的化學活性表面基團(如胺基酸或糖側鏈)組成,並且具有特定的三維結構特徵以及特定的電荷特徵。術語「表位」包括線性表位和構象表位。構成表位的靶分子(例如多肽)的區域可以是多肽的連續胺基酸,或者表位可以一起來自靶分子的兩個或更多個非連續區域。表位可以是或可以不是靶分子的三維表面特徵。由連續胺基酸形成

的表位（也稱為線性表位）典型地在蛋白質變性時保留，而由三級折疊形成的表位（也稱為構象表位）典型地在蛋白質變性時丟失。表位典型地包括至少3個，以及更通常地至少5、6、7或8-10個呈獨特的空間構象的胺基酸。

【0119】 單域抗體：術語「單域抗體」、「單域抗體部分」、「sdAb」或「sdAb部分」係指具有三個互補決定區（CDR）的單抗原結合多肽，包括全長抗體（例如HCAb）及其抗原結合片段（例如V_HH）。單獨的sdAb能夠與抗原結合而不與相應的包含CDR的多肽配對。在一些情況下，單域抗體從駱駝科HCAb進行工程化，並且其重鏈可變域在本文中稱為「V_HH」。一些V_HH也可能被稱為奈米抗體。駱駝科sdAb係已知最小的抗原結合抗體片段之一（參見，例如Hamers-Casterman等人, *Nature* 363:446-8 (1993)；Riechmann等人, *Nature*, 374:168-73 (1995)；Hassanzadeh-Ghassabeh等人, *Nanomedicine (Lond)*, 8:1013-26 (2013)）。基本的V_HH從N-末端至C-末端具有以下結構：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，其中FR1至FR4分別是指框架區1至4，並且其中CDR1至CDR3係指互補決定區1至3。

【0120】 實例包括但不限於重鏈抗體、天然缺乏輕鏈的抗體、衍生自常規4-鏈抗體的單域抗體、工程抗體和除衍生自抗體的那些以外的單域支架。單域抗體可以是任何本領域的抗體，或任何未來的單域抗體。單域抗體可以衍生自任何物種，包括但不限於小鼠、人、駱駝、美洲駝、魚、鯊魚、山羊、兔和牛。根據本揭露之另一個方面，單域抗體可以是天然存在的單域抗體，稱為缺乏輕鏈的重鏈抗體。例如在WO 9404678中揭露了這類單域抗體。這種可變域可以衍生自天然缺乏輕鏈的重鏈抗體，其在本文中稱為V_HH或奈米抗體，以將其與四鏈免疫球蛋白的常規VH區分開。這種V_HH分子可以源自駱駝科物種，例如駱駝、美洲駝、

單峰駱駝、羊駝和原駝中產生的抗體。除駱駝科外的其他物種可產生天然缺乏輕鏈的重鏈抗體；此類V_HH在本揭露之範圍內。

【0121】 單株抗體：它係由淋巴細胞的單個殖株或由單個抗體的編碼序列已被轉染進其中的細胞產生的抗體。單株抗體藉由熟悉該項技術者已知之方法來產生。單株抗體包括人源化單株抗體。

【0122】 嵌合抗體：該術語係指藉由將來自非人來源的遺傳物質與來自人類的遺傳物質組合來製備的抗體。或者更一般地，嵌合抗體係具有來自某種物種的遺傳物質與來自另一種物種的遺傳物質的抗體。

【0123】 人源化抗體：它係包括人框架區以及來自非人（例如小鼠、兔、大鼠、鯊魚或合成的）免疫球蛋白的一個或多個CDR的免疫球蛋白。提供CDR的非人免疫球蛋白稱為「供體」，並且提供框架的人免疫球蛋白稱為「受體」。恒定區不需要存在，但如果它們存在，它們必須與人免疫球蛋白恒定區基本上相同，即至少約85%-90%，例如約95%或更多係相同的。因此，除了可能的CDR之外，人源化免疫球蛋白的所有部分基本上與天然人免疫球蛋白序列的相應部分相同。人源化抗體結合到與提供CDR的供體抗體相同的抗原上。人源化抗體或其他單株抗體可以具有另外的保守胺基酸取代，該等取代對抗原結合或其他免疫球蛋白的功能基本沒有影響。

【0124】 駱駝科抗體：如本文所用，該術語旨在包括具有可變區的抗體，其中框架區及CDR區均源自駱駝科種系重鏈抗體序列。此外，如果抗體包含恒定區，則該恒定區也源自駱駝科種系重鏈抗體序列。本發明之駱駝科抗體可以包括不由駱駝科種系重鏈抗體序列所編碼的胺基酸殘基（例如，藉由體外隨機誘變或位點特異性誘變或藉由體內體細胞突變引入的突變）。然而，如本文所用的，術

語「駱駝科抗體」不旨在包括這樣的抗體，其中，源自另一種哺乳動物物種的種系的CDR序列已移植到駱駝科框架序列上。

【0125】 VH區和VL區：該術語可被進一步細分為散佈有稱為框架區（FR或FW）的更保守的區域的高變區（稱為「互補決定區」（CDR））。

【0126】 框架區和CDR的範圍：已經藉由許多方法精確定義（參見Rabat, E. A.等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案號91-3242；Chothia, C.等人 (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917；以及由牛津分子AbM抗體建模軟體（Oxford Molecular's AbM antibody modeling software）使用的AbM定義）。通常參見例如 Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. 在：Antibody Engineering Lab Manual（Ed.: Duebel, S. 和 Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg）中。

【0127】 互補決定區（CDR）：如本文所用，其係指抗體可變區內賦予抗原特異性和結合親和力的胺基酸之序列。在一些實施方式中，每個重鏈可變區中存在三個CDR（HCDR1、HCDR2和HCDR3），並且每個輕鏈可變區中存在三個CDR（LCDR1、LCDR2和LCDR3）。

【0128】 sdAb（例如V_HH）的胺基酸殘基根據以下給出的V_H域的通用編號進行編號：Kabat等人（「Sequence of proteins of immunological interest」, US Public Health Services, NIH Bethesda, Md., 公開案號91），如在Riechmann和Muyldermans, J. Immunol. Methods 2000年6月23日; 240 (1-2): 185-195的文章中應用於來自駱駝科的V_HH域。根據此編號，V_HH的FR1包含位置1-30處的胺基酸殘基，V_HH的CDR1包含位置31-35處的胺基酸殘基，V_HH的FR2包含位置36-49處的胺基酸，V_HH的CDR2包含位置50-65處的胺基酸殘基，V_HH的FR3包含位置66-94處的胺基酸殘

基，V_HH的CDR3包含位置95-102處的胺基酸殘基，以及V_HH的FR4包含位置103-113處的胺基酸殘基。在這方面，應該注意的是一如本領域中對於V_H域和V_HH域所熟知的，每個CDR中的胺基酸殘基總數可以變化，並且可能不對應於藉由Kabat編號指示的胺基酸殘基總數（即，根據Kabat編號的一個或多個位置在實際序列中可能未被佔據，或者實際序列可以包含比藉由Kabat編號所允許的數目更多的胺基酸殘基）。

【0129】 表述「如Kabat中的可變域殘基編號」或「如Kabat中的胺基酸位置編號」及其變體係指用於上文Kabat等人的抗體彙編的重鏈可變域或輕鏈可變域的編號系統。使用這個編號系統，實際直鏈胺基酸序列可以包含對應於可變域的FR或HVR的縮短或插入的更少的或另外的胺基酸。例如，重鏈可變域可以包含在H2的殘基52之後的單個胺基酸插入（根據Kabat的殘基52a）以及在重鏈FR殘基82之後的插入殘基（例如，根據Kabat的殘基82a、82b和82c等）。可以藉由在抗體序列與「標準」Kabat編號序列的同源性區域進行比對來確定給定抗體的殘基的Kabat編號。

【0130】 框架區：在CDR之間插入的胺基酸序列。框架區包括可變輕框架區和可變重框架區。框架區用於將CDR保持在用於抗原結合的適當方向上。

【0131】 取代：取代包含不是天然存在於抗原識別構建體的區域中的胺基酸。

【0132】 取代修飾：本文所述之取代修飾包含不是天然存在於各自的CDR區的區域中的胺基酸。

【0133】 胺基酸取代：該術語係指多肽序列中一個胺基酸殘基被另一個胺基酸殘基替代。「保守胺基酸取代」係其中一個胺基酸殘基被具有相似化學特性的側鏈的另一個胺基酸殘基取代。具有相似側鏈的胺基酸殘基的家族通常已在

本領域中定義，包括鹼性側鏈（例如，離胺酸、精胺酸、組胺酸）、酸性側鏈（例如，天冬胺酸、麩胺酸）、不帶電的極性側鏈（例如，甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸）、非極性側鏈（例如，丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸）、 β -分支側鏈（例如，蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸）和芳香族側鏈（例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸）。例如，用酪胺酸取代苯丙胺酸係保守取代。通常，本揭露之多肽、可溶性蛋白質和/或抗體的序列中的保守取代不會消除含有胺基酸序列的多肽、可溶性蛋白質或抗體與靶結合位點的結合。鑒定不消除結合的胺基酸保守取代之方法係本領域熟知的。

【0134】 保守變體：「保守」胺基酸取代係基本上不影響或降低蛋白質（例如GPC2的抗體）的親和力的那些取代。作為一個實例，特異性結合GPC2的單株抗體可以包括至多約1個、至多約2個、至多約3個、至多約4個、至多約5個、至多約6個、至多約7個、至多約8個、至多約9個、至多約10個、至多約11個、至多約12個、至多約13個、至多約14、或至多約15個保守取代並特異性結合GPC2多肽。術語「保守變體」還包括使用取代的胺基酸代替未取代的親本胺基酸，條件係變體保持活性。非保守取代係降低蛋白質活性的那些。保守取代的非限制性實例可以在例如Creighton (1984) *Proteins*. W.H. Freeman and Company中找到，其內容藉由引用以其整體併入。

【0135】 保守取代：它可能包括Dayhoff在「The Atlas of Protein Sequence and Structure.第5卷」, Natl. Biomedical Research中描述的那些，其內容藉由引用以其整體併入。例如，在一方面，屬於以下基團之一的胺基酸可以彼此交換，從而構成保守交換：第1組：丙胺酸（A）、脯胺酸（P）、甘胺酸（G）、天冬醯胺（N）、絲胺酸（S）、蘇胺酸（T）；第2組：半胱胺酸（C）、絲胺酸（S）、

酪胺酸 (Y)、蘇胺酸 (T)；第3組：纈胺酸 (V)、異白胺酸 (I)、白胺酸 (L)、甲硫胺酸 (M)、丙胺酸 (A)、苯丙胺酸 (F)；第4組：離胺酸 (K)、精胺酸 (R)、組胺酸 (H)；第5組：苯丙胺酸 (F)、酪胺酸 (Y)、色胺酸 (W)、組胺酸 (H)；和第6組：天冬胺酸 (D)、麩胺酸 (E)。在一方面，保守胺基酸取代可以選自以下：T→A、G→A、A→I、T→V、A→M、T→I、A→V、T→G、和/或T→S。在另一個方面，保守胺基酸取代可以包括胺基酸被相同類別的另一個胺基酸取代，例如 (1) 非極性：Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Met、Phe、Trp；(2) 不帶電的極性：Gly、Ser、Thr、Cys、Tyr、Asn、Gln；(3) 酸性：Asp、Glu；和 (4) 鹼性：Lys、Arg、His。其他保守的胺基酸取代還可以如以下組成：(1) 芳族：Phe、Tyr、His；(2) 質子供體：Asn、Gln、Lys、Arg、His、Trp；和 (3) 質子受體：Glu、Asp、Thr、Ser、Tyr、Asn、Gln (參見，例如美國專利案號10,106,805，其內容藉由引用以其整體併入)。在另一個方面，可以根據表A進行保守取代。用於預測對蛋白質修飾的耐受性之方法可以發現於例如Guo等人, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 101(25):9205-9210 (2004)，其內容藉由引用以其整體併入。在另一方面，保守取代可以是示於標題為「保守取代」的表B中的那些。如果此類取代導致生物活性的變化，那麼可以引入表B中稱為「示例性取代」的更多實質性變化，並且在需要時篩選產物。

【0136】 [表A]

保守胺基酸取代	
胺基酸	取代（其他是本領域已知的）
Ala	Ser, Gly, Cys
Arg	Lys, Gln, His
Asn	Gln, His, Glu, Asp
Asp	Glu, Asn, Gln
Cys	Ser, Met, Thr
Gln	Asn, Lys, Glu, Asp, Arg
Glu	Asp, Asn, Gln
Gly	Pro, Ala, Ser
His	Asn, Gln, Lys
Ile	Leu, Val, Met, Ala
Leu	Ile, Val, Met, Ala
Lys	Arg, Gln, His
Met	Leu, Ile, Val, Ala, Phe
Phe	Met, Leu, Tyr, Trp, His
Ser	Thr, Cys, Ala
Thr	Ser, Val, Ala
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, His
Val	Ile, Leu, Met, Ala, Thr

【0137】 [表B]

胺基酸取代		
原始殘基 （天然存在 的胺基酸）	保守取代	示例性取代
Ala (A)	Val	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln	Gln; His; Asp; Lys; Arg
Asp (D)	Glu	Glu; Asn
Cys (C)	Ser	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn	Asn; Glu
Glu (E)	Asp	Asp; Gln
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Arg	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucine
Leu (L)	Ile	Norleucine; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Tyr	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Phe	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Leu	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucine

【0138】 序列同一性：胺基酸序列或核酸序列之間的相似性按照序列之間的相似性來表現，否則被稱為序列同一性。序列同一性經常按照同一性（或相似

性或同源性)百分比來測量；百分比越高，兩個序列越相似。當使用標準方法比對時，多肽或核酸分子的同源物或變體將具有相對高程度的序列同一性。

【0139】 特異性結合GPC2多肽的抗體的V_L或V_H或V_HH或V_{NAR}的同源物和變體的典型特徵在於擁有至少約75%，例如至少約80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性（使用NCBI Blast 2.0（空位blastp），經與抗體的胺基酸序列全長比對而計數出）。為了比較大於約30個胺基酸的胺基酸序列，利用Blast 2序列函數，其使用設置為預設參數的預設BLOSUM62矩陣（空位存在成本為11，每個殘基空位成本為1）。當比對短肽（少於約30個胺基酸）時，應該使用Blast 2序列函數採用設置為預設參數的PAM30矩陣（開放空位9，擴展空位1罰分）進行比對。藉由這種方法評估時，與參考序列具有甚至更高相似性的蛋白質將顯示出同一性百分比增加，例如至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性。當比較少於整個序列的序列同一性時，同源物和變體典型地在10-20個胺基酸的短窗口上具有至少80%的序列同一性，並且可能具有至少85%或至少90%或95%的序列同一性，這取決於它們與參考序列的相似性。在這類短窗口上確定序列同一性之方法可在互聯網上的NCBI網站上找到。熟悉該項技術者理解提供該等序列同一性範圍僅用於指導；完全有可能可獲得超出所提供範圍的非常重要的同源物。

【0140】 簡並變體：在本揭露之上下文中，「簡並變體」係指編碼GPC2多肽或結合GPC2的抗體的多核苷酸，該多核苷酸包含由於遺傳密碼而簡並的序列。有20種天然胺基酸，其中大多數由超過一個密碼子指定。因此，包括所有簡並的核苷酸序列，只要由核苷酸序列編碼的GPC2多肽或結合GPC2的抗體的胺基酸序列不變即可。

【0141】 結合親和力：抗體對抗原的親和力。在一些實施方式中，親和力藉由修改由以下描述的斯卡查德（Scatchard）法來計算：Frankel等人Mol.

第30頁，共 142 頁(發明說明書)

Immunol., 16:101-106, 1979。在另一個實施方式中，結合親和力藉由抗原/抗體解離速率來測量。在另一個實施方式中，高結合親和力藉由競爭放射免疫測定來測量。在另一個實施方式中，結合親和力藉由ELISA來測量。在另一個實施方式中，抗體親和力藉由流動式細胞測量術來測量。「特異性結合」抗原（例如GPC2）的抗體係以高親和力結合抗原且不顯著結合其他不相關抗原的抗體。

【0142】 標記：直接或間接軛合到另一個分子（例如抗體或蛋白質）的可檢測化合物或組成物，以促進該分子的檢測。標記的特定非限制性實例包括螢光標記、酶鍵和放射性同位素。在一個實例中，「標記的抗體」係指在抗體中摻入另一種分子。例如，標記係可檢測的標記物，例如摻入放射性標記的胺基酸或附著於生物素基部分的多肽（其可以藉由標記的親和素（例如包含螢光標誌物或可藉由光學或比色法檢測的酶活性的鏈黴親和素）檢測）。標記多肽和糖蛋白的各種方法係本領域已知的並且可以使用。多肽標記的實例包括但不限於以下：放射性同位素或放射性核苷酸（例如³⁵S、¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、¹⁹F、^{99m}Tc、¹³¹I、³H、¹⁴C、¹⁵N、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹In和¹²⁵I），螢光標記（例如異硫氰酸螢光素（FITC）、羅丹明、鐳系元素磷光體），酶標記（如辣根過氧化物酶、β-半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶），化學發光標記物，生物素基，由第二報導子識別的預定多肽表位（如白胺酸拉鍊對序列、第二抗體的結合位點、金屬結合域、表位標籤）或磁化劑（例如釷螯合物）。在一些實施方式中，標記藉由不同長度的間隔子臂附接，從而減小潛在空間位阻。

【0143】 連接子：在一些情況下，連接子係抗體結合片段（例如Fv片段）內的肽，其用於將可變重鏈間接鍵合至可變輕鏈。「連接子」也可以指用於將靶向部分（例如抗體）與效應分子（例如細胞毒素或可檢測標記）連接的肽。連接子允許序列適當折疊以產生所需的三維構象和抗原結合譜。

【0144】 軛合、結合、鍵合或連接：該等術語係指使兩個多肽成為一個連續的多肽分子，或將放射性核素或其他分子共價附接於多肽，例如scFv。在特定的上下文中，該等術語包括提及將配位基（例如抗體部分）結合至效應分子。連接可以藉由化學或重組手段進行。「化學手段」係指抗體部分和效應分子之間的反應，使得在兩個分子之間形成共價鍵以形成一個分子。

【0145】 嵌合抗原受體（CAR）：包括一個或多個抗原結合部分（例如單域抗體或scFv）和信號傳導域（例如來自T細胞受體的信號傳導域（例如，CD3 ζ ））的嵌合分子。典型地，CAR由抗原結合部分、跨膜域和胞內域組成。胞內域典型地包括具有基於免疫受體酪氨酸的激活模體（ITAM）的信號傳導鏈，例如CD3 ζ 或Fc ϵ RI γ 。在一些情況下，胞內域進一步包括至少一個另外的共刺激域（例如CD28、4-1BB（CD137）、ICOS、OX40（CD134）、CD27）和/或造血細胞訊息傳遞因子（DAP10）的胞內部分。在本申請的上下文中，該等術語「胞內域（cytoplasmic domain）」、「胞內域（intracellular domain）」和「胞內信號傳導域（intracellular signaling domain）」係可互換的。

【0146】 單CAR：包括單抗原結合部分（例如單域抗體或scFv）和信號傳導域（例如來自T細胞受體的信號傳導域（例如，CD3 ζ ））的嵌合分子。典型地，單CAR可以包含單特異性抗原結合部分、跨膜域和胞內域。

【0147】 串聯CAR：包括多於一個抗原結合部分（例如2、4或6個單域抗體或scFv）和信號傳導域（例如，來自T細胞受體的信號傳導域（例如CD3 ζ ））的嵌合分子。典型地，串聯CAR可以包含單特異性的二價抗原結合部分（例如，兩個相同的結合GPC2的V_HH域）或多特異性（例如雙特異性）二價抗原結合部分（例如兩個不同的結合GPC2的V_HH域，或一個結合GPC2的V_HH域和另一個結合除了GPC2以外的其他分子（例如GD2和DLL3）的V_HH域），跨膜域和胞內域。

【0148】 雙CAR：兩個單獨的CAR（可以是雙特異性的），或兩個串聯CAR（每個CAR可以是單特異性或雙特異性的），或一個單CAR和一個串聯CAR（可以是單特異性或雙特異性的）。雙CAR可以具有第一CAR和第二CAR中的每個，其均具有共刺激域（例如CD28、4-1BB（CD137）、ICOS、OX40（CD134）、CD27和DAP10）和信號傳導域（例如，來自T細胞受體的信號傳導域（例如CD3 ζ ））。

【0149】 分離的CAR：不同於雙CAR，在分離的CAR中，第一CAR可以包含共刺激域但缺乏來自T細胞受體的信號傳導域；而第二CAR可以包含來自T細胞受體的信號傳導域但缺乏共刺激域。

【0150】 免疫反應：免疫系統的細胞（例如，B細胞、T細胞或單核細胞）對刺激的反應。在一些實施方式中，反應對特定抗原（「抗原特異性反應」）具有特異性。在一些實施方式中，免疫反應係T細胞反應，例如CD4+反應或CD8+反應。在另一個實施方式中，反應係B細胞反應，並且導致特異性抗體產生。

【0151】 藥劑：在適當地向受試者或細胞施用時能夠誘導所希望的治療或預防作用的化學化合物或組成物。

【0152】 藥學上可接受的載體：使用的藥學上可接受的載體係常規的。Remington's Pharmaceutical Sciences（E.W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第15版, 1975）描述了適用於本文揭露的組成物的藥物遞送的組成物和配製物。

【0153】 預防、治療或改善疾病：「預防」疾病係指抑制疾病完全發展。如本文使用的，「治療（treatment或treating）」係用於獲得有益的或所希望的結果（包括臨床結果）之方法。出於本發明之目的，有益的或所希望的臨床結果包括但不限於以下中的一種或多種：緩解由疾病引起的一種或多種症狀、減輕疾病的程度、穩定疾病（例如，預防或延遲疾病的惡化）、預防或延遲疾病的傳播（例如，轉移）、預防或延遲疾病的重現、延遲或減緩疾病的進展，改善疾病狀態、

提供疾病的緩解（部分或全部）、減少治療疾病所需的一種或多種其他藥物的劑量、延遲疾病的進展、增強生活品質、和/或延長存活。「治療」還包括減少癌症的一個或多個病理後果。本申請之方法考慮了該等治療方面中的任何一個或多個。「改善」係指降低疾病（例如癌症）的體征或症狀的數量或嚴重性。

【0154】 純化：術語「純化的」不需要絕對純度；更準確地說，它旨在作為一個相對術語。因此，例如，純化的肽製劑係肽或蛋白質比其在細胞內天然環境中更富集的肽製劑。在一些實施方式中，純化製劑，使得蛋白質或肽代表至少50%的製劑的總肽或蛋白質含量。基本上純化係指從其他蛋白質或細胞組分中純化。基本上純化的蛋白質係至少60%、70%、80%、90%、95%或98%純的。因此，在一個特定的非限制性實例中，基本上純化的蛋白質90%不含其他蛋白質或細胞組分。

【0155】 分離的：「分離的」生物組分（例如核酸、蛋白質（包括抗體）或細胞器）已經基本上從該組分天然存在的環境（例如細胞）中的其他生物組分（即其他染色體和染色體外DNA和RNA、蛋白質和細胞器）分離或純化出來。已經「分離」的核酸和蛋白質包括藉由標準純化方法純化的核酸和蛋白質。該術語還涵蓋藉由在宿主細胞中重組表現所製備的核酸和蛋白質以及化學合成的核酸。

【0156】 重組的：重組核酸係具有非天然存在的序列或具有由兩個以其他方式分離的序列片段的人工組合形成的序列的核酸。這種人工組合通常藉由化學合成或藉由人工作業分離的核酸片段，例如藉由基因工程技術來完成。

【0157】 融合蛋白：包含至少一部分兩種不同（異源）蛋白質的蛋白質。

【0158】 樣品（或生物樣品）：從受試者獲得的包含基因組DNA、RNA（包括mRNA）、蛋白質或其組合的生物樣本。實例包括但不限於外周血、組織、細

胞、尿液、唾液、組織生檢、細針抽吸物、手術標本和屍檢材料。在一個實例中，樣品包括腫瘤生檢，例如腫瘤組織生檢。

【0159】 受試者：活的多細胞脊椎動物生物體，包括人和動物受試者（包括人和非人哺乳動物）的一個類別。「受試者」、「個體」和「患者」在本文中可互換使用。在一些實施方式中，受試者係哺乳動物，包括但不限於人、牛、馬、貓、犬、齧齒動物或靈長類動物。在一些實施方式中，該受試者係人。

【0160】 合成的：在實驗室中藉由人工手段產生，例如可以在實驗室中化學合成合成的核酸或蛋白質（例如抗體）。

【0161】 治療有效量：本文使用的有效量係指足以治療指定障礙、病症或疾病（例如改善、減輕、減弱和/或延遲其症狀中的一種或多種）的試劑（例如抗GPC2構建體、工程化免疫細胞或其藥物組成物）之量。參考癌症時，有效量包括足以使一個腫瘤縮小和/或降低該腫瘤的生長速率（如壓制腫瘤生長）或防止或延遲其他不希望的細胞增殖之量。在一些實施方式中，有效量係足以延遲發展之量。在一些實施方式中，有效量係足以預防或延遲復發之量。有效劑量能夠以一次或多次給藥來施用。該藥物或組成物的有效量可以：(i) 減少癌細胞的數量；(ii) 減小腫瘤大小；(iii) 抑制、延遲、在一定程度上減慢並且較佳的是停止癌細胞浸潤到外周器官中；(iv) 抑制（即，在一定程度上減慢並且較佳的是停止）腫瘤轉移；(v) 抑制腫瘤生長；(vi) 預防或延遲腫瘤的發生和/或復發；和/或 (vii) 在一定程度上緩解與癌症相關的一種或多種症狀。

【0162】 載體：導入宿主細胞的核酸分子，從而產生轉化的宿主細胞。載體可包括允許其在宿主細胞中複製的核酸序列，如複製起點。載體還可以包括一種或多種可選擇的標記基因和本領域已知的其他遺傳元件。

【0163】 可操作地連接：當第一核酸序列與第二核酸序列處於功能關係時，第一核酸序列與第二核酸序列可操作地連接。例如，如果啟動子影響編碼序

列的轉錄或表現，則啟動子與編碼序列可操作地連接。通常，可操作地連接的DNA序列係毗鄰的，且在需要時結合兩個蛋白編碼區，使其處在同一閱讀框中。

【0164】 轉染：將裸核酸或純化的核酸引入細胞的過程。轉染可以使用磷酸鈣（即磷酸三鈣），藉由電穿孔，藉由細胞擠壓或藉由將陽離子脂質與物質混合以產生脂質體（該等脂質體與細胞膜融合並將其貨物存放在內部）來進行。

【0165】 電穿孔：使用脈衝電場瞬時透過細胞膜，從而使大分子（例如DNA或RNA）進入到細胞中的過程。

【0166】 轉導：藉由病毒或病毒載體將外源DNA引入到細胞中的過程。病毒可以是但不限於逆轉錄病毒、慢病毒、腺病毒或腺相關病毒。

【0167】 瘤形成、惡性腫瘤、癌症或腫瘤：贅生物係由過度的細胞分裂導致的組織或細胞的異常生長。瘤性生長可產生腫瘤。個體中腫瘤的數量係「腫瘤負荷」，可以用腫瘤的數量、體積或重量來衡量。不轉移的腫瘤稱為「良性」。侵入周圍組織和/或可以轉移的腫瘤被稱為「惡性」。

【0168】 GPC2陽性癌症：GPC2陽性癌症的實例包括但不限於：神經母細胞瘤、急性淋巴母細胞性白血病、胚胎性橫紋肌肉瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、促結締組織增生小圓細胞腫瘤和骨肉瘤。

2. 抗GPC2抗體或抗原結合片段和CAR

【0169】 磷脂醯肌醇蛋白聚糖-2（GPC2）：硫酸乙醯肝素（HS）蛋白聚糖的六員磷脂醯肌醇蛋白聚糖家族的成員，其藉由GPI錨點附接至細胞表面（Filmus等人, Genome Biol 9:224, 2008）。GPC2在神經元發育期間瞬時表現（Stipp等人, J Cell Biol 124:149-160, 1994; Lugert S, Kremer T等人, Scientific Reports. 2017;7: 46543.），參與細胞黏附並被認為可調節軸突的生長和指導。此外，GPC2 mRNA在神經母細胞瘤和其他兒科癌症中高度表現（Orentas等人, Front Oncol 2:194, 2012）。GPC2也稱為腦聚糖蛋白聚糖（cerebroglycan proteoglycan）和磷脂醯肌

第36頁，共 142 頁(發明說明書)

醇蛋白聚糖蛋白聚糖2 (glypican proteoglycan 2)。GPC2基因組mRNA和蛋白質序列係可公開獲得的(參見, 例如NCBI Gene ID 221914)。

2A: 抗GPC2抗體或抗原結合片段

【0170】 僅重鏈抗體(HCAb)和可變域(V_HH)

【0171】 本揭露之抗體可以包括僅重鏈抗體(HCAb)。駱駝科(駱駝、單峰駱駝和美洲駝)除了正常的重鏈和輕鏈抗體(一個抗體中有2條輕鏈和2條重鏈)外, 還包含單鏈抗體(僅包含重鏈)。HCAb(稱為V_HH、奈米抗體或單域抗體(sdAb))的可變域代表最小的天然來源的抗原結合功能片段(約15 kDa)。包含天然V_HH的抗體缺失了重鏈恒定區的整個CH1域。編碼CH1域的外顯子存在於基因組中, 但由於在CH1外顯子的5'側缺失功能性剪接受體序列而被剪接出。結果, VDJ區被剪接到CH2外顯子上。當V_HH重組到此類恒定區(CH2, CH3)上時, 產生了充當單鏈抗體的抗體(即, 沒有輕鏈相互作用的兩條重鏈的抗體)。抗原的結合不同於常規抗體中所見的結合, 但是以相同的方式, 即藉由可變區的超突變和表現此類高親和力抗體的細胞的選擇, 可實現高親和力。該等V_HH維持了與全尺寸mAb相當的親和力和抗原結合特異性。

【0172】 抗GPC2 V_HH

【0173】 本揭露之實施方式包括包含特異性結合GPC2的V_HH域的抗體。在一些實施方式中, 單域抗體(約15 kD)包含具有選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的胺基酸序列的互補決定區(CDR)1、具有選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的胺基酸序列的CDR2、和具有選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的胺基酸序列的CDR3。例如, 特異性結合GPC2的V_HH單域抗體可以包含如表1中列出的CDR1、CDR2和CDR3。

【0174】 本揭露之實施方式還可以包括包含V_HH變體的抗體, 該等變體在具有選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的胺基酸序列的CDR1中包含一個、兩個

或三個保守胺基酸取代，和/或在具有選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的胺基酸序列的CDR2中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代，和/或在具有選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的胺基酸序列的CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代。本揭露之實施方式還可以包括以下V_HH變體，該等變體在具有選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的胺基酸序列的CDR1中包含一個保守胺基酸取代，和/或在具有選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的胺基酸序列的CDR2中包含一個保守胺基酸取代，和/或在具有選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的胺基酸序列的CDR3中包含一個保守胺基酸取代。

【0175】 在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的CDR1，或其在CDR1中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體；(b) 包含SEQ ID NO: 54的胺基酸序列的CDR2，或其在CDR2中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體；和(c) 包含SEQ ID NO: 85的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR3中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體。在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的CDR1；(b) 包含SEQ ID NO: 54的胺基酸序列的CDR2；和(c) 包含SEQ ID NO: 85的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5（例如，1、2、3、4或5）個胺基酸取代的變體。在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的CDR1；(b) 包含SEQ ID NO: 54的胺基酸序列的CDR2；和(c) 包含SEQ ID NO: 85的胺基酸序列的CDR3。在一些實施方式中，提供了包含SEQ ID NO: 23、54和85的胺基酸序列的多肽。

【0176】 在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的CDR1，或其在CDR1中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體；(b) 包含SEQ ID NO: 58的胺基酸序列的CDR2，或其在

CDR2中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體；和(c) 包含SEQ ID NO: 89的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR3中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體。在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的CDR1；(b) 包含SEQ ID NO: 58的胺基酸序列的CDR2；和(c) 包含SEQ ID NO: 89的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5（例如，1、2、3、4或5）個胺基酸取代的變體。在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的CDR1；(b) 包含SEQ ID NO: 58的胺基酸序列的CDR2；和(c) 包含SEQ ID NO: 89的胺基酸序列的CDR3。在一些實施方式中，提供了包含SEQ ID NO: 27、58和89的胺基酸序列的多肽。

【0177】 在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的CDR1，或其在CDR1中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體；(b) 包含SEQ ID NO: 33的胺基酸序列的CDR2，或其在CDR2中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體；和(c) 包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR3中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體。在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的CDR1；(b) 包含SEQ ID NO: 33的胺基酸序列的CDR2；和(c) 包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5（例如，1、2、3、4或5）個胺基酸取代的變體。在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的CDR1；(b) 包含SEQ ID NO: 33的胺基酸序列的CDR2；和(c) 包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的CDR3。在一些實施方式中，提供了包含SEQ ID NO: 3、33和64的胺基酸序列的多肽。

【0178】 在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR1，或其在CDR1中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體；(b) 包含SEQ ID NO: 35的胺基酸序列的CDR2，或其在CDR2中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體；和(c) 包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR3中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體。在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR1；(b) 包含SEQ ID NO: 35的胺基酸序列的CDR2；和(c) 包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5（例如，1、2、3、4或5）個胺基酸取代的變體。在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR1；(b) 包含SEQ ID NO: 35的胺基酸序列的CDR2；和(c) 包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的CDR3。在一些實施方式中，提供了包含SEQ ID NO: 5、35和66的胺基酸序列的多肽。

【0179】 在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的CDR1，或其在CDR1中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體；(b) 包含SEQ ID NO: 43的胺基酸序列的CDR2，或其在CDR2中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體；和(c) 包含SEQ ID NO: 74的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR3中包含多達約3（例如，1、2或3）個胺基酸取代的變體。在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的CDR1；(b) 包含SEQ ID NO: 43的胺基酸序列的CDR2；和(c) 包含SEQ ID NO: 74的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5（例如，1、2、3、4或5）個胺基酸取代的變體。在一些實施方式中，提供了抗GPC2 V_HH，其包含：(a) 包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的CDR1；(b) 包含SEQ ID NO: 43的胺基酸序列的CDR2；和(c) 包含SEQ ID NO: 74的胺基酸序

列的CDR3。在一些實施方式中，提供了包含SEQ ID NO: 11、43和74的胺基酸序列的多肽。

【0180】 在一些實施方式中，包括以上所述之實施方式中任一項的抗GPC2 V_HH（即包含特異性CDR1、CDR2和/或CDR3的抗GPC2 V_HH）包含以下V_HH域，該V_HH域與SEQ ID NO: 93-142中任一個的胺基酸序列具有至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%中任一的序列同一性。在一些實施方式中，具有至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%中任一個的同一性的V_HH序列相對於參考序列含有取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但包含該序列的抗GPC2 V_HH保持與GPC2結合的能力。在一些實施方式中，在SEQ ID NO: 93-142中任一個的胺基酸序列中，共計1至10個胺基酸已被取代、插入和/或缺失。在一些實施方式中，取代、插入或缺失發生在CDR以外的區域（即FR中）。在一些實施方式中，抗GPC2 V_HH包含SEQ ID NO: 93-142中任一個的胺基酸序列，視需要包括該序列的翻譯後修飾。

【0181】 在一些實施方式中，可以藉由組合的丙胺酸掃描來定位功能性表位。在此方法中，可以使用組合的丙胺酸掃描策略以鑒定GPC2蛋白中的對於與抗GPC2 sdAb相互作用係必需的胺基酸。在一些實施方式中，表位係構象的，並且結合至GPC2的抗GPC2 sdAb的晶體結構可以用於鑒定表位。

【0182】 在一些實施方式中，本申請提供了抗體（例如V_HH），其與本文所述之抗GPC2 V_HH中的任一個競爭與GPC2的結合。在一些實施方式中，本申請提供了抗體（例如V_HH），其與本文所提供的抗GPC2 V_HH中的任一個競爭與GPC2上的表位的結合。在一些實施方式中，提供了抗GPC2抗體（例如V_HH），其結合至與包含SEQ ID NO: 93-142中任一個的胺基酸序列的抗GPC2 V_HH相同的表

位上。在一些實施方式中，提供了GPC2抗體(例如V_HH)，其與包含SEQ ID NO:93-142中任一個的胺基酸序列的抗GPC2 V_HH競爭結合GPC2。

【0183】 在一些實施方式中，競爭測定可用於鑒定與本文所述之抗GPC2 V_HH競爭與GPC2結合的單株抗體。競爭測定可用於藉由識別相同或空間重疊的表位來確定兩種抗體是否結合相同的表位，或者一種抗體競爭性地抑制另一種抗體與抗原的結合。在某些實施方式中，這種競爭性抗體與本文所述抗體所結合的相同表位結合。示例性競爭測定包括但不限於常規測定，例如在以下中提供的那些：Harlow和Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.)。Morris (1996) 「Epitope Mapping Protocols,」 *Methods in Molecular Biology* 第66卷 (Humana Press, Totowa, N.J.) 中提供了定位抗體所結合的表位的詳細示例性方法。在一些實施方式中，如果兩種抗體彼此阻斷50%或更多的結合，則認為兩種抗體與相同的表位結合。在一些實施方式中，與本文所述之抗GPC2 V_HH競爭的抗體係駱駝科、嵌合、人源化或人抗體。在一些實施方式中，本申請提供了與如本文所述之駱駝科、嵌合、人源化、或人抗GPC2 V_HH競爭的抗體。

【0184】 在一些實施方式中，可將一個或多個胺基酸修飾引入本文提供的抗體的Fc區內，從而生成Fc區變體。Fc區變體可包含人Fc區序列(例如，人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)，該序列包含在一個或多個胺基酸位置處的胺基酸修飾(例如，取代)。

【0185】 在一些實施方式中，本申請考慮了具有一些(但非全部)效應子功能的抗體變體，這類功能使該抗體變體成為適合應用的理想候選物，在該應用中，抗體的體內半衰期很重要，但某些效應子功能(例如，補體和ADCC)係非必要或有害的。可以進行體外和/或體內細胞毒性測定確認CDC和/或ADCC活性的降低/消耗。例如，可以進行Fc受體(FcR)結合測定確保抗體沒有FcγR結合能

力（因此可能缺乏ADCC活性），但可以保留FcRn結合能力。介導ADCC的主要細胞——NK細胞僅表現Fc(RIII，而單核細胞表現Fc(RI、Fc(RII和Fc(RIII。造血細胞上的FcR表現總結在Ravetch和Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991) 的第464頁的表3中。在美國專利案號5,500,362（例如，參見Hellstrom, I.等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)和Hellstrom, I等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)）；5,821,337（參見Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)）中描述了用於評估目的分子的ADCC活性的體外測定的非限制性實例。可替代地，可以採用非放射性測定方法（例如，參見用於流動式細胞測量術的ACTI™非放射性細胞毒性測定（CellTechnology, Inc. Mountain View, CA；以及CYTOTOX 96®非放射性細胞毒性測定（Promega, Madison, WI）。用於此類測定的有用的效應細胞包括外周血單核細胞（PBMC）和自然殺傷（NK）細胞。可替代地或另外地，可以在體內評估目的分子的ADCC活性，例如在動物模型中，如Clynes等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中揭露的。還可以進行C1q結合測定確認抗體不能結合C1q，並且因此缺乏CDC活性。例如，參見在WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c結合ELISA。為了評估補體活化，可以進行CDC測定（參見，例如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M.S.等人, *Blood* 101:1045-1052 (2003)；以及Cragg, M.S.和M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)）。也可以使用本領域已知之方法進行FcRn結合和體內清除/半衰期測定（參見，例如Petkova, S.B.等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)）。

【0186】 具有降低的效應子功能的抗體包括取代Fc區殘基238、265、269、270、297、327和329中的一個或多個的抗體（美國專利案號6,737,056）。此類Fc突變體包括取代胺基酸位置265、269、270、297和327中的兩個或更多個的Fc突

變體，包括殘基265和297被丙胺酸取代的稱為「DANA」的Fc突變體（美國專利案號7,332,581）。

【0187】 描述了與FcR結合提高或降低的某些抗體變體（參見，例如美國專利案號6,737,056；WO 2004/056312，以及Shields等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)）。

【0188】 在一些實施方式中，抗體變體包含具有一個或多個胺基酸取代的Fc區，該等取代（例如，Fc區內的位置298、333和/或334處的取代（殘基的EU編號））改善ADCC。

【0189】 在一些實施方式中，Fc區內發生改變，導致C1q結合和/或補體依賴性細胞毒性（CDC）發生改變（即，提高或降低），例如，如美國專利案號6,194,551、WO 99/51642和Idusogie等人, *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中所描述。

【0190】 具有延長的半衰期和與新生兒Fc受體（FcRn）的結合改善的抗體（其負責將母體IgG轉移至胎兒（Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)和Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994)））描述於US 2005/0014934 A1中（Hinton等人）。那些抗體包含具有一個或多個胺基酸取代的Fc區，其中該等取代改善了Fc區與FcRn的結合。此類Fc變體包括在一個或多個Fc區殘基處具有取代的那些：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434，例如取代Fc區殘基434（美國專利案號7,371,826）。

【0191】 還參見Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利案號5,648,260；美國專利案號5,624,821；以及關於Fc區變體的其他實例的WO 94/29351。

【0192】 抗GPC2雙特異性二價抗體

第44頁，共 142 頁(發明說明書)

【0193】 本揭露之實施方式可以包括雙特異性抗體，其中兩個抗原結合域可以在單個雙特異性分子（即雙特異性二價抗GPC2抗體）中結合。本揭露之抗GPC2雙特異性二價抗體可以包含含有表1中列出CDR1、CDR2和CDR3的任何兩個不同的V_HH單域。也就是說，兩個不同的V_HH單域結合GPC2。例如，抗GPC2雙特異性二價抗體可以包含 AS70549-AS70771、或 AS70549-AS70950、或 AS70549-AS71402、或 AS70549-AS71529、或 AS70549-AS71661等。本揭露之抗GPC2雙特異性二價抗體還可以包含表1中列出的第一V_HH單域和與除了GPC2以外的分子（例如GD2或DLL3）結合的第二V_HH單域。例如，抗GPC2雙特異性二價抗體可以包含與GPC2（AS70549）結合的第一V_HH單域 - 與GD2結合的第二V_HH單域，或與GPC2（AS70549）結合的第一V_HH單域 - 與DLL3結合的第二V_HH單域，或與GPC2（AS70771）結合的第一V_HH單域 - 與GD2結合的第二V_HH單域，或與GPC2（AS70771）結合的第一V_HH單域 - 與DLL3結合的第二V_HH單域等。本揭露之抗GPC2雙特異性二價抗體可以呈Fv片段（例如scFv）或HCAb或Fab的形式。抗GPC2雙特異性二價抗體可以視需要包括在兩個不同的V_HH單域之間連接的连接子序列，例如GS连接子。例如，抗GPC2雙特異性二價抗體可以包含 AS71529VH5-AS72052VH5、AS72052VH5-AS71529VH5、AS70950VH6-AS71529VH6、AS71529VH6-AS70950VH6、AS70950VH6-AS70950VH6、AS78117VH4-AS71529VH6或AS71529VH6-AS78117VH4。

2B：抗GPC2 CAR

【0194】 本申請的一個方面提供了嵌合抗原受體，其包含胞外域，該胞外域包含一個或多個抗GPC2 sdAb（例如V_HH）、跨膜域和胞內信號傳導域。還提供了嵌合抗原受體系統，其包含：(a) 包含胞外域的第一嵌合抗原受體，該胞外域包含抗GPC2 sdAb（例如V_HH）、跨膜域和胞內信號傳導域；和 (b) 包含胞外域的第二嵌合抗原受體，該胞外域包含特異性結合不同於GPC2的第二抗原或

GPC2中的不同表位的結合部分。本文所述之抗GPC2抗體或抗原結合片段中的任一個均可在本文所述之嵌合受體或嵌合抗原受體系統中使用。嵌合受體和嵌合抗原受體系統的示例性結構在圖5中示出。

單一抗GPC2 CAR

【0195】 本揭露之實施方式提供了具有胞外抗原結合域的單一抗GPC2 CAR，該胞外抗原結合域具有單GPC2結合域。在一些實施方式中，提供了靶向GPC2的嵌合抗原受體（本文也稱為「抗GPC2嵌合受體」或「抗GPC2 CAR」），其包含：(a) 包含單GPC2結合域的胞外域，該單GPC2結合域包含含有表1中列出的CDR1、CDR2和CDR3的抗GPC2 V_HH域；(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域。鉸鏈域可以視需要用於在V_HH單域和跨膜域之間連接。在一些實施方式中，跨膜域選自由以下組成之群組：CD8 α 、CD4、CD28、4-1BB、CD80、CD86、CD152、PD-1、CD2、CD27、ICOS和OX40。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含免疫效應細胞（例如T細胞）的初級胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、常見FcR γ (FCER1G)、Fc γ RIIa、FcR β (Fc ϵ R1b)、CD5、CD22、CD79a、CD79b或CD66d。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，胞內共刺激序列衍生自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD40、PD-1、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、TNFRSF9、TNFRSF4、TNFRSF8、CD40LG、ITGB2、KLRC2、TNFRSF18、TNFRSF14、HAVCR1、LGALS9、DAP10、DAP12、CD83、CD83的配位基、及其組合。本揭露之單一抗GPC2 CAR可以包括CAS70549-BBz、CAS70771-BBz、CAS70950-BBz、CAS71402-BBz、CAS71529-BBz、CAS71661-BBz、CAS72021-BBz、CAS72052-BBz、CAS72383-BBz、CAS72479-BBz、CAS72499-BBz、CAS72531-BBz、

CAS72669-BBz、CAS72794-BBz、CAS72805-BBz、CAS72806-BBz、CAS72835-BBz、CAS77906-BBz、CAS77916-BBz、CAS77932-BBz、CAS77934-BBz、CAS77978-BBz、CAS77986-BBz、CAS78117-BBz、CAS78215-BBz、CAS78810-BBz、CAS79101-BBz、CAS79236-BBz、CAS79274-BBz、CAS79285-BBz、CAS79317-BBz、CAS70950VH6-BBz、CAS70950VH7-BBz、CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、CAS72052VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS78117VH5-BBz、CAS78117VH6-BBz、CAS78117VH7-BBz、CAS79236VH4-BBz、CAS79236VH5-BBz、CAS79236VH6-BBz、CAS77916VH6-BBz、CAS77916VH7-BBz、CAS77916VH8-BBz、CAS77916VH9-BBz、CAS77916VH10-BBz、GPC2-CD28z、GPC2-CD27z、GPC2-ICOSz、GPC2-CD2z和GPC2-OX40z，較佳的是CAS70950-BBz、CAS70950VH6-BBz、CAS71529-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS78117-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS79236-BBz、CAS79236VH6-BBz、GPC2-CD28z、GPC2-CD27z、GPC2-ICOSz、GPC2-CD2z、GPC2-OX40z、或其組合。

【0196】 在一些實施方式中，提供了靶向GPC2的嵌合抗原受體，其包含：
 (a) 包含抗GPC2 V_HH的胞外域，該抗GPC2 V_HH包含含有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的CDR1、含有SEQ ID NO: 33的胺基酸序列的CDR2、和含有SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5個胺基酸取代的變體；(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域。在一些實施方式中，抗GPC2 V_HH部分包含含有SEQ ID NO: 95、124或125的胺基酸序列的V_HH域，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 95、124或125的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3ζ。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，胞內共刺激序列包含4-1BB、CD28z、CD27z、ICOSz、CD2z或OX40z。在一些實施方式

中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域（例如，CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD28鉸鏈域、CD28跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含含有SEQ ID NO: 190、220或221的胺基酸序列的多肽，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 190、220或221的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。

【0197】 在一些實施方式中，提供了靶向GPC2的嵌合抗原受體，其包含：(a) 包含抗GPC2 V_HH的胞外域，該抗GPC2 V_HH包含含有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的CDR1、含有SEQ ID NO: 35的胺基酸序列的CDR2、和含有SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5個胺基酸取代的變體；(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域。在一些實施方式中，抗GPC2 V_HH部分包含含有SEQ ID NO: 97、126或127的胺基酸序列的V_HH域，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 97、126或127的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，胞內共刺激序列包含4-1BB、CD28z、CD27z、ICOSz、CD2z或OX40z。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域（例如，CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體

進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3ζ胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD28鉸鏈域、CD28跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3ζ胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含含有SEQ ID NO: 193、222或223的胺基酸序列的多肽，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 193、222或223的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。

【0198】 在一些實施方式中，提供了靶向GPC2的嵌合抗原受體，其包含：(a) 包含抗GPC2 V_HH的胞外域，該抗GPC2 V_HH包含含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的CDR1、含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的CDR2、和含有SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5個胺基酸取代的變體；(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域。在一些實施方式中，抗GPC2 V_HH部分包含含有SEQ ID NO: 100、128或129的胺基酸序列的V_HH域，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 100、128或129的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3ζ。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，胞內共刺激序列包含4-1BB、CD28z、CD27z、ICOSz、CD2z或OX40z。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域（例如，CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、

CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD28鉸鏈域、CD28跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含含有SEQ ID NO: 196、224或225的胺基酸序列的多肽，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 196、224或225的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。

【0199】 在一些實施方式中，提供了靶向GPC2的嵌合抗原受體，其包含：

(a) 包含抗GPC2 V_HH的胞外域，該抗GPC2 V_HH包含含有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的CDR1、含有SEQ ID NO: 43的胺基酸序列的CDR2、和含有SEQ ID NO: 74的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5個胺基酸取代的變體；(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域。在一些實施方式中，抗GPC2 V_HH部分包含含有SEQ ID NO: 105或130的胺基酸序列的V_HH域，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 105或130的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，胞內共刺激序列包含4-1BB、CD28z、CD27z、ICOSz、CD2z或OX40z。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域（例如，CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗

原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD28鉸鏈域、CD28跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含含有SEQ ID NO: 196、224或225的胺基酸序列的多肽，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 201或226的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。

【0200】 在一些實施方式中，提供了靶向GPC2的嵌合抗原受體，其包含：(a) 包含抗GPC2 V_HH的胞外域，該抗GPC2 V_HH包含含有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的CDR1、含有SEQ ID NO: 54的胺基酸序列的CDR2、和含有SEQ ID NO: 85的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5個胺基酸取代的變體；(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域。在一些實施方式中，抗GPC2 V_HH部分包含含有SEQ ID NO: 116或131-134的胺基酸序列的V_HH域，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 116或131-134的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，胞內共刺激序列包含4-1BB、CD28z、CD27z、ICOSz、CD2z或OX40z。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域（例如，CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD28鉸鏈域、CD28跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包

含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含含有SEQ ID NO: 212或227-230的胺基酸序列的多肽，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 212或227-230的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。

在一些實施方式中，提供了靶向GPC2的嵌合抗原受體，其包含：(a) 包含抗GPC2 V_HH的胞外域，該抗GPC2 V_HH包含含有SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的CDR1、含有SEQ ID NO: 58的胺基酸序列的CDR2、和含有SEQ ID NO: 89的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5個胺基酸取代的變體；(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域。在一些實施方式中，抗GPC2 V_HH部分包含含有SEQ ID NO: 120或135-137的胺基酸序列的V_HH域，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 120或135-137的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，胞內共刺激序列包含4-1BB、CD28z、CD27z、ICOSz、CD2z或OX40z。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域（例如，CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD28鉸鏈域、CD28跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含含有SEQ ID NO: 216或231-233的胺基酸序列的多肽，或

其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 216或231-233的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。

串聯CAR

【0201】 本揭露之串聯CAR可以包括CAS70950VH6-AS70950VH6-BBz (SEQ ID NO: 243)。本揭露之串聯CAR還可以包括抗GPC2雙特異性二價CAR，包括CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz (SEQ ID NO: 239)、CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz (SEQ ID NO: 240)、CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz (SEQ ID NO: 241)、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz (SEQ ID NO: 242)、CAS78117VH4-AS71529VH6-BBz (SEQ ID NO: 246) 和 CAS71529VH6-AS78117VH4-BBz (SEQ ID NO: 247)。

【0202】 在一些實施方式中，提供了靶向GPC2的串聯嵌合抗原受體，其包含：(a) 包含串聯抗GPC2 V_HH的胞外域；(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域。在一些實施方式中，抗GPC2 V_HH部分包含含有SEQ ID NO: 143-147、244或245的胺基酸序列的V_HH域，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 143-147、244或245的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3ζ。在一些實施方式中，胞內信號信號傳導域包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，胞內共刺激序列包含4-1BB、CD28z、CD27z、ICOSz、CD2z或OX40z。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域（例如，CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3ζ胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，

該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 V_HH部分、CD28鉸鏈域、CD28跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含含有SEQ ID NO: 243、239-242、246或247的胺基酸序列的多肽，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 243、239-242、246或247的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。

【0203】 在一些實施方式中，本申請提供了多價（例如二價、三價或更高價）嵌合抗原受體，其包含：(a) 胞外域，其包含與GPC2的第一表位特異性結合的sdAb部分和與GPC2的第二表位特異性結合的第二結合部分（例如sdAb或scFv）；(b) 跨膜域；和 (c) 胞內信號傳導域，其中第一表位和第二表位係不同的。在一些實施方式中，第一抗GPC2 sdAb位於第二GPC2結合部分（例如，第二抗GPC2 sdAb）的N-末端。在一些實施方式中，第一抗GPC2 sdAb位於第二GPC2結合部分（例如，第二抗GPC2 sdAb）的C-末端。在一些實施方式中，多價嵌合抗原受體特異性結合GPC2上的兩個不同的表位。在一些實施方式中，多價嵌合抗原受體特異性結合GPC2上的三個或更多個不同的表位。

【0204】 在一些實施方式中，結合部分例如sdAb（包括多個sdAb，或第一sdAb和/或第二sdAb）係駱駝科、嵌合、人或人源化的。在一些實施方式中，結合部分或sdAb經由肽鏈或肽連接子與彼此融合。在一些實施方式中，每個肽連接子長度不超過約50（例如不超過約35、25、20、15、10或5中任一個）個胺基酸。在一些實施方式中，跨膜域選自由以下組成之群組：CD8 α 、CD4、CD28、4-1BB、CD80、CD86、CD152、PD-1、CD2、CD27、ICOS和OX40。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含免疫效應細胞（例如T細胞）的初級胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、常見FcR γ （FCER1G）、Fc γ RIIa、FcR β （Fc ϵ R1b）、CD5、CD22、

CD79a、CD79b或CD66d。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，胞內共刺激序列衍生自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD40、PD-1、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、TNFRSF9、TNFRSF4、TNFRSF8、CD40LG、ITGB2、KLRC2、TNFRSF18、TNFRSF14、HAVCR1、LGALS9、DAP10、DAP12、CD83、CD83的配位基、及其組合。在一些實施方式中，胞內共刺激序列衍生自CD28、4-1BB、CD2、CD27、ICOS和OX40。在一些實施方式中，多價嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域（例如CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，多價嵌合抗原受體進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽，胞外域，CD8或CD28鉸鏈域，CD8、CD28、CD2、CD27、ICOS或OX40跨膜域，和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB、CD28、CD2、CD27、ICOS或OX40的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，多價嵌合抗原受體係單特異性的。在一些實施方式中，多價嵌合抗原受體係多特異性的，例如雙特異性的。

【0205】 本文所述之多價嵌合受體可以特別適用於藉由不同抗原結合位點經由協同結合來靶向多聚體抗原，或用於增強與抗原的結合親和力或親合力。本文所述之任何抗GPC2 sdAb均可以用於本文所述之多價嵌合受體的胞外域。

雙CAR

【0206】 雙CAR可以是任何兩個抗GPC2 CAR的組合，其中第一CAR和第二CAR中的每一個可以是單CAR或串聯CAR，即單CAR/單CAR、單CAR/串聯CAR、或串聯CAR/串聯CAR。雙CAR T細胞信號傳導的水平可以藉由操作每個第一和第二CAR的胞內域來調節。例如，第一CAR和第二CAR中的每個的胞內

域可以包含共刺激域（例如CD28、4-1BB（CD137）、ICOS、OX40（CD134）、CD27和/或DAP10）和/或來自T細胞受體的信號傳導域（例如來自T細胞受體的信號傳導域（例如CD3 ζ ））。例如，本揭露之雙CAR可以包括第一CAR和第二CAR，其各自具有包含共刺激域和來自T細胞受體的信號傳導域的胞內域。因此，當雙CAR結合抗原（例如雙特異性的）時，T細胞信號可以藉由來自T細胞受體的兩個信號傳導域傳遞。

【0207】 雙CAR可以是獨立地選自由以下組成之群組的任何兩個單一抗GPC2 CAR的組合：CAS70549-BBz、CAS70771-BBz、CAS70950-BBz、CAS71402-BBz、CAS71529-BBz、CAS71661-BBz、CAS72021-BBz、CAS72052-BBz、CAS72383-BBz、CAS72479-BBz、CAS72499-BBz、CAS72531-BBz、CAS72669-BBz、CAS72794-BBz、CAS72805-BBz、CAS72806-BBz、CAS72835-BBz、CAS77906-BBz、CAS77916-BBz、CAS77932-BBz、CAS77934-BBz、CAS77978-BBz、CAS77986-BBz、CAS78117-BBz、CAS78215-BBz、CAS78810-BBz、CAS79101-BBz、CAS79236-BBz、CAS79274-BBz、CAS79285-BBz、CAS79317-BBz、CAS70950VH6-BBz、CAS70950VH7-BBz、CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、CAS72052VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS78117VH5-BBz、CAS78117VH6-BBz、CAS78117VH7-BBz、CAS79236VH4-BBz、CAS79236VH5-BBz、CAS79236VH6-BBz、CAS77916VH6-BBz、CAS77916VH7-BBz、CAS77916VH8-BBz、CAS77916VH9-BBz、CAS77916VH10-BBz、GPC2-CD28z、C2-CD27z、GPC2-ICOSz、GPC2-CD2z和GPC2-OX40z，較佳的是CAS70950-BBz、CAS70950VH6-BBz、CAS71529-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS78117-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS79236-BBz、CAS79236VH6-BBz、GPC2-CD28z、GPC2-CD27z、GPC2-ICOSz、GPC2-CD2z、GPC2-OX40z、CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz、CAS72052VH5-

AS71529VH5-BBz 、 CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz 、 CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz 、 CAS70950VH6-AS70950VH6-BBz 、 CAS78117VH4-AS71529VH6-BBz和CAS71529VH6-AS78117VH4-BBz 。

【0208】 雙CAR可以是以下第一單一抗GPC2 CAR和第二CAR的組合，該第一單一抗GPC2 CAR選自由以下組成之群組：CAS70549-BBz、CAS70771-BBz、CAS70950-BBz、CAS71402-BBz、CAS71529-BBz、CAS71661-BBz、CAS72021-BBz、CAS72052-BBz、CAS72383-BBz、CAS72479-BBz、CAS72499-BBz、CAS72531-BBz、CAS72669-BBz、CAS72794-BBz、CAS72805-BBz、CAS72806-BBz、CAS72835-BBz、CAS77906-BBz、CAS77916-BBz、CAS77932-BBz、CAS77934-BBz、CAS77978-BBz、CAS77986-BBz、CAS78117-BBz、CAS78215-BBz、CAS78810-BBz、CAS79101-BBz、CAS79236-BBz、CAS79274-BBz、CAS79285-BBz、CAS79317-BBz、CAS70950VH6-BBz、CAS70950VH7-BBz、CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、CAS72052VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS78117VH5-BBz、CAS78117VH6-BBz、CAS78117VH7-BBz、CAS79236VH4-BBz、CAS79236VH5-BBz、CAS79236VH6-BBz、CAS77916VH6-BBz、CAS77916VH7-BBz、CAS77916VH8-BBz、CAS77916VH9-BBz、CAS77916VH10-BBz、GPC2-CD28z、GPC2-CD27z、GPC2-ICOSz、GPC2-CD2z、GPC2-OX40z、CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz、CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz、CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz、CAS70950VH6-AS70950VH6-BBz、CAS78117VH4-AS71529VH6-BBz 和 CAS71529VH6-AS78117VH4-BBz，較佳的是CAS70950-BBz、CAS70950VH6-BBz、CAS71529-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS78117-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS79236-BBz、CAS79236VH6-BBz、GPC2-CD28z、GPC2-CD27z、GPC2-ICOSz、GPC2-CD2z、

GPC2-OX40z、CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz、CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz、CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz、CAS70950VH6-AS70950VH6-BBz、CAS78117VH4-AS71529VH6-BBz 和 CAS71529VH6-AS78117VH4-BBz，該第二CAR與除了GPC2以外的分子（例如GD2和DLL3）結合並包含共刺激域（例如CD28、4-1BB（CD137）、ICOS、OX40（CD134）、CD27、和/或DAP10）和來自T細胞受體的信號傳導域，例如來自T細胞受體的信號傳導域（例如CD3 ζ ）。

【0209】 在一些實施方式中，提供了雙嵌合抗原受體系統，其包含：(a) 包含胞外域的第一嵌合抗原受體，該胞外域包含抗GPC2 sdAb（例如本文所述之抗GPC2 V_HH中任一個）、跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB或CD28的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列；和 (b) 包含胞外域的第二嵌合抗原受體，該胞外域包含抗GD2或DLL3 sdAb或scFv、跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB或CD28的胞內共刺激序列和CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，跨膜域選自由以下組成之群組：CD8 α 、CD4、CD28、4-1BB、CD80、CD86、CD152和PD-1。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 。在一些實施方式中，胞內共刺激序列衍生自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD40、PD-1、整合蛋白亞基 α L（LFA-1）、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、TNF受體超家族成員（TNFRSF）9、TNFRSF4、TNFRSF8、CD40配位基（CD40LG）、整合蛋白亞基 β （ITGB）2、殺傷細胞凝集素樣受體（KLR）C2、TNFRSF18、TNFRSF14、A型肝炎病毒細胞受體（HAVCR）1、半乳凝素9（LGALS9）、造血細胞訊息傳遞因子（DAP10）、跨膜免疫信號傳導銜接子TYROBP（DAP12）、CD83、CD83的配位基及其組合。在一些實施方式中，第一嵌合抗原受體和/或第二嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜

域的N-末端之間的鉸鏈域（例如CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，第一嵌合抗原受體和/或第二嵌合抗原受體進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。任何合適的抗GD2或DLL3 sdAb或scFv均可以用於本文所述之雙嵌合抗原受體系統。

分離的CAR

【0210】 分離的CAR不同於雙CAR，因為第一CAR可以包含共刺激域但不含來自T細胞受體的信號傳導域；而第二CAR可以包含來自T細胞受體的信號傳導域但不含共刺激域。因此，當分離的CAR結合抗原（例如雙特異性的）時，T細胞信號可以藉由第一CAR的共刺激域和來自第二CAR的T細胞受體的信號傳導域來傳遞。例如，本揭露之分離的CAR可以具有第一CAR和第二CAR，該第一CAR包含結合GPC2的具有選自SEQ ID NO: 93-142的胺基酸序列的V_HH單結合域，該第二CAR包含結合除了GPC2以外的分子（例如，GD2和DLL3）的V_HH單結合域。第一CAR還可以是單特異性或雙特異性二價串聯CAR。第一CAR可以具有來自T細胞受體的信號傳導域（例如CD3 ζ ），並且第二CAR可以具有共刺激域（例如CD28或4-1BB）並且反之亦然。

【0211】 在一些實施方式中，提供了分離的嵌合抗原受體系統，其包含：

(a) 包含胞外域的第一嵌合抗原受體，該胞外域包含抗GPC2 sdAb（例如本文所述之抗GPC2 V_HH中任一個）、跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含免疫效應細胞（例如T細胞）的初級胞內信號傳導序列，其中視需要該胞內信號傳導域不包含胞內共刺激序列；(b) 包含胞外域的第二嵌合抗原受體，該胞外域包含特異性結合第二抗原或表位的第二結合部分（例如，sdAb、scFv或受體的胞外域）、跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含胞內共刺激序列，其中視需要該胞內信號傳導域不包含初級胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，第二抗原係GD2或DLL3。

【0212】 在一些實施方式中，跨膜域選自由以下組成之群組：CD8 α 、CD4、CD28、4-1BB、CD80、CD86、CD152和PD-1。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、常見FcR γ (FCER1G)、Fc γ RIIa、FcR β (Fc ϵ R1b)、CD5、CD22、CD79a、CD79b或CD66d。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 。在一些實施方式中，胞內共刺激序列衍生自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD40、PD-1、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、TNFRSF9、TNFRSF4、TNFRSF8、CD40LG、ITGB2、KLRC2、TNFRSF18、TNFRSF14、HAVCR1、LGALS9、DAP10、DAP12、CD83、CD83的配位基、及其組合。在一些實施方式中，胞內共刺激序列衍生自CD28或4-1BB。在一些實施方式中，第一嵌合抗原受體和/或第二嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域（例如CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，第一嵌合抗原受體和/或第二嵌合抗原受體進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。在一些實施方式中，第一嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 sdAb、CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含CD3 ζ 胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，第二嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、第二結合域、CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB或CD28的胞內共刺激序列。

【0213】 在一些實施方式中，提供了分離的嵌合抗原受體系統，其包含：
 (a) 包含胞外域的第一嵌合抗原受體，該胞外域包含抗GPC2 sdAb（例如本文所述之抗GPC2 sdAb V_HH中任一個）、跨膜域和胞內域，該胞內域包含含有胞內共刺激序列的胞內信號傳導域，其中視需要該胞內信號傳導域不包含初級胞內信號傳導序列；
 (b) 包含胞外域的第二嵌合抗原受體，該胞外域包含特異性結合第

二抗原或表位的第二結合部分（例如，sdAb、scFv或受體的胞外域）、跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含免疫效應細胞（例如T細胞）的初級胞內信號傳導序列，其中視需要該胞內信號傳導域不包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，第二抗原係GD2或DLL3。在一些實施方式中，跨膜域選自由以下組成之群組：CD8 α 、CD4、CD28、4-1BB、CD80、CD86、CD152和PD-1。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、常見FcR γ （FCER1G）、Fc γ RIIa、FcR β （Fc ϵ R1b）、CD5、CD22、CD79a、CD79b或CD66d。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 。在一些實施方式中，胞內共刺激序列衍生自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD40、PD-1、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、TNFRSF9、TNFRSF4、TNFRSF8、CD40LG、ITGB2、KLRC2、TNFRSF18、TNFRSF14、HAVCR1、LGALS9、DAP10、DAP12、CD83、CD83的配位基、及其組合。在一些實施方式中，胞內共刺激序列衍生自CD28或4-1BB。在一些實施方式中，第一嵌合抗原受體和/或第二嵌合抗原受體進一步包含位於胞外域的C-末端和跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域（例如CD8鉸鏈域）。在一些實施方式中，第一嵌合抗原受體和/或第二嵌合抗原受體進一步包含訊息肽（例如CD8訊息肽）。在一些實施方式中，第一嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、抗GPC2 sdAb、CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含衍生自4-1BB或CD28的胞內共刺激序列。在一些實施方式中，第二嵌合抗原受體包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：CD8訊息肽、第二結合域、CD8鉸鏈域、CD8跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含CD3 ζ 胞內信號傳導序列。

【0214】 免疫效應細胞（例如T細胞）通常可以使用如描述於例如以下中之方法進行活化或擴增：美國專利案號6,352,694；6,534,055；6,905,680；6,692,964；
第61頁，共 142 頁(發明說明書)

5,858,358 ; 6,887,466 ; 6,905,681 ; 7,144,575 ; 7,067,318 ; 7,172,869 ; 7,232,566 ; 7,175,843 ; 5,883,223 ; 6,905,874 ; 6,797,514 ; 6,867,041 ; 以及美國專利申請公開案號2006/0121005，其內容藉由引用以其整體特此併入本文。免疫效應細胞的實例包括T細胞，例如 α/β T細胞和 γ/δ T細胞、B細胞、天然殺傷（NK）細胞、天然殺傷T（NKT）細胞、肥大細胞、和骨髓衍生的吞噬細胞。在一些實施方式中，免疫細胞係T細胞，例如細胞毒性T細胞和/或輔助T細胞。在一些實施方式中，T細胞係CD4⁺/CD8⁻、CD4⁻/CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁻/CD8⁻或其組合。在一些實施方式中，T細胞在表現CAR並與靶細胞（例如GPC2⁺腫瘤細胞）結合後產生IL-2、TFN和/或TNF。在一些實施方式中，CD8⁺ T細胞在表現CAR並與靶細胞結合後裂解抗原特異性靶細胞。在一些實施方式中，免疫細胞係 γ/δ T細胞。

【0215】 例如在US 2016/0185861中描述了形成表現CAR的細胞之方法，其內容藉由引用以其整體特此併入本文。

治療方法

【0216】 在一些實施方式中，提供了治療GPC2陽性疾病之方法，該GPC2陽性疾病由以下組成：急性淋巴母細胞性白血病細胞、尤文氏肉瘤細胞、神經母細胞瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、肺癌、腦癌、子宮癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、胃癌、頭頸癌、乳癌、胰臟癌、卵巢癌、腎癌、食道癌、睪丸癌和皮膚癌。在一些實施方式中，提供了治療個體（例如人個體）的疾病（例如癌症，如神經母細胞瘤、小細胞肺癌和成神經管細胞瘤）之方法，該方法包括向個體施用有效量的包含工程化免疫細胞（例如T細胞）的藥物組成物，該工程化免疫細胞包含：抗GPC2嵌合抗原受體，該抗GPC2嵌合抗原受體包含：(a) 包含抗GPC2 V_HH（例如本文所述之抗GPC2 V_HH中任一個）的胞外域；(b) 跨膜域；和(c) 胞內信號傳導域。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含免疫效應細胞（例如T細胞）的初級胞內信號傳導序列。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍

生自CD3 ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b或CD66d。在一些實施方式中，初級胞內信號傳導序列衍生自CD3 ζ 。在一些實施方式中，胞內信號傳導域包含胞內共刺激序列。在一些實施方式中，胞內共刺激序列衍生自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD40、PD-1、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、TNFRSF9、TNFRSF4、TNFRSF8、CD40LG、ITGB2、KLRC2、TNFRSF18、TNFRSF14、HAVCR1、LGALS9、DAP10、DAP12、CD83、CD83的配位基、及其組合。在一些實施方式中，胞內共刺激序列源自共刺激分子。在一些實施方式中，胞內共刺激序列包含4-1BB、CD28z、CD27z、ICOSz、CD2z或OX40z。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含：(a) 包含抗GPC2 V_HH（例如本文所述之抗GPC2 V_HH或串聯抗GPC2 V_HH中任一個）的胞外域；(b) 跨膜域；和(c) 包含CD3 ζ 胞內信號傳導序列和衍生自CD28或4-1BB的胞內共刺激序列的胞內信號傳導域。在一些實施方式中，抗GPC2 V_HH包含以下中的任一個：(1) 包含SEQ ID NO: 1-30的胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 31-61的胺基酸序列的CDR2、和包含SEQ ID NO: 62-92的胺基酸序列的CDR3，或其在CDR中包含多達約5個胺基酸取代的變體；在一些實施方式中，抗GPC2 V_HH包含含有SEQ ID NO: 93-142、143-147和244-245中任一個的胺基酸序列的V_HH域，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 93-142、143-147和244-245中任一個的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。在一些實施方式中，抗GPC2嵌合抗原受體包含SEQ ID NO: 189-238和248-252中任一個的胺基酸序列，或其包含以下胺基酸序列的變體，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 189-238和248-252中任一個的胺基酸序列具有至少約95%序列同一性。在一些實施方式中，GPC2嵌合抗原受體包含SEQ ID NO: 239-243和246-247的胺基酸序列。在一些實施方式中，工程化免疫細胞表現安全開關抗原或表位，例如CD52、EGFR或CD20。在一些實施方式中，該方

法進一步包括隨後施用有效量的與安全開關抗原或表位特異性結合的治療性抗體。

【0217】 在一些實施方式中，可以藉由向受試者施用試劑來治療和/或擾亂疾病或障礙以體內調節基因工程化細胞，例如以促進、增強或提高基因工程化細胞（例如向受試者施用的表現本揭露之CAR的T細胞）的擴增。在特定的實施方式中，該試劑係藥劑。在一些實施方式中，該試劑係治療劑。在一些實施方式中，該試劑係免疫調節劑。在一些實施方式中，該試劑係化療劑。在一些實施方式中，該試劑（例如免疫調節劑）能夠抑制或阻斷分子功能或涉及所述分子的信號傳導途徑。在一些實施方式中，該分子可以在免疫細胞上表現或可以是免疫突觸的一部分，例如在T細胞或抗原呈遞細胞或與免疫反應相關的其他細胞上表現。在一些這樣的方面中，該分子係免疫抑制分子或該分子係免疫檢查點分子。在一些實施方式中，免疫檢查點分子或途徑係PD-1、CD274分子（PD-L1）、計劃性細胞死亡1配位基2（PD-L2）、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4（CTLA-4）、淋巴細胞活化基因3（LAG-3）、A型肝炎病毒細胞受體2（TIM3）、V-set免疫調節受體（VISTA）、腺苷2A受體（A2AR）或腺苷或涉及任何前述物質的途徑。

【0218】 示例性免疫檢查點抑制劑包括曲美木單抗（CTLA-4阻斷抗體，也稱為替西木單抗，CP-675,206）、抗OX40、PD-L1單株抗體（抗B7-H1；MEDI4736，又稱度伐單抗）、MK-3475（PD-1阻斷劑）、納武單抗（抗PD-1抗體）、CT-011（抗PD-1抗體）、BY55單株抗體、AMP224（抗PD-L1抗體）、BMS-936559（抗PD-L1抗體）、MPLDL3280A（抗PD-L1抗體）、MSB0010718C（抗PD-L1抗體）和伊匹單抗（抗CTLA-4抗體，也稱為Yervoy®，MDX-010和MDX-101）。免疫調節抗體的示例包括但不限於：達利珠單抗（賽尼哌）、貝伐單抗（AVASTIN®）、巴厘昔單抗、伊匹單抗、納武單抗、派姆單抗、MPDL3280A、皮地利珠單抗（CT-011）、MK-3475、BMS-936559、MPDL3280A（阿特珠單抗）、曲美木單抗、

IMP321、BMS-986016、LAG525、烏瑞魯單抗、PF-05082566、TRX518、MK-4166、達塞妥珠單抗 (SGN-40)、魯圖莫單抗 (lucatumumab) (HCD122)、SEACD40、CP-870、CP-893、MEDI6469、MEDI6383、MOXR0916、AMP-224、MSB0010718C (阿維魯單抗)、MEDI4736 (度伐單抗)、PDR001、rHIgM12B7、Ulocuplumab、BKT140、Varlilumab (CDX-1127)、ARGX-110、MGA271、立魯單抗 (lirilumab) (BMS-986015, IPH2101)、IPH2201、ARGX-115、依米妥珠單抗 (Emactuzumab)、CC-90002和MNRPI685A或其抗體結合片段。其他示例性免疫調節劑包括，例如阿夫土珠單抗 (afutuzumab)；培非格司亭 (pegfilgrastim)；3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮 (CAS: 191732-72-6)；沙利度胺、actimid (CC4047)；和IRX-2 (包括介白素1、介白素2和干擾素 γ 的人細胞介素的混合物，CAS 951209-71-5，可購自IRX Therapeutics)。

【0219】 在一些實施方式中，免疫調節劑係沙利度胺 (2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮) 或沙利度胺的類似物或衍生物。在某些實施方式中，沙利度胺衍生物包括具有相似的生物活性的沙利度胺的結構變體。示例性沙利度胺衍生物包括但不限於3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮、泊馬度胺、CC-1088、CDC-501和CDC-801，以及在以下中揭露的化合物：美國專利案號5,712,291；7,320,991；和8,716,315；美國申請號2016/0313300；以及PCT公開案 號WO 2002/068414和WO 2008/154252；其內容藉由引用以其整體特此併入。

【0220】 在一些實施方式中，該免疫調節劑係3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮，泊馬度胺，阿伐度胺，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮、泊馬度胺、阿伐度胺的立體異構物，或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、共結晶、包合物或多晶型物。在一些實施方式中，該免疫調節化合物係3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌

啉-2,6-二酮，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮的立體異構物，或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、共結晶、包合物或多晶型物。在一些實施方式中，該免疫調節化合物係3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮。

【0221】 在某些實施方式中，可以藉由向受試者施用化合物3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮和表現本揭露之CAR的T細胞來治療和/或擾亂疾病或障礙。CARs可以是選自由以下組成之群組的至少一個單價CAR：CAS70549-BBz、CAS70771-BBz、CAS70950-BBz、CAS71402-BBz、CAS71529-BBz、CAS71661-BBz、CAS72021-BBz、CAS72052-BBz、CAS72383-BBz、CAS72479-BBz、CAS72499-BBz、CAS72531-BBz、CAS72669-BBz、CAS72794-BBz、CAS72805-BBz、CAS72806-BBz、CAS72835-BBz、CAS77906-BBz、CAS77916-BBz、CAS77932-BBz、CAS77934-BBz、CAS77978-BBz、CAS77986-BBz、CAS78117-BBz、CAS78215-BBz、CAS78810-BBz、CAS79101-BBz、CAS79236-BBz、CAS79274-BBz、CAS79285-BBz、CAS79317-BBz、CAS70950VH6-BBz、CAS70950VH7-BBz、CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、CAS72052VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS78117VH5-BBz、CAS78117VH6-BBz、CAS78117VH7-BBz、CAS79236VH4-BBz、CAS79236VH5-BBz、CAS79236VH6-BBz、CAS77916VH6-BBz、CAS77916VH7-BBz、CAS77916VH8-BBz、CAS77916VH9-BBz和CAS77916VH10-BBz、GPC2-CD28z、C2-CD27z、GPC2-ICOSz、GPC2-CD2z和GPC2-OX40z，較佳的是CAS70950-BBz、CAS70950VH6-BBz、CAS71529-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS78117-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS79236-BBz、CAS79236VH6-BBz、GPC2-CD28z、GPC2-CD27z、GPC2-ICOSz、GPC2-CD2z和GPC2-OX40z，和/或包括CAS70950VH6-AS70950VH6-BBz的單價串聯CAR，和

/ 或包括以下的多價串聯 CAR：CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz、CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz、CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz、CAS78117VH4-AS71529VH6-BBz 和 CAS71529VH6-AS78117VH4-BBz，較佳的是CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz、CAS78117VH4-AS71529VH6-BBz 和 CAS71529VH6-AS78117VH4-BBz。

【0222】 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮經FDA批准用於治療多發性骨髓瘤、與5q缺失有關的骨髓發育不良症候群以及最近用於治療復發性/難治性外膜細胞淋巴瘤（MCL）。3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮通常是沙利度胺的合成衍生物，並且目前被認為具有多種免疫調節作用，包括促進T細胞和抗原呈遞細胞（APC）之間免疫突觸形成。例如，在一些情況下，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮調節T細胞反應並導致介白素（IL）-2在CD4⁺和CD8⁺T細胞中的產生增加，誘導T輔助（Th）反應從Th2向Th1轉移，抑制T細胞調節子集（Tregs）的擴增，並改善濾泡性淋巴瘤和慢性淋巴細胞性白血病（CLL）中免疫突觸的功能（Otahal等人，Oncoimmunology (2016) 5(4):e1115940）。3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮在患有多發性骨髓瘤（MM）患者中也具有直接的殺腫瘤活性，並藉由影響支持性細胞（如在淋巴組織的微環境中發現的呵護樣（nurse-like）細胞）來直接和間接調節CLL腫瘤細胞的存活。3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮還可以響應於藉由CD3連接或樹突細胞介導的活化的T細胞活化來增強T細胞增殖和干擾素 γ 產生。另外，認為3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮可藉由增強的NK細胞活化來減少促炎細胞介素（包括TNF- α 、IL-1、IL-6和IL-12）的增殖並增強抗體依賴性細胞毒性（ADCC）。3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二

酮還可以誘導惡性B細胞表現更高水平的免疫刺激分子，例如CD80、CD86、HLA-DR、CD95和CD40（Fecteau等人，Blood (2014) 124(10): 1637-1644）。小腦蛋白（一種E3泛素連接酶）被鑒定係沙利度胺誘導的致畸作用的主要靶標（Ito等人，T, (2010) Science 327:1345-1350）。3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)吡啶-2,6-二酮也靶向小腦蛋白，並且已表明這導致c-Myc和IRF4表現降低同時還增加導致G1細胞週期停滯的p21的表現（Lopez-Girona等人，(2012) Leukemia 26: 2326-2335）。

【0223】在某些實施方式中，該藥劑係3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)吡啶-2,6-二酮或沙利度胺衍生物。在特定的實施方式中，該藥劑係3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)吡啶-2,6-二酮。在一些實施方式中，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)吡啶-2,6-二酮或沙利度胺衍生物以從約0.1 μM 至約10 mM、從約0.5 μM 至約5 mM、從約1 μM 至約2 mM、從約1 μM 至約1 mM、從約1 μM 至約500 μM 、從約1 μM 至約400 μM 、從約1 μM 至約300 μM 、從約1 μM 至約200 μM 、從約1 μM 至約100 μM 、從約1 μM 至約50 μM 、從約1 μM 至約40 μM 、從約1 μM 至約30 μM 、從約1 μM 至約20 μM 、從約1 μM 至約15 μM 、從約1 μM 至約10 μM 、從約5 μM 至約15 μM 、或從約5 μM 至約10 μM 的劑量施用。在一些實施方式中，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)吡啶-2,6-二酮或沙利度胺衍生物以從約1 mg至約20 mg，例如從約1 mg至約10 mg、從約2.5 mg至約7.5 mg、從約5 mg至約15 mg，例如約5 mg、10 mg、15 mg或20 mg的劑量施用。在一些實施方式中，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)吡啶-2,6-二酮以從約10至5 mg/kg，例如約100 $\mu\text{g/kg}$ 至約2 mg/kg、約200 $\mu\text{g/kg}$ 至約1 mg/kg、約400 $\mu\text{g/kg}$ 至約600 $\mu\text{g/kg}$ ，例如約500 $\mu\text{g/kg}$ 的劑量施用。在特定的實施方式中，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)吡啶-2,6-二酮的劑量係或係約10 mg。在某些實施方式中，藉由向受試者施用單劑量的3-(4-胺基-1-

側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮來治療和/或擾亂病變。在特定的實施方式中，藉由向受試者施用多劑量的3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮來治療和/或擾亂病變。在特定的實施方式中，在一個或多個治療週期中，施用多個劑量的3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮。在一些實施方式中，治療週期包含藥物假期。在某些實施方式中，在21天的治療週期中，每天施用一次3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮，持續14天。在某些實施方式中，在28天的治療週期中，每天施用一次3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮，持續21天。

【0224】能以任何常規方式施用抗GPC2構建體或其藥物組成物，包括藉由注射、攝取、輸血、植入或移植。可以向患者經動脈、皮下、真皮內、瘤內、結內、髓內、肌內、靜脈內或者腹膜內施用藥物組成物。在一些實施方式中，全身性施用藥物組成物。在一些實施方式中，藉由輸注（例如靜脈輸注）向個體施用藥物組成物。用於免疫療法的輸注技術係本領域已知的（參見，例如Rosenberg等人，*New Eng. J. of Med.* 319: 1676 (1988)）。在一些實施方式中，藉由真皮內或皮下注射向個體施用藥物組成物。在一些實施方式中，藉由靜脈內注射施用組成物。在一些實施方式中，將組成物直接注射到腫瘤或淋巴結中。在一些實施方式中，將藥物組成物局部施用到腫瘤部位，例如直接到腫瘤細胞或具有腫瘤細胞的組織中。

【0225】本申請的藥物組成物的劑量和希望的藥物濃度可根據預想的特定用途而變化。確定合適的劑量或給藥途徑完全在熟悉該項技術者的技能範圍內。動物實驗為確定用於人類療法的有效劑量提供了可靠的指導。可以按照Mordenti, J.和Chappell, W. 「The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics,」 In *Toxicokinetics and New Drug Development*, Yacobi等人, Eds, Pergamon Press, New York 1989, 第42-46頁規定的原則進行有效劑量的種間推算。在本申請的範圍內，

第69頁，共 142 頁(發明說明書)

不同的配製物對於不同的治療和不同的障礙將是有效的，並且旨在治療特定器官或組織的施用可能需要以與向另一器官或組織不同的方式遞送。

【0226】 在一些實施方式中，其中該藥物組成物包含本文所述之抗GPC2構建體中任一個，該藥物組成物以每天按約10 ng/kg多達約100 mg/kg個體體重或更多的劑量施用，例如以約1 mg/kg/天至10 mg/kg/天的劑量施用，這取決於施用途徑。

【0227】 在一些實施方式中，其中該藥物組成物包含本文所述之工程化免疫細胞中任一個，該藥物組成物以至少約 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、或 10^9 個細胞/kg個體體重中任一的劑量施用。在一些實施方式中，該藥物組成物以約 10^4 至約 10^5 、約 10^5 至約 10^6 、約 10^6 至約 10^7 、約 10^7 至約 10^8 、約 10^8 至約 10^9 、約 10^4 至約 10^9 、約 10^4 至約 10^6 、約 10^6 至約 10^8 、或約 10^5 至約 10^7 個細胞/kg個體體重中任一的劑量施用。在一些實施方式中，該藥物組成物以至少約任何 1×10^5 、 2×10^5 、 3×10^5 、 4×10^5 、 5×10^5 、 6×10^5 、 7×10^5 、 8×10^5 、 9×10^5 、 1×10^6 、 2×10^6 、 3×10^6 、 4×10^6 、 5×10^6 、 6×10^6 、 7×10^6 、 8×10^6 、 9×10^6 、 1×10^7 個細胞/kg或更多的劑量施用。

【0228】 在一些實施方式中，施用一次藥物組成物。在一些實施方式中，施用多次（例如2、3、4、5、6、或更多次中的任一）藥物組成物。在一些實施方式中，每週施用一次至每年施用一次藥物組成物。在一些實施方式中，施用的間隔為約1週至1年。可以由醫藥領域技術人員藉由監測患者的疾病體征並且相應地調整治療，容易地確定用於具體患者的最佳劑量及治療方案。

【0229】 而且，可以藉由一次或多次施用或藉由連續輸注來施用劑量。在一些實施方式中，以分次劑量施用藥物組成物，例如約2、3、4、5、或更多次劑量中任一個。在一些實施方式中，在約一週內施用分次劑量。在一些實施方式中，均分劑量。在一些實施方式中，分次劑量為總劑量的約20%、約30%和約50%。

在一些實施方式中，連續分次劑量之間的時間隔為約1天、2天、3天或更長。對於幾天或更長的重複施用，取決於病症，持續進行治療直至出現疾病症狀的所希望的遏制。然而，其他劑量方案可能是有用的。藉由常規技術和測定容易監測該療法的進展。

【0230】 在一些實施方式中，藥物組成物的量可有效引起個體的客觀臨床反應。在一些實施方式中，藥物組成物的量可有效引起個體的疾病緩解（部分或完全）。在一些實施方式中，藥物組成物的量可有效預防個體癌症的復發或疾病進展。在一些實施方式中，藥物組成物的量可有效延長個體的存活期（例如無病存活期）。在一些實施方式中，藥物組成物可有效地改善個體的生活品質。

【0231】 在一些實施方式中，藥物組成物的量可有效抑制實性瘤或淋巴瘤的生長或減小其尺寸。在一些實施方式中，實性瘤或淋巴瘤的尺寸減小至少約10%（包括例如至少約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、或100%中任一）。在一些實施方式中，提供了抑制個體的實性瘤或淋巴瘤生長或減小其尺寸之方法。

【0232】 在一些實施方式中，藥物組成物的量可有效抑制個體的腫瘤轉移。在一些實施方式中，抑制至少約10%（包括例如至少約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、或100%中任一）轉移。在一些實施方式中，提供了抑制轉移至淋巴結之方法。在一些實施方式中，提供了抑制轉移至肺之方法。在一些實施方式中，提供了抑制轉移至肝之方法。轉移可以藉由本領域中任何已知之方法來評估，例如藉由血液測試、骨掃描、X射線掃描、CT掃描、PET掃描和生檢。

實例

以下實例僅是本發明之示例，因此不應視為以任何方式限制本發明。以下實例和詳細描述係作為說明而並不是作為限制而提供的。

實例1

【0233】 動物免疫和滴定

【0234】 1.1 動物免疫

【0235】 使用重組人磷脂酰肌醇蛋白聚糖2蛋白(R&D Systems, #2304-GP)作為免疫原對兩隻駱駝進行免疫。對動物頸部皮下免疫六次。在初次免疫期間，將完全弗氏佐劑(SIGMA, #F5881)與200 µg/劑量免疫原組合使用。將不完全弗氏佐劑(SIGMA, #F5506)和200 µg/劑量免疫原用於加強免疫。以1至2週的間隔對動物進行免疫。一隻動物還在第4次和第5次免疫時接受了兩次轉基因HEK293T/hGPC2細胞(1×10^7 ，內部構建，參考實例3)注射，該細胞穩定表現hGPC2。在免疫前階段以及第3次和第5次免疫後收集外周血樣品。使用蛋白G和蛋白A樹脂從血清中分級分離IgG亞類，並藉由基於ELISA和基於細胞的測定驗證抗原特異性體液免疫反應(圖2A-圖2D)，顯示出足夠的反應誘發，這與重鏈免疫球蛋白(HCAb)的存在相關。為了確認抗原特異性單域抗體(sdAb)的滴定度，在最後一次免疫後5天收集100 mL血液樣品。分離淋巴細胞和血液血清，並保存在-80°C。

【0236】 1.2 IgG分級分離

【0237】 根據GenScript標準操作程序進行IgG亞類分級分離。使用蛋白G和蛋白A樹脂從終末採血血清中分級分離IgG亞類。將1 mL血清樣品載入到1 mL HITRAP®蛋白G HP柱上，並用10 mL磷酸鹽緩衝液(20 mM, pH 7.0)洗滌該柱。用0.15M NaCl、0.58%乙酸(pH 3.5)洗脫IgG3(MW 100,000 Da)級分，並用1M Tris-HCl(pH 9.0)中和洗脫液至pH 7.4。隨後，用0.1 M甘氨酸-HCl(pH 2.7)洗脫IgG1(MW 170,000 Da)級分，並將洗脫液用1M Tris-HCl(pH 8.5)中和至pH

第72頁，共 142 頁(發明說明書)

7.4。然後將HITRAP®蛋白G HP柱的流液（flow-through）載入到1 mL HITRAP®蛋白A HP柱上，並用20 mL磷酸鹽緩衝液（20 mM，pH 7.0）洗滌該柱。用0.15 M NaCl、0.58%乙酸（pH 4.5）洗脫IgG2（MW 100,000 Da）級分，並用1M Tris-HCl（pH 9.0）中和洗脫液至pH 7.4。藉由OD280確定純化的IgG1、IgG2和IgG3抗體的濃度，並藉由還原和非還原SDS-PAGE分析評估每種抗體的純度。

【0238】 1.3 免疫反應測定

【0239】 藉由ELISA評估駱駝的免疫反應，其中測定血清樣品和純化的IgG與固定化免疫原的結合。評估在免疫前、第3次和第5次免疫後以及終末採血時收集的血清。將抗原在包被緩衝液中稀釋。將微量滴定板在4°C下用稀釋的抗原包被過夜。然後將板用洗滌緩衝液洗滌3次，然後在室溫下封閉2小時。隨後將板用洗滌緩衝液洗滌4次。將一系列稀釋的血清或IgG添加至板中，並在室溫下孵育1.5小時。然後將板用洗滌緩衝液洗滌4次。將HRP軛合的抗美洲駝IgG第二抗體（NOVUS，#NB7242）添加至板中，並在室溫下孵育1小時。洗滌後，將TMB底物添加至每個孔中，並孵育10分鐘，然後用1M HCl停止反應。為了定量結合，使用光譜儀測量每個孔在450 nm處的吸光度。如圖2A和圖2C中所示，來自經免疫動物的免疫後血清比免疫前血清在更高的稀釋度下與重組GPC2蛋白結合，數據表明針對人GPC2具有陽性體液免疫反應。在圖2B和圖2D中，所有示例性抗GPC2 V_HH-hIgG1Fc蛋白以劑量依賴性方式與重組GPC2蛋白結合，正如在450 nm處的吸光度與V_HH-hIgG1Fc蛋白的濃度正相關。

實例2

【0240】 V_HH噬菌體展示文庫構建

【0241】 2.1 RNA提取

【0242】 使用淋巴細胞分離培養基（TBD，#LTS1076）從經免疫駱駝的外周血樣品中分離淋巴細胞。根據製造商的說明書，使用TRIzol®試劑（LIFE
第73頁，共 142 頁(發明說明書)

technologies, #15596-026) 從每個樣品中分離總RNA。藉由凝膠電泳評估總RNA的數量和品質，並藉由測量OD260/280處的吸光度進行定量。

【0243】 2.2 V_HH擴增和噬菌體文庫構建

【0244】 根據製造商的方案，使用PrimeScript™第1股cDNA合成套組（Takara, #6110A），針對每個血液樣品用寡聚(dT)20引物對RNA進行逆轉錄以生成cDNA文庫。使用特異性引物從cDNA文庫擴增編碼V_HH的核苷酸序列。根據GenScript標準操作程序擴增V_HH片段。使用聚合酶鏈反應（PCR）擴增重鏈免疫球蛋白的可變區。藉由瓊脂糖凝膠電泳分析DNA產物。隨後，V_HH PCR片段從瓊脂糖凝膠中消化，並連接到噬菌粒載體中。將具有V_HH基因片段的重組質體電轉移到大腸桿菌細胞中。將轉化的細胞稀釋，並鋪板在補充有100 µg/mL胺苄青黴素的2*YT板上。成功轉染的大腸桿菌帶有胺苄青黴素抗性基因，可使其在YT板上形成菌落。計算菌落數以估計展示文庫的大小。隨機選取單個菌株並定序以檢查文庫的品質。為了產生用於質體分離的細胞，將轉染的大腸桿菌細胞鋪板在補充有100 µg/mL胺苄青黴素和2%葡萄糖的YT板上。刮下菌落，在-80°C下將轉染的細胞的等分試樣儲存在甘油中，作為文庫質體分離的儲備液。

實例3

【0245】 噬菌體展示淘選

【0246】 3.1 淘選

【0247】 使文庫儲備液生長至對數期，然後對文庫進行挽救並用PEG/NaCl沈澱，重懸於PBS中，並在-80°C下儲存。將構建的V_HH噬菌體文庫針對重組人GPC2蛋白（R&D, #2304-GP）或HEK293T/hGPC2細胞系（內部參考實例3構建）進行淘選以獲得具有反選擇的人GPC1/GPC3（R&D, #4519-GP；R&D, #2119-GP）蛋白或HEK293T空白血球（ATCC, #CRL-1573）的輸出噬菌體。分析每個

輸出的富集因子（相對於對照，洗脫液中存在的噬菌體#）、GPC2蛋白和細胞陽性菌株的多樣性和百分比（藉由ELISA & FACS）。

【0248】基於該等參數，將最佳輸出作為池亞選殖到可溶表現載體中用於高通量篩選。挑取菌落並在96深孔板（1 mL體積）中生長，並藉由添加IPTG（AMRESCO，#0487-100G）和0.05% Triton誘導上清液中單域抗體（sdAb）的表現。分析上清液與GPC2蛋白結合的能力（藉由ELISA），對陽性結合物進行定序，並選擇獨特的菌株進行進一步表徵。

【0249】 3.2 噬菌體ELISA

【0250】進行噬菌體ELISA以鑒定對靶抗原具有特異性的菌株。使單個輸出噬菌體菌株在96深孔板中生長，並藉由M13K07輔助噬菌體（NEB，# N0315S）挽救過夜。為了鑒定與抗原蛋白結合的菌株，將96孔ELISA微量滴定板分別用重組人GPC2蛋白或對照蛋白（GPC1/GPC3）在包被緩衝液中於4°C包被過夜，然後將板用封閉緩衝液封閉。封閉後，將來自過夜細胞培養物的每孔大約50 µL噬菌體上清液添加到板中，在4°C下孵育1.5小時。將板洗滌四次，並將HRP軛合的抗M13單株抗體添加至板中，在4°C下孵育45分鐘。將板再次洗滌五次，並將底物溶液添加至孔中用於顯色。測量每個孔在450 nm處的吸收。淘選後，隨機選擇ELISA陽性噬菌體菌株，並使用質體提取套組（kit）從輸出噬菌體製備DNA。

【0251】 3.3 噬菌體FACS

【0252】識別與表現GPC2的細胞結合的菌株。藉由用包含人GPC2（NM_152742.3）、食蟹獼猴（*Macaca fascicularis*）GPC2（NW_005092963.1）或馬來大狐蝠（*Pteropus vampyrus*）GPC2 ORF（NW_011888974.1）序列的plvx-EF1α-puro質體轉染HEK293 T細胞（ATCC，#CRL-1573）來製備穩定表現人GPC2、食蟹獼猴GPC2、馬來大狐蝠GPC2的HEK293T菌株。將噬菌體上清液添加到表現GPC2的HEK293T穩定細胞和SH-SY5Y腫瘤細胞（ATCC，#CRL-2266）

中，藉由M13噬菌體抗體（Sino biological，#11973-MM05T-H）檢測結合在細胞表面的殘留噬菌體。藉由流動式細胞測量術分析細胞。

【0253】 表1示出了根據本揭露之一些實施方式的駱駝V_HH中的CDR1、CDR2和CDR3。

[表1]

抗體	ID	CDR1序列	ID	CDR2序列	ID	CDR3序列
AS70549	1	RYTGRSSC	31	IYSDDGVT	62	ATRTTYPGVCPDNAAWYD Y
AS70771	2	GYTGK	32	IDDAGGT	63	AADTFRWFMRSGPINGSD YAY
AS70950	3	EFTYKNTC	33	IDSDGNT	64	AAGAYCGRLLLWIGNYAY
AS71402	4	GYTYNRN	34	MYTGSGTT	65	AADTARRGGSWSGPFKYD Y
AS71529	5	EYRYSSRY C	35	IDSNGSA	66	AADHLAYDCYSGATSVFR Y
AS71661	6	GTTFAHY NM	36	ISKYGGTT	67	AIGVLPSTAICAGAANY
AS72021	7	RNTYSSYC	37	IDNVKT	68	AAHLELCYYTDPMYQYEY NY
AS72052	8	GFRYASY C	38	IHSDGII	69	AAGAYCGADAILTLYDYA F
AS72383	9	GLTFDDSG	39	ITWNGRST	70	AAAFITKTGCSYE

AS72479	10	ETTDCRY V	40	ITSGGST	71	ESDPGWSGYHARRC
AS72499	11	RFTYSSYC	41	IEKDDST	72	AARIPGGNCGVVARMA Y
AS72531	12	GLTFAHY NM	42	ISKYGGT	73	AIGVLSSTARGPGAANY
AS72669	11	RFTYSSYC	43	FYTGGGRT	74	VAGFYCSGGYWEGDFGY
AS72794	13	GFTFDDY A	44	ISASGTTT	75	AADRFRDYCSDSWSHLYN YEYMH
AS72805	14	RLRVSNN C	45	LGSDGRT	76	AAADFSSGGYCNIASVYHS YFPY
AS72806	15	GYTYMPP C	46	IYGRGGST	77	AADNLCYATGILRSAYDYS Y
AS72835	16	GGYTSRT VC	47	IYRSGTT	78	AASPGYSDAACVSV PQAN R
AS77906	17	GVVKCDV E	48	IEAGGHT	79	VAAPRYYTLSCP KDF
AS77916	18	GYTSSWN C	49	IANRGHST	80	ATDTWACVGISTDFEY
AS77932	19	GYWYSVA W	50	VLNGGGRR	81	AAGNGVGHP L GPSEYNY
AS77934	20	GYTYSSYS	51	FFYSGGPT	82	AARRSNTNDYCFYPT YTY
AS77978	21	GATSCRW R	52	IANGAT	83	AADPRVYTSRCDRTY

AS77986	22	ASGYTYSS DS	53	ISTGGRST	84	AADGPSMTAIQALGDLYP VDFAW
AS78117	23	RYTYATY S	54	LDSVGAT	85	VVDPASAKVTYGSWSTPS YAY
AS78215	24	RYTFSSNC	55	IASASGYT	86	AARAGPCWSWAQADLYN Y
AS78810	25	GYTYYD	56	ISSSSST	87	AAGRYVGRKLEVYDYAY
AS79101	26	GDTYSNY C	57	IDSDGSR	88	ATDPKVACARVVEYGGG WYR
AS79236	27	GYTYSSYC	58	IDAGGRT	89	AVDVRTRCGGTWDGEAV YFPY
AS79274	28	KYAFCTY D	59	IDSRGNT	90	AAQIVGGALRCPRFAMY
AS79285	29	RYTVSNY C	60	ISTDGTT	91	AGVYGLIWYYKPCPAQRE WALQRYGY
AS79317	30	GYSSSSVC	61	IYVTLGSI	92	AAGGCGYRGVADVPEFTY
AS70950VH6	3	EFTYKNTC	33	IDSDGNT	64	AAGAYCGRLLLWIGNYAY
AS70950VH7	3	EFTYKNTC	33	IDSDGNT	64	AAGAYCGRLLLWIGNYAY
AS71529VH5	5	EYRYSSRY C	35	IDSNGSA	66	AADHLAYDCYSGATSVFR Y
AS71529VH6	5	EYRYSSRY C	35	IDSNGSA	66	AADHLAYDCYSGATSVFR Y

AS72052VH5	8	GFRYASY C	38	IHSDGII	69	AAGAYCGADAILTLYDYA F
AS72052VH6	8	GFRYASY C	38	IHSDGII	69	AAGAYCGADAILTLYDYA F
AS72669VH6	11	RFTYSSYC	43	FYTGGGRT	74	VAGFYCSGGYWEGDFGY
AS78117VH4	23	RYTYATY S	54	LDSVGAT	85	VVDPASAKVTYGSWSTPS YAY
AS78117VH5	23	RYTYATY S	54	LDSVGAT	85	VVDPASAKVTYGSWSTPS YAY
AS78117VH6	23	RYTYATY S	54	LDSVGAT	85	VVDPASAKVTYGSWSTPS YAY
AS78117VH7	23	RYTYATY S	54	LDSVGAT	85	VVDPASAKVTYGSWSTPS YAY
AS79236VH4	27	GYTYSSYC	58	IDAGGRT	89	AVDVRTRCGGTWDGEAV YFPY
AS79236VH5	27	GYTYSSYC	58	IDAGGRT	89	AVDVRTRCGGTWDGEAV YFPY
AS79236VH6	27	GYTYSSYC	58	IDAGGRT	89	AVDVRTRCGGTWDGEAV YFPY
AS77916VH6	18	GYTSSWN C	49	IANRGHST	80	ATDTWACVGISTDFEY
AS77916VH7	18	GYTSSWN C	49	IANRGHST	80	ATDTWACVGISTDFEY

AS77916VH8	18	GYTSSWN C	49	IANRGHST	80	ATDTWACVGISTDFEY
AS77916VH9	18	GYTSSWN C	49	IANRGHST	80	ATDTWACVGISTDFEY
AS77916VH1 0	18	GYTSSWN C	49	IANRGHST	80	ATDTWACVGISTDFEY

【0254】 根據本揭露之一些實施方式，駱駝V_HH胺基酸序列可以包括AS70549 (SEQ ID NO: 93)、AS70771 (SEQ ID NO: 94)、AS70950 (SEQ ID NO: 95)、AS71402 (SEQ ID NO: 96)、AS71529 (SEQ ID NO: 97)、AS71661 (SEQ ID NO: 98)、AS72021 (SEQ ID NO: 99)、AS72052 (SEQ ID NO: 100)、AS72383 (SEQ ID NO: 101)、AS72479 (SEQ ID NO: 102)、AS72499 (SEQ ID NO: 103)、AS72531 (SEQ ID NO: 104)、AS72669 (SEQ ID NO: 105)、AS72794 (SEQ ID NO: 106)、AS72805 (SEQ ID NO: 107)、AS72806 (SEQ ID NO: 108)、AS72835 (SEQ ID NO: 109)、AS77906 (SEQ ID NO: 110)、AS77916 (SEQ ID NO: 111)、AS77932 (SEQ ID NO: 112)、AS77934 (SEQ ID NO: 113)、AS77978 (SEQ ID NO: 114)、AS77986 (SEQ ID NO: 115)、AS78117 (SEQ ID NO: 116)、AS78215 (SEQ ID NO: 117)、AS78810 (SEQ ID NO: 118)、AS79101 (SEQ ID NO: 119)、AS79236 (SEQ ID NO: 120)、AS79274 (SEQ ID NO: 121)、AS79285 (SEQ ID NO: 122) 和AS79317 (SEQ ID NO: 123)。

【0255】 駱駝V_HH核酸序列可以包括AS70549 (SEQ ID NO: 148)、AS70771 (SEQ ID NO: 149)、AS70950 (SEQ ID NO: 150)、AS71402 (SEQ ID NO: 151)、AS71529 (SEQ ID NO: 152)、AS71661 (SEQ ID NO: 153)、AS72021 (SEQ ID NO: 154)、AS72052 (SEQ ID NO: 155)、AS72383 (SEQ ID NO: 156)、AS72479 (SEQ ID NO: 157)、AS72499 (SEQ ID NO: 158)、AS72531 (SEQ ID NO: 159)、

AS72669 (SEQ ID NO: 160)、AS72794 (SEQ ID NO: 161)、AS72805 (SEQ ID NO: 162)、AS72806 (SEQ ID NO: 163)、AS72835 (SEQ ID NO: 164)、AS77906 (SEQ ID NO: 165)、AS77916 (SEQ ID NO: 166)、AS77932 (SEQ ID NO: 167)、AS77934 (SEQ ID NO: 168)、AS77978 (SEQ ID NO: 169)、AS77986 (SEQ ID NO: 170)、AS78117 (SEQ ID NO: 171)、AS78215 (SEQ ID NO: 172)、AS78810 (SEQ ID NO: 173)、AS79101 (SEQ ID NO: 174)、AS79236 (SEQ ID NO: 175)、AS79274 (SEQ ID NO: 176)、AS79285 (SEQ ID NO: 177) 和 AS79317 (SEQ ID NO: 178)。

實例4

【0256】 人源化和親和力測定

【0257】 使用NCBI Ig-Blast (ncbi.nlm.nih.gov/projects/igblast/) 在人種系數據庫中搜索親本抗體的可變域序列，以找到人受體（即與親本抗體具有高度同源性的人可變域）。人受體的CDR用其駱駝對應物代替，對抗原結合或抗體支架形成可能至關重要的殘基保持不變，從而產生一組人源化變體，在其名稱中用「VH」指示。

【0258】 將親本和人源化變體的DNA序列選殖到pcDNA3.4載體中，然後將質體轉染到HEK293-6E細胞中，收集上清液，並使用Biacore T200藉由表面電漿共振（SPR）測試親和力等級。

【0259】 根據本揭露之一些實施方式，人源化V_HH氨基酸序列可以包括AS70950VH6 (SEQ ID NO: 124)、AS70950VH7 (SEQ ID NO: 125)、AS71529VH5 (SEQ ID NO: 126)、AS71529VH6 (SEQ ID NO: 127)、AS72052VH5 (SEQ ID NO: 128)、AS72052VH6 (SEQ ID NO: 129)、AS72669VH6 (SEQ ID NO: 130)、AS78117VH4 (SEQ ID NO: 131)、AS78117VH5 (SEQ ID NO: 132)、AS78117VH6 (SEQ ID NO: 133)、AS78117VH7 (SEQ ID NO: 134)、AS79236VH4

(SEQ ID NO: 135) 、AS79236VH5 (SEQ ID NO: 136) 、AS79236VH6 (SEQ ID NO: 137) 、AS77916VH6 (SEQ ID NO: 138) 、AS77916VH7 (SEQ ID NO: 139) 、AS77916VH8 (SEQ ID NO: 140) 、AS77916VH9 (SEQ ID NO: 141) 、AS77916VH10 (SEQ ID NO: 142) 、AS71529VH5-AS72052VH5 (SEQ ID NO: 143) 、AS72052VH5-AS71529VH5 (SEQ ID NO: 144) 、AS70950VH6-AS71529VH6 (SEQ ID NO: 145) 、AS71529VH6-AS70950VH6 (SEQ ID NO: 146) 和 AS70950VH6-AS70950VH6 (SEQ ID NO: 147) 。

實例5

【0260】 抗GPC2 V_HH的親和力和特異性

【0261】 5.1 表面電漿共振 (SPR) 測定

【0262】 將每個示例性抗 GPC2 V_HH 序列選殖到包含人 IgG1Fc 片段 (hlgG1Fc) 序列的載體中，以促進抗GPC2 V_HH-hlgG1Fc的重組表現。獲得重組蛋白並純化用於SPR測定。使用BIAcore® T200分析系統 (GE Healthcare) 藉由SPR確定每種抗GPC2 V_HH-hlgG1Fc對GPC2的親和力。簡而言之，使用胺偶聯套組將重組人GPC2-His蛋白共價偶聯至一個或多個CM5感測器晶片。將示例性 V_HH-hlgG1Fc蛋白在運行緩衝液 (10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05% Tween-20，pH 7.4) 中連續稀釋，並以100 µL/min的流速注射到晶片細胞中持續100秒，然後僅注射緩衝液持續300秒，以使抗體解離。使用BIAcore® T200評估軟體3.0版本 (Langmuir結合，局部擬合，1:1結合模型) 確定解離速率常數 (KD)。六個V_HH-hlgG1Fc的結合親和力示於表1中。

[表 1]. 抗 GPC2 V_HH-hlgG1Fc 與重組人 GPC2-his 蛋白的結合親和力

結合物	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
AS78117VH4-hlgG1Fc	2.0E+05	1.7E-04	8.2E-10

AS79236VH6-hIgG1Fc	5.3E+05	1.9E-04	3.7E-10
AS70950VH6-hIgG1Fc	3.90E+05	1.10E-04	2.70E-10
AS71529VH6-hIgG1Fc	8.50E+05	4.40E-03	5.10E-09
AS71529VH6-			
	3.20E+05	6.10E-05	1.90E-10
AS70950VH6-hIgG1Fc			
AS72669VH6-hIgG1Fc	5.20E+05	7.70E-05	1.50E-10

【0263】 5.2 特異性結合測定

【0264】 為評估人源化抗GPC2 V_HH對重組人GPC2蛋白的特異性，進行基於ELISA的結合測定，以確定抗GPC2 V_HH的差異靶蛋白結合。簡而言之，將微孔板用2 μg/mL重組人GPC1-His（RD System，目錄號4519-GP）、GPC2-His（RD System，目錄號2304-GP）、GPC3-His（ACRO，目錄號GP3-H5223）、GPC4-Fc（RD System，目錄號9195-GP）、GPC5-His（RD System，目錄號2607-G5/CF）、GPC6-His（RD System，目錄號2845-GP）或重組小鼠GPC2-His（RD System，目錄號2355-GP）蛋白包被。用脫脂乳封閉重組人蛋白包被的板。將連續稀釋的人源化V_HH-hIgG1Fc重組抗體添加至板的每個孔中，並在4°C下孵育1.5 h。將樣品進一步用HRP軛合的山羊抗人IgG（H+L）第二抗體（Genescript，目錄號A00166-1）標記，並根據製造商的說明書用3,3',5,5'-四甲基聯苯胺（TMB）底物產生信號。對於GPC4，而是將V_HH-His重組抗體和抗His標籤第二抗體（Genescript，目錄號A00612）添加至GPC4-Fc包被的板中。用酶標儀測量在450 nm處的光密度。

【0265】 如圖 3A- 圖 3G 中所示，所有人源化 V_HH-hIgG1Fc 蛋白（AS78117VH4-hIgG1Fc、AS79236VH6-hIgG1Fc、AS70950VH6-hIgG1Fc 和 AS71529VH6-hIgG1Fc）均以高親和力與重組人GPC2蛋白結合。相比之下，人IgG1作為陰性對照，未顯示出與GPC家族蛋白結合，表明陽性信號係抗體特異性

的。特別地，AS78117VH4-hIgG1Fc、AS79236VH6-hIgG1Fc和AS70950VH6-hIgG1Fc比已報導的D3-GPC2-IgG1顯示出對人GPC2蛋白更好的特異性 [5]，因為它們與其他重組人和鼠GPC家族蛋白沒有交叉反應性。總之，數據表明人源化V_HH-hIgG1Fc蛋白可以特異性識別人GPC2蛋白。

【0266】 5.3 重組V_HH-His蛋白與靶細胞的結合

【0267】 藉由將抗GPC2 V_HH序列與N末端的小鼠Ig重鏈訊息肽序列（N' - MGWSWILLFLLSVTAGVHS-C；SEQ ID NO: 179）和C末端的6xHis-標籤（N' - HHHHHH-C'；SEQ ID NO: 180）融合來構建重組抗GPC2 V_HH-His蛋白。進一步優化密碼子用於在哺乳動物工程化免疫效應細胞中實現最佳表現。然後將獲得的核苷酸序列選殖到哺乳動物表現載體pCDNA3.4中以提供表現質體。

【0268】 使用流動式細胞測量術來確定人源化V_HH蛋白AS70950VH6、AS71529VH6、AS72669VH6和AS71529VH6-AS70950VH6抗GPC2 V_HH-HIS蛋白與表現人GPC2的細胞（SH-SY5Y和HEK293T/hGPC2）和表現食蟹獼猴GPC2的細胞（HEK293T/cynoGPC2）的結合親和力。簡而言之，將連續稀釋的抗GPC2 V_HH-HIS蛋白與2 × 10⁵個靶細胞在4°C下孵育30分鐘。洗滌後，在4°C下，將細胞進一步用THE™ His標籤抗體（iFluor 647）（Genescript，#A01802）標記30分鐘。藉由流動式細胞測量術測量螢光強度。使用用於Windows 6.02版本的GraphPad Prism將四參數可變斜率曲線擬合到每個組。如圖4A-圖4C中所示，示例性的AS70950VH6、AS71529VH6、AS72669VH6和AS71529VH6-AS70950VH6以劑量依賴性方式與SH-SY5Y、HEK293T/hGPC2和HEK293T/cynoGPC2特異性結合。

實例6

【0269】 單價GPC2特異性CAR T細胞的產生

【0270】 6.1 CAR的產生

【0271】 包含分離的抗GPC2 V_HH抗體片段的基於V_HH的單價CAR可以藉由將框內的編碼V_HH的核酸序列選殖到CD8 α 鉸鏈的鉸鏈域和融合至4-1BB和CD3 ζ 胞內信號傳導域的跨膜域來構建（圖5）。將核酸序列選殖到帶有EF1 α 啟動子的慢病毒載體骨架中。

【0272】 根據本揭露之一些實施方式，CAR的組分可以包括以下各項：

SEQ ID NO:	CAR的組分	序列
181	連接子	GGGSGGGSGGGGS
182	CD8 α 訊息肽	MALPVTALLPLALLHAARP
183	CD8 α 鉸鏈	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
184	CD8 α 跨膜域	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
253	CD28跨膜域	FWVLVVVGGLACYSLLVTVAFIHFWV
254	CD27跨膜域	ILVIFSGMFLVFTLAGALFLH
255	ICOS跨膜域	FWLPIGCAAFVVVCILGCILI
256	CD2跨膜域	IYLIIGICGGGSLLMVFVALLVFIYT
257	OX40跨膜域	VAAILGLGLVLGLLGPLAILL
185	4-1BB胞內域	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
186	CD28胞內域	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS
258	CD27胞內域	QRRKYRSNKGESPVPAEPCHYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP
259	ICOS胞內域	CWLTKKKYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTL
260	CD2胞內域	KRKKQRSRRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNPA TSQHPPPP GHR SQAPSHRPPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQQKG PPLPRPRVQP KPPHGAAENSLSPSSN

261	OX40胞內域	ALYLLRRDQRLPPDAHKKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI
187	CD3ε胞內域	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
188	P2A元件	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP

【0273】 根據本揭露之一些實施方式，包含駱駝V_HH序列的基於V_HH的示例性單價CAR可以包括CAS70549-BBz (SEQ ID NO: 189)、CAS70771-BBz (SEQ ID NO: 190)、CAS70950-BBz (SEQ ID NO: 191)、CAS71402-BBz (SEQ ID NO: 192)、CAS71529-BBz (SEQ ID NO: 193)、CAS71661-BBz (SEQ ID NO: 194)、CAS72021-BBz (SEQ ID NO: 195)、CAS72052-BBz (SEQ ID NO: 196)、CAS72383-BBz (SEQ ID NO: 197)、CAS72479-BBz (SEQ ID NO: 198)、CAS72499-BBz (SEQ ID NO: 199)、CAS72531-BBz (SEQ ID NO: 200)、CAS72669-BBz (SEQ ID NO: 201)、CAS72794-BBz (SEQ ID NO: 202)、CAS72805-BBz (SEQ ID NO: 203)、CAS72806-BBz (SEQ ID NO: 204)、CAS72835-BBz (SEQ ID NO: 205)、CAS77906-BBz (SEQ ID NO: 206)、CAS77916-BBz (SEQ ID NO: 207)、CAS77932-BBz (SEQ ID NO: 208)、CAS77934-BBz (SEQ ID NO: 209)、CAS77978-BBz (SEQ ID NO: 210)、CAS77986-BBz (SEQ ID NO: 211)、CAS78117-BBz (SEQ ID NO: 212)、CAS78215-BBz (SEQ ID NO: 213)、CAS78810-BBz (SEQ ID NO: 214)、CAS79101-BBz (SEQ ID NO: 215)、CAS79236-BBz (SEQ ID NO: 216)、CAS79274-BBz (SEQ ID NO: 217)、CAS79285-BBz (SEQ ID NO: 218) 和CAS79317-BBz (SEQ ID NO: 219)。根據本揭露之一些實施方式，包含駱駝V_HH序列的基於V_HH的示例性單價CAR可以包括CAS70549-BBz (SEQ ID NO: 189)、CAS70771-BBz (SEQ ID NO: 190)、CAS70950-BBz (SEQ ID NO: 191)、CAS71402-BBz (SEQ ID NO: 192)、CAS71529-BBz (SEQ ID NO: 193)、CAS71661-BBz

(SEQ ID NO: 194)、CAS72021-BBz (SEQ ID NO: 195)、CAS72052-BBz (SEQ ID NO: 196)、CAS72383-BBz (SEQ ID NO: 197)、CAS72479-BBz (SEQ ID NO: 198)、CAS72499-BBz (SEQ ID NO: 199)、CAS72531-BBz (SEQ ID NO: 200)、CAS72669-BBz (SEQ ID NO: 201)、CAS72794-BBz (SEQ ID NO: 202)、CAS72805-BBz (SEQ ID NO: 203)、CAS72806-BBz (SEQ ID NO: 204)、CAS72835-BBz (SEQ ID NO: 205)、CAS77906-BBz (SEQ ID NO: 206)、CAS77916-BBz (SEQ ID NO: 207)、CAS77932-BBz (SEQ ID NO: 208)、CAS77934-BBz (SEQ ID NO: 209)、CAS77978-BBz (SEQ ID NO: 210)、CAS77986-BBz (SEQ ID NO: 211)、CAS78117-BBz (SEQ ID NO: 212)、CAS78215-BBz (SEQ ID NO: 213)、CAS78810-BBz (SEQ ID NO: 214)、CAS79101-BBz (SEQ ID NO: 215)、CAS79236-BBz (SEQ ID NO: 216)、CAS79274-BBz (SEQ ID NO: 217)、CAS79285-BBz (SEQ ID NO: 218) 和CAS79317-BBz (SEQ ID NO: 219)。

【0274】根據本揭露之一些實施方式，包含人源化駱駝V_HH序列的基於V_HH的示例性單價CAR可以包括CAS70950VH6-BBz、CAS70950VH7-BBz、CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、CAS72052VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS78117VH5-BBz、CAS78117VH6-BBz、CAS78117VH7-BBz、CAS79236VH4-BBz、CAS79236VH5-BBz、CAS79236VH6-BBz、CAS77916VH6-BBz、CAS77916VH7-BBz、CAS77916VH8-BBz、CAS77916VH9-BBz、CAS77916VH10-BBz、GPC2-CD28z、GPC2-CD27z、GPC2-ICOSz、GPC2-CD2z和GPC2-OX40z。

【0275】 6.2 慢病毒產生、T細胞轉導和擴增

【0276】為產生病毒上清液，按照製造商的方案，以預先優化的比例用聚醚醯亞胺 (PEI) 將HEK-293T細胞用GPC2-CAR慢病毒載體psPAX2 (Addgene#12260) 和pMD2.G (Addgene#12259) 共轉染。轉染後收集上清液過

夜。將含病毒的上清液通過0.45 µm PES過濾器過濾，然後超速離心以濃縮慢病毒。將病毒等分試樣在-80°C下儲存。

【0277】 人PBMC購自HemaCare Corporation，並使用Miltenyi人PanT細胞分離套組（Miltenyi，#130096535）分離原代人T細胞。使用Miltenyi抗CD3/CD28微珠（Miltenyi，#130091441）以2:1的細胞與珠的比率活化純化的T細胞（包含> 98% CD3+細胞）並擴增24-48小時，並以 0.5×10^6 個細胞/mL懸浮在補充300 U/mL IL-2的生長培養基中。然後在8 µg/mL聚凝胺存在下，藉由在1000 g、32°C下離心1.5 h，用慢病毒原液轉導預活化的T細胞。然後將轉導的細胞轉移至細胞培養箱中在合適的條件下進行轉基因表現。每隔一天對細胞計數，並每2-3天供應新鮮的生長培養基。

【0278】 6.3 體外細胞毒性測定

【0279】 在8 mg/mL聚凝胺和300 IU/mL IL-2存在下，用慢病毒原液轉導預活化的T細胞。將T細胞和慢病毒在1000 g、32°C下離心1 h，並放入濕潤的細胞培養箱中在合適的條件下進行轉基因表現。在轉導後第5天或第7天或第10天，收穫轉導的T細胞，並在效應子（CAR T）與靶細胞比率為10:1或5:1或2:1或1:1或0.2:1下與腫瘤細胞共孵育20小時。靶細胞係人神經母細胞瘤細胞系SH-SY5Y（ATCC，#CRL-2266）、人神經母細胞瘤細胞系IMR-32細胞（ATCC，#CCL-127）、或人表皮樣癌細胞系A-431（ATCC，#CRL-1555）。為測定CAR T細胞對腫瘤細胞的細胞毒性，根據製造商的方案製備細胞毒性檢測套組（LDH）（Roche，#11644793001）測定試劑。將反應混合物添加到每個樣品的無細胞上清液中，以檢測從細胞釋放的LDH。藉由PHERStar酶標儀測量在OD492 nm和OD650 nm處的光密度。從總LDH量中減去在沒有效應細胞的情況下從靶細胞釋放的基線LDH和在沒有靶細胞的情況下從效應細胞釋放的基線LDH。在細胞毒性測定開始時，在不存在效應細胞的情況下藉由向靶細胞中添加終濃度為1%的

Triton-X100來獲得靶標最大釋放。在沒有效應細胞的情況下，來自靶細胞的上清液用於獲得靶標最小釋放。藉由以下公式計算特異性細胞毒性： $\% \text{靶細胞裂解} = 100 * [(OD \text{ CAR T細胞} + \text{靶細胞}) - (OD \text{ CAR T細胞}) - (OD \text{ 靶細胞}) + (OD \text{ 緩衝液背景})] / (OD \text{ 靶標最大釋放} - OD \text{ 靶標最小釋放})$ 。

【0280】 選擇示例性的靶向GPC2的單價CAR T細胞，並在細胞毒性測定中進行測試。如圖6A中所示，測試第一組單價GPC2 CAR T細胞。CAS70950-BBz、CAS71402-BBz、CAS71529-BBz、CAS71661-BBz、CAS72021-BBz、CAS72052-BBz、CAS72383-BBz、CAS72479-BBz、CAS72499-BBz、CAS72531-BBz、CAS72669-BBz、CAS72805-BBz、CAS72835-BBz、CAS72794-BBz、CAS72806-BBz、CAS70549-BBz和CAS70771-BBz的CAR T細胞表現出針對神經母細胞瘤細胞系SH-SY5Y細胞的不同水平的細胞毒性和細胞介素釋放，其中超過50%的基於V_HH的單價CAR T細胞顯示出針對SH-SY5Y的> 50%的細胞毒性。在顯示出針對SH-SY5Y超過50%細胞毒性且表現出相似細胞毒性的十一種示例性構建體（CAS70950-BBz、CAS71402-BBz、CAS71529-BBz、CAS71661-BBz、CAS72021-BBz、CAS72052-BBz、CAS72479-BBz、CAS72531-BBz、CAS72669-BBz、CAS72805-BBz和CAS70549-BBz）CAR T細胞中，選擇四種構建體（CAS70950-BBz、CAS71529-BBz、CAS72052-BBz和CAS72669-BBz）作為樣品用於進一步測試。

【0281】 測試第二組單價GPC2 CAR T細胞，並與從第一組選擇的三種構建體（CAS70950-BBz、CAS72052-BBz和CAS72669-BBz）比較其針對SH-SY5Y的細胞毒性。如圖6C中所示，測試了CAS77906-BBz、CAS77916-BBz、CAS77932-BBz、CAS77934-BBz、CAS77978-BBz、CAS77986-BBz、CAS78117-BBz、CAS78215-BBz、CAS78810-BBz、CAS79101-BBz、CAS79236-BBz、CAS79274-BBz、CAS79285-BBz、CAS79317-BBz的CAR T細胞，和來自先前研究的顯示了

有效抗腫瘤功效的三種CAR T細胞構建體。CAR T細胞表現出針對神經母細胞瘤細胞系SH-SY5Y細胞的不同水平的細胞毒性和細胞介素釋放，其中超過50%的基於V_HH的單價CAR T細胞顯示出針對SH-SY5Y的超過50%的細胞毒性。選擇顯示出更好細胞毒性的並等同於CAS70950-BBz、CAS72052-BBz和CAS72669-BBz CAR T細胞的七種示例性構建體（CAS77916-BBz、CAS78117-BBz、CAS77932-BBz、CAS77986-BBz、CAS78810-BBz、CAS79101-BBz和CAS79236-BBz）CAR T細胞中的兩種（CAS78117-BBz和CAS79236-BBz）作為樣品用於進一步測試。

【0282】 在首次人源化嘗試中，評估了一組示例性人源化單價GPC2 CAR T細胞之體外細胞毒性。如圖7A和圖7B中所示，將人源化構建體CAS70950VH6-BBz、CAS70950VH7-BBz、CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、CAS72052VH6-BBz和CAS72669VH6-BBz CAR T細胞與其親本構建體CAS70950-BBz、CAS72052-BBz和CAS72669-BBz CAR T細胞進行比較。CAR T細胞表現出針對神經母細胞瘤細胞系SH-SY5Y細胞的不同水平的細胞毒性和細胞介素釋放，其中超過70%的基於V_HH的單價CAR T細胞顯示出針對SH-SY5Y的超過50%的細胞毒性。在顯示出針對SH-SY5Y超過50%的細胞毒性的六種示例性人源化構建體（CAS70950VH6-BBz、CAS70950VH7-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、CAS72052VH6-BBz和CAS72669VH6-BBz）CAR T細胞中，選擇三種構建體（CAS70950VH6-BBz、CAS71529VH6-BBz和CAS72669VH6-BBz）作為樣品用於進一步測試。

【0283】 在第二次人源化嘗試中，評估了示例性人源化單價GPC2 CAR T細胞之體外細胞毒性。如圖7C和圖7D中所示，將CAS77916VH6-BBz、CAS77916VH7-BBz、CAS77916VH8-BBz、CAS77916VH9-BBz、CAS77916VH10-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS78117VH5-BBz、CAS78117VH6-BBz、CAS78117VH7-BBz、CAS79236VH4-BBz、CAS79236VH5-BBz、CAS79236VH6-

BBz的人源化單價GPC2 CAR T細胞與其親本構建體CAS79236-BBz、CAS77916-BBz和CAS78117-BBz進行比較。超過50%的基於V_HH的單價CAR T細胞顯示出針對SH-SY5Y超過50%的細胞毒性。在顯示出針對SH-SY5Y超過50%的細胞毒性並表現出與其親本構建體CAR T細胞相似的細胞毒性的六種示例性人源化構建體（CAS77916VH10-BBz、CAS78117VH4-BBz、CAS78117VH5-BBz、CAS78117VH6-BBz、CAS78117VH7-BBz、CAS79236VH6-BBz）中，選擇CAS78117VH4-BBz和CAS79236VH6-BBz作為樣品用於進一步測試。

【0284】在另一個實施方式中，在體外測定中比較從前兩次人源化中選擇的示例性人源化CAR T細胞構建體。與未轉導的對照T細胞（UnT）相比，藉由CAR T細胞治療，人源化基於V_HH的（CAS70950VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz、CAS78117VH4-BBz和CAS79236VH6-BBz）CAR T細胞針對多種GPC2陽性神經母細胞瘤細胞系SH-SY5Y（圖7E）和IMR-32（圖7F）表現出有效的細胞毒性，並在IMR-32殺滅方面增加至少7倍，在SH-SY5Y殺滅方面增加12倍。基於V_HH的人源化CAR T細胞（CAS70950VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz、CAS78117VH4-BBz和CAS79236VH6-BBz）的細胞毒性顯示出相當的針對GPC2陽性腫瘤細胞的細胞毒性水平。

【0285】在另一個實施方式中，選擇基於V_HH的示例性人源化（CAS70950VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz、CAS78117VH4-BBz和CAS79236VH6-BBz）CAR T細胞以研究CAR T細胞是否針對GPC2陰性腫瘤細胞具有非特異性細胞毒性。與UnT對照相似，圖7G顯示在CAS70950VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz、CAS78117VH4-BBz和CAS79236VH6-BBz中未觀察到針對GPC2陰性人表皮樣癌細胞系A-431的細胞毒性。該觀察表明，構建體CAS70950VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz、CAS78117VH4-BBz和CAS79236VH6-

BBz針對GPC2陽性細胞具有靶特異性並且是有效的，而針對GPC2陰性A-431細胞無顯著毒性。

【0286】 6.4 IFN γ 釋放

【0287】 除以上細胞毒性數據外，還收集了來自體外共培養測定的上清液，以評估CAR T細胞誘導的細胞介素釋放（例如干擾素 γ （即IFN γ ）的釋放）作為細胞毒性的另一種指標，將其按照製造商的說明書使用HTRF人IFN γ AlphaLISA套組（Perkin Elmer，#62HIFNGPEH）進行定量。如圖6B、圖6D、圖7B、圖7D和圖7H-圖7J中所示，在與GPC2陽性靶細胞SH-SY5Y和IMR-32共培養後，CAR T細胞釋放出高水平的IFN γ 。沒有檢測到針對GPC2陰性細胞系A-431的明顯細胞介素釋放。在共培養中未轉導的T細胞（UnT）未誘導IFN γ 的釋放。因此，細胞介素釋放數據與體外細胞毒性數據一致，這表明來自選定的CAR T細胞的細胞介素釋放具有GPC-2特異性。

實例7

【0288】 示例性多價GPC2嵌合抗原受體的製備

【0289】 如實例6中所述，將編碼藉由肽連接子軛合的多個不同V_HH的核酸序列連接到包含CD8 α 鉸鏈的鉸鏈域和與4-1BB和CD3 ζ 胞內信號傳導域融合的跨膜域的CAR信號域主鏈載體中。將核酸序列選殖到帶有EF1 α 啟動子的慢病毒載體骨架中。

【0290】 使用實例6中所述之方案，將攜帶CAR基因的慢病毒載體如所述進行包裝並滴定。使用Miltenyi人PanT細胞分離套組分離人T細胞，並使用Miltenyi抗CD3/CD28微珠活化。然後在8 μ g/mL聚凝胺存在下，藉由在1000 g、32°C下離心1.5 h，用慢病毒原液轉導預活化的T細胞。然後將轉導的細胞轉移至細胞培養箱中以便在合適的條件下進行轉基因表現。

【0291】 根據本揭露之一些實施方式，包含多個不同的人源化V_HH序列的基於多價和單價V_HH的示例性串聯CAR可以包括CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz (SEQ ID NO: 239)、CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz (SEQ ID NO: 240)、CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz (SEQ ID NO: 241)、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz (SEQ ID NO: 242) 和CAS70950VH6-AS70950VH6-BBz (SEQ ID NO: 243)、CAS78117VH4-AS71529VH6-BBz (SEQ ID NO: 246) 和CAS71529VH6-AS78117VH4-BBz (SEQ ID NO: 247)。

【0292】 7.1 體外細胞毒性測定

【0293】 在轉導後第5天或第8天或第10天，收穫轉導的T細胞，並在效應子(CAR T)與靶細胞比率為10:1或1:1或0.2:1下與腫瘤細胞共孵育20小時。為測定CAR T細胞對腫瘤細胞的細胞毒性，將細胞毒性檢測套組(LDH)(Roche, #11644793001)添加到培養上清液中，並如實例6中所述測量每種CAR T細胞構建體的特異性細胞毒性。

【0294】 在一個實施方式中，將二價GPC2串聯CAR T細胞(CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz、CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz、CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz)和單價GPC2串聯CAR T細胞(CAS70950VH6-AS70950VH6-BBz)與其親本單價GPC2CAR T細胞(CAS70950VH6-BBz、CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz)針對SH-SY5Y細胞進行比較，其中效應子與靶標比率為10:1，持續20小時。如圖8A中所示，表現CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz的CAR T細胞對GPC2串聯CAR T細胞的特異性裂解百分比係 $63.66 \pm 8.02\%$ ，表現CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz的CAR T細胞對GPC2串聯CAR T細胞的特異性裂解百分比係 $70.33 \pm 4.93\%$ ，表現CAS70950VH6-AS70950VH6-BBz的CAR T細胞對GPC2串聯CAR T細胞的特異性裂解百分比係 $59.00 \pm 6.08\%$ ，表現

第93頁，共 142 頁(發明說明書)

CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz的CAR T細胞對GPC2串聯CAR T細胞的特異性裂解百分比係 $59.33 \pm 4.72\%$ ，表現CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz的CAR T細胞對GPC2串聯CAR T細胞的特異性裂解百分比係 $83.00 \pm 4.58\%$ ，這與其親本單價CAR T細胞(CAS70950VH6-BBz、CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz和CAS72052VH5-BBz)相似。總之，數據表明二價CAR T細胞針對GPC2陽性細胞具有有效的抗腫瘤活性。

【0295】為了研究基於V_HH的人源化CAR T細胞的細胞毒性是否具有GPC2靶標特異性，使用基於V_HH的單價人源化CAR T細胞(CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、CAS70950VH6-BBz)和基於V_HH的人源化二價GPC2 CAR T細胞(CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz、CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz、CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz)與GPC2陽性神經母細胞瘤細胞系(SH-SY5Y和IMR-32)和GPC2陰性表皮樣癌細胞系A-431共培養(效應子與靶標比率為1:1)來建立細胞溶解測定。

【0296】圖8B顯示單價和二價GPC2 CAR T細胞針對SH-SY5Y細胞和IMR-32細胞的細胞毒性大於40%，除了表現CAS71529VH5-BBz的CAR T針對SH-SY5Y和IMR-32細胞的裂解活性低於30%。單價GPC2 CAR T細胞和二價GPC2 CAR T細胞針對A-431的裂解活性低於10%，在用未轉導T細胞處理的SH-SY5Y、IMR-32和A-431細胞中觀察到最低細胞裂解(圖8B)。總的來說，數據表明，基於V_HH的人源化二價和單價CAR T細胞可以以抗原特異性方式識別GPC2陽性腫瘤細胞，並表現出相當的針對GPC2陽性腫瘤細胞的細胞毒性。基於V_HH的人源化二價和單價CAR T細胞顯示出針對GPC2陰性細胞的裂解活性最低或無活性。

【0297】已經確定了GPC2 CAR T細胞的靶特異性，進行研究以確定GPC2 CAR T細胞是否針對GPC2陽性腫瘤細胞具有劑量依賴性細胞毒性。使用基於V_HH的人源化單價GPC2 CAR T細胞(CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、CAS70950VH6-BBz)和基於V_HH的人源化二價GPC2 CAR T細胞(CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz、CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz、CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz)與GPC2陽性神經母細胞瘤IMR-32細胞共培養(效應子與靶標比率為0.2:1和1:1)來建立20小時的細胞溶解測定。如圖8C中所示，在E:T比率為1:1下，二價GPC2 CAR T細胞針對IMR-32細胞的裂解活性的範圍為從「49%至66%」，平均為58%，這高於單價GPC2 CAR T細胞的平均活性(37%)。相比之下，當在效應子與靶標比率為0.2:1下，當用單價和二價GPC2 CAR T細胞處理時，針對IMR-32細胞的平均細胞毒性小於10%。GPC2 CAR T細胞針對IMR-32的細胞毒性係劑量依賴性的。此外，在用未轉導的T細胞處理的IMR-32細胞中觀察到最低細胞裂解。所有基於V_HH的單價和二價GPC2 CAR T細胞均顯示出相似的針對IMR-32的細胞毒性水平(圖8C)。總的來說，當與IMR-32細胞共培養時，二價CAR T細胞(CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz、CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz、CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz)表現出與單價CAR T細胞(CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、CAS70950VH6-BBz)相當的或比其更好的細胞溶解活性。

【0298】 7.2 IFN γ 釋放

【0299】如實例6中所述，收集來自體外共培養測定的上清液以評估CAR T細胞誘導的細胞介素釋放，例如干擾素 γ (即IFN γ)釋放。如圖8D-圖8F中所示，當與GPC2陽性靶細胞SH-SY5Y和IMR-32共培養時，表現單價GPC2的CAR T細胞(CAS71529VH5-BBz、CAS71529VH6-BBz、CAS72052VH5-BBz、

CAS70950VH6-BBz) 和二價GPC2 CAR T細胞 (CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz、CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz、CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz、CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz) 均釋放出高水平的IFN γ 。在GPC2陰性A-431細胞中未誘導出IFN γ 。在共培養中未轉導的T細胞(UnT)未誘導IFN γ 的釋放。數據表明,來自所選擇的CAR T細胞的細胞介素釋放具有GPC-2特異性。細胞介素釋放數據與體外細胞毒性數據一致。

實例8

【0300】 GPC2 CAR T在腫瘤異種移植小鼠中的體內功效

【0301】 為評估GPC2特異性CAR T細胞的體內抗腫瘤活性,對NCG小鼠(NOD-Prkdc Cd5 Il2rg Cd/NjuCrl)皮下注射神經母細胞瘤SH-SY5Y細胞。在腫瘤接種後9天,向植入腫瘤的小鼠靜脈內施用單劑量的未轉導的T細胞(10×10^6)或CAR T細胞(5×10^6) (圖9A)。CAR T細胞處理後,每3-4天藉由卡尺測量腫瘤的長度(L)和寬度(W)。使用以下公式估算腫瘤體積: $V = (W^2 \times L)/2$ 。治療後十四天,與經未轉導的T細胞治療的組相比,用表現CAS70950VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz和CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz CAR的T細胞治療的NCG小鼠均顯示出腫瘤負荷降低(圖9A)。CAS70950VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz和CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz CAR T細胞的腫瘤消退比CAS71529VH6-BBz更明顯。在觀察結束時,100%的經單價CAR T細胞(CAS70950VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz)治療的小鼠和80%的經多價CAR T細胞(CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz)治療的小鼠仍然存活(圖9A)。在治療後第42天,用表現CAS72669VH6-BBz的CAR T細胞治療的2/5小鼠(40%)腫瘤消失,而用表現CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz的CAR T細胞治療的3/5小鼠(60%)腫瘤消失且沒有復發。特別地,CAS70950VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz和CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz以比所報導的LH7 CAR T的CAR T劑量(每

第96頁,共 142 頁(發明說明書)

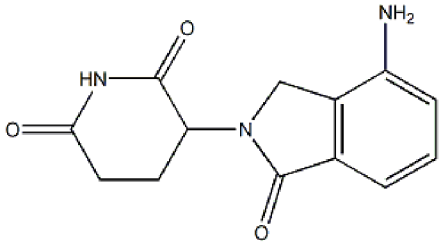
隻小鼠 30×10^6 個CAR T細胞) 低六倍的劑量下顯示出有效的抗腫瘤活性[4]。該數據突出了基於V_HH的CAR T細胞在腫瘤消退和保護小鼠免受疾病進一步發展的困擾方面的優越性。值得注意的是，從接受靶向GPC2的CAR T細胞的NCG小鼠中未觀察到明顯的體重減輕，表明NCG小鼠對 5×10^6 個靶向GPC2的CAR T細胞具有良好的耐受性(圖9B)。

【0302】此外，體內CAR T細胞的擴增和持久性也被認為係癌症患者持續的臨床腫瘤消退的重要預測指標[8]。為了瞭解所輸注的CAR T細胞的基本動力學，使用流式細胞儀評估NCG小鼠外周血中CAR T細胞的百分比。如圖9C中所示，從治療後第14天開始觀察到NCG小鼠外周血中CAR T細胞的百分比升高。在用 5×10^6 個CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz CAR T細胞治療的NCG小鼠的外周血中發現CAR T細胞平均為 $5.00 \pm 6.42\%$ ，而在表現CAS70950VH6-BBz、CAS72669VH6-BBz和CAS71529VH6-BBz的CAR T組中檢測到CAR T細胞少於1%。在CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz組中，CAR T細胞的擴增與腫瘤大小隨時間呈負相關。

實例9

【0303】 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮增強了CAR T細胞針對腫瘤細胞系的功能

【0304】 3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮係批准用於治療多發性骨髓瘤(MM)的免疫調節藥物。其式如下：



【0305】 (化合物A)

【0306】 已證明，在臨床前模型中，具有式I的分子與抗BCMA CAR T的組合療法改善了CAR T介導的多發性骨髓瘤的清除[9，10]。鑒於化合物A在組合治療中的優勢，在神經母細胞瘤腫瘤細胞共培養模型和異種移植腫瘤模型中進一步探索了化合物A對GPC2 CAR T功能的影響。

【0307】 為評估化合物A是否對CAR T針對腫瘤細胞的細胞毒性產生影響，使用完全生長培養基將化合物A（CAS編號：191732-72-6，Sigma-Aldrich，St. Louis）儲備液連續稀釋至最終濃度為30、10、3.33、1.11、0.37、0.12和0.04 μM 。在化合物A梯度存在下，將CAR T細胞與腫瘤細胞在效應子（CAR T）與靶細胞比率為0.2：1下共孵育20小時。將共培養的CAR T細胞和腫瘤細胞但不添加化合物A作為對照。如實例6所述，使用細胞毒性檢測套組（LDH）（Roche，#11644793001）估算CAR T細胞對腫瘤細胞的細胞毒性。圖10示出了單價GPC2 CAR T細胞（CAS70950VH6-BBz）針對SH-SY5Y細胞的細胞毒性未被不同濃度的化合物A損害。

【0308】 為評估3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮（化合物A）對CAR T細胞遞迴殺傷潛力、T細胞擴增和存活的影响，採用了體外重複激發測定[11]。在轉導後第11天，將示例性CAS70950VH6-BBz CAR T細胞與SH-SY5Y腫瘤細胞在效應子（CAR T）與靶細胞比率為1：2下共培養。在整個研究過程中，向共培養培養基中補充10 μM 化合物A。每3天（第1輪、第2輪、第3輪和第4輪）將CAR T細胞用腫瘤細胞再次激發。將共培養的CAR T細胞和腫瘤細胞但不添加化合物A用作對照。藉由流式細胞儀分析CD3⁺ T細胞的百分比、CD3⁺CAR⁺ T細胞的百分比。如實例6所述，使用HTRF人IFN γ AlphaLISA套組（Perkin Elmer，#62HIFNGPEH）定量共培養上清液中IFN γ 之量。在該等實驗條件下，多次SH-SY5Y腫瘤細胞激發導致CAS70950VH6-BBz CAR T細胞的細胞毒性降低，這由總CD3⁺ T細胞和CD3⁺CAR⁺ T細胞的百分比隨時間減少所示出（圖

11A和圖11B)。相比之下，補充有10 μ M化合物A的CAS70950VH6-BBz CAR T細胞在重複的腫瘤激發後仍保持其效應子活性並促進CD3⁺CAR⁺ T細胞的存活和擴增(圖11A和圖11B)。與未處理的CAR T細胞相比，3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物A)處理還促進了更高量的IFN γ 從CAS70950VH6-BBz CAR T細胞釋放。此外，用或不用10 μ M化合物A處理的未轉導的T細胞(UnT)對照不能控制腫瘤細胞的生長，並且在第二輪腫瘤細胞激發後T細胞耗盡(圖11A)。數據表明，腫瘤細胞控制係CAR依賴性過程。

【0309】 為評估化合物A與GPC2特異性CAR T細胞的組合的體內協同抗腫瘤作用，在CAR T輸注前，對NCG小鼠(NOD-Prkdc Cd5 Il2rg Cd/NjuCrl)皮下注射神經母細胞瘤SH-SY5Y細胞持續13天。向腫瘤異種移植小鼠靜脈內施用單劑量未轉導的T細胞(6×10^6 個總T細胞/每隻小鼠)或CAR⁺ T細胞(CAS70950VH6-BBz, 1.5×10^6 個CAR⁺ T細胞/小鼠)，並以7.5 mg化合物A/kg體重每天一次腹膜內施用多劑量化合物A，持續21天。CAR T細胞處理後，每3-4天藉由卡尺測量腫瘤的長度(L)和寬度(W)。使用以下公式估算腫瘤體積： $V = (W^2 \times L)/2$ 。

【0310】 治療後十二天，與經未轉導的T細胞治療的組相比，用CAS70950VH6-BBz CAR T細胞治療的NCG小鼠顯示出腫瘤生長延遲(圖12A)。儘管單獨的化合物A不能實現任何腫瘤抑制，但其與CAR-T細胞的組合卻導致更明顯的腫瘤消退。數據清楚地表明，化合物A顯著增強了CAR T細胞針對SH-SY5Y源神經母細胞瘤腫瘤的抗腫瘤功能。值得注意的是，從接受靶向GPC2的CAR T細胞及其與化合物A的組合的NCG小鼠中未觀察到明顯的體重減輕，表明NCG小鼠對兩種治療均具有良好的耐受性(圖12B)。如圖12C中所示，從治療後第14天開始觀察到NCG小鼠外周血中CAR T細胞的百分比升高。儘管從第14天到第21天持續觀察到CAR T細胞擴增，為約2.80%的CAR + T細胞，但是在治

療後第21天，化合物A共施用顯著促進了CAR⁺ T細胞擴增，擴增了約6倍（16.78%）。值得注意的是，在單獨的CAR T細胞組及其與化合物A的組合的組之間，CAR⁺ T細胞的百分比與腫瘤生長呈正相關。

實例10

【0311】 具有不同共刺激域的GPC2 CAR T的體外細胞毒性和CAR T持久性

【0312】 按照實例6和實例7中所述之實驗程序，測試具有不同共刺激域的GPC2 CAR T針對NBL腫瘤細胞系SH-SY5Y的細胞毒性功效。將示例性GPC2 CAR T GPC2-BBz（GPC2 CAR T包含4-1BB和CD3ζ胞內信號傳導域）用作陽性對照，並與GPC2-CD28z（SEQ ID NO: 248，GPC2 CAR T包含CD28和CD3ζ胞內信號傳導域）、GPC2-CD27z（SEQ ID NO: 249，GPC2 CAR T包含CD27和CD3ζ胞內信號傳導域）、GPC2-CD2z（SEQ ID NO: 251，GPC2 CAR T包含CD2和CD3ζ胞內信號傳導域）、GPC2-ICOSz（SEQ ID NO: 250，GPC2 CAR T包含ICOS和CD3ζ胞內信號傳導域、和GPC2-OX40z（SEQ ID NO: 252，GPC2 CAR T包含OX40和CD3ζ胞內信號傳導域）進行比較。如圖13A中所示，所有測試的GPC2 CAR T均顯示出針對SH-SY5Y的有效細胞毒性。具有不同共刺激域的CAR T顯示出與陽性對照GPC2-BBz CAR T相當的細胞毒性水平。

【0313】 此外，按照實例6和實例7中所述之實驗程序，對從細胞毒性測定產生的IFN γ 的水平進行定量。與陰性對照（UnT）相比，所有測試的GPC2 CAR T細胞均顯示出針對SH-SY5Y的IFN γ 產生水平升高（圖13B）。有趣的是，GPC2-CD28z CAR T比GPC2-BBz、GPC2-CD27z、GPC2-CD2z、GPC2-ICOSz和GPC2-OX40z產生的IFN γ 水平更高（圖13B）。總之，數據表明，具有不同共刺激域的GPC2 CAR T針對GPC2陽性腫瘤細胞系均可發揮有效的細胞毒性並產生IFN γ 。

【0314】為評估GPC2 CAR T細胞的持久性，選擇示例性CAR T細胞並在連續激發測定中進行測試。簡而言之，使用不含IL-2的新鮮生長培養基（E:T比率 = 1 : 3），將 4×10^5 個SH-SY5Y細胞與用GPC2-BBz、GPC2-CD28z、GPC2-CD27z、GPC2-CD2z、GPC2-ICOSz或GPC2-OX40z慢病毒載體轉導的 1.33×10^5 個CAR T細胞在12孔板中共培養。共培養三天後收穫細胞，並使用AOPI採集樣品進行細胞計數並藉由FAC定量T細胞。在不含IL-2的生長培養基中，將CAR T細胞與新鮮的SH-SY5Y細胞以1 : 2的E : T比率重新鋪板，以開始下一輪腫瘤共培養。在每次激發（每三天一次）結束時，採集樣品進行細胞計數並進行T細胞定量。GPC2-BBz作為陽性對照，而未轉導的T細胞（UnT）用作陰性對照。如圖14A中所示，用SH-SY5Y反復刺激CAR T細胞，並且當與UnT陰性對照相比時，所有GPC2 CAR T細胞均顯示出更好的持久性。GPC2-CD28z具有與陽性對照GPC2-BBz相當水平的長期持久性和CAR T細胞擴增（圖14A和圖14C）。儘管在GPC2-CD27z、GPC2-CD2z、GPC2-ICOSz和GPC2-OX40z CAR T細胞中觀察到CAR陽性T細胞百分比逐漸下降，但GPC2-BBz和GPC2-CD28z CAR T細胞卻擴增了並在靶細胞激發2輪後，CAR陽性T細胞百分比達到了峰值水平（圖14B）。在靶細胞激發4輪後，CD28共刺激域（相比其他共刺激域）說明CAR陽性T細胞維持更穩定的水平（圖14B）。

【0315】總的來說，數據表明4-1BB、CD28、CD27、CD2、ICOS和OX40共刺激信號傳導域均能夠支持GPC2 CAR T針對GPC2陽性靶細胞的細胞毒性功能。然而，與具有CD2、CD27、ICOS和OX40信號傳導域的GPC2 CAR T細胞相比，具有4-1BB或CD28共刺激域的GPC2 CAR T細胞在連續腫瘤細胞激發下具有更好的T細胞擴增和長期持久性。

實例11

【0316】 GPC2 CAR T對神經母細胞瘤、小細胞肺癌（SCLC）和成神經管細胞瘤腫瘤細胞係有效的。

【0317】 為測量GPC2表現水平，在補充有10% FBS的EMEM培養基中培養人神經母細胞瘤細胞系SH-SY5Y（ATCC，#CRL-2266）和人神經母細胞瘤細胞系IMR-32細胞（ATCC，#CCL-127）。在含有10% FBS的EMEM和Ham's F12（1：1比率）混合物培養基中培養人神經母細胞瘤細胞系LAN-1細胞（ECACC，#06041201）。在補充有10% FBS的DMEM培養基中培養人表皮樣癌細胞系A-431（ATCC，#CRL-1555）。在補充有10% FBS的RPMI-1640培養基中培養人SCLC腫瘤細胞系SHP-77（ATCC，#CRL-2195）和NCI-H526（ATCC，#CRL-5811）。在補充有10% FBS的EMEM培養基中培養人成神經管細胞瘤腫瘤細胞系D283 Med（ATCC，#HTB-185），並在補充有20% FBS的EMEM培養基中培養D341 Med（ATCC，#HTB-187）。藉由流動式細胞測量術分析GPC2的腫瘤細胞表面表現。如圖15中所示，神經母細胞瘤細胞系SH-SY5Y、IMR-32和LAN-1係GPC2陽性的。SCLC細胞系NCI-H526係GPC2陽性的並且SHP-77係GPC2低陽性（圖15）。成神經管細胞瘤細胞系D283 Med和D341 Med係GPC2陽性的（圖15）。A-431係GPC2陰性的（圖15）。選擇GPC2陽性腫瘤細胞系並在體外細胞毒性測定中進行測試。

【0318】 為評估GPC2 CAR T針對腫瘤細胞的細胞毒性功效，將GPC2陽性NBL腫瘤細胞系SH-SY5Y用作陽性對照，並將GPC2陰性細胞系A-431用作陰性對照。如圖16和圖17中所示，所有GPC2 CAR T均顯示出針對SH-SY5Y的有效細胞毒性，但未對陰性對照A-431顯示出細胞毒性。數據表明，所有GPC2 CAR T針對GPC2陽性靶細胞均具有有效細胞毒性功效。此外，與未轉導的T細胞對照（UnT）相比，在測試的所有GPC2 CAR T中均觀察到針對SCLC細胞系NCI-H526和SHP-77呈劑量依賴性方式的細胞毒性水平升高（圖18和圖19）。還針對人成神經管細胞瘤腫瘤細胞測試了示例性的GPC2 CAR T（CAS70950VH6-BBz）。如圖

20和圖21中所示，與UnT相比，CAS70950VH6-BBz CAR T針對D341 Med和D283 Med細胞系的細胞毒性水平升高。

【0319】 本說明書中所引用的所有參考文獻在此藉由引用併入，如同每個參考文獻被明確地和單獨地指出藉由引用併入。任何參考文獻的引用皆為出於其在提交日期之前揭露，並且不應解釋為承認本揭露由於先前發明而沒有資格先於該文獻。

【0320】 將理解，上述要素中的每個或兩個或更多個一起還可以在不同於上述類型的其他類型之方法中找到有用的應用。無需進一步分析，上文將如此全面地揭示本揭露之要點，以至於其他人可以藉由應用現有知識，容易地將其修改用於多種應用，而沒有省略從先前技術觀點來看清楚地構成在隨附申請專利範圍中闡述的本揭露之一般方面或具體方面的必要特徵之特徵。前述實施方式僅以實例的方式給出；本揭露之範圍僅由隨附申請專利範圍限制。

序列表

胺基酸序列

AS70549 (SEQ ID NO: 93)

QVRLVESGGGSVQAGGSLTLSCAYSRYTGRSSCMAWFRPPGKKRERVASIYSDDGVTVYADSVKG

RFTITQDSAQNTLYLQMNSLPEDTAMYYCATRTTYPGVCPDNAAWYDYWGQGTQVTVSS

AS70771 (SEQ ID NO: 94)

QVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTGKMAWFRQAPGKEREGVAAIDDAGGTNYIDSVKGRFTI

SKDNAENTLYLRMNSLKPEDTAIYYCAADTFRWFMRRSGPINGSDYAYWGQGTQVTVSS

AS70950 (SEQ ID NO: 95)

QVQLVESGGGSAQSGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKEREGVAAIDSDGNTNYVDSVKGR

FTISQGNAKNTVYLYQMNSLKPEDTAMYYCAAGAYCGRLLLWIGNYAYWGQGTQVTVSS

AS71402 (SEQ ID NO: 96)

QMQLVESGGGSVQAGGSLRLSCVVSGYTYNRNMAWFRQAPGKERE
GVAAMYTGS GTTDYADSVK
GRFTISHDNAKNTLYLQMNSLKPEDTATYYCAADTARRGGSWSGPFKYDYWGQGTQVTVSS

AS71529 (SEQ ID NO: 97)

EVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCVVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKERE
GVA/AIDSNGSADYVDSVK
GRFTISKDNAKNTLYLQINSVRPEDTAMYYCAADHLAYDCYSGATSVFRYWGQGTQVTVSS

AS71661 (SEQ ID NO: 98)

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSPSGTTFAHYNMVGWFRQAPGKDREGV
SCISKYGGTTYADSV
KGRFTIYRDNAKNTLFLQMNSLKPEDTAMYYCAIGVLPSSAICAGAA
NYWGQGTQVTVSS

AS72021 (SEQ ID NO: 99)

EVQLAESGGGSVQAGGSLRLSCVVSNTYSSYCMSWFRQAPGKERE
GVA/AIDNVKTSYADSVKGRF
TISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAHLELCYYTDPMYQY
EYNYWGQGTQVTVSS

AS72052 (SEQ ID NO: 100)

QVRLVESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGFRYASYCMGWFRQAPGKERE
GVA/AIHSDGIIRYAESVKGR
FTISKDNAKNTLYLQLNSLKPEDNAMYS
CAAGAYCGADAILTYDYAFWGQGTQVTVSS

AS72383 (SEQ ID NO: 101)

QVRLVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGLTFDDSGMGWFRQAPGKGREGV
SCITWNGRSTYYADSVK
GRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAA
AFITKTGCSYEYDYSGQGTQVTVSS

AS72479 (SEQ ID NO: 102)

QVKLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASETTDCRYVWRWYREDPGMEREFV
SSITSGGSTWYADSVKG
RFTISQDNAKSTLYLQMNSLKPEDSGMY
YCESDPGWSGYHARRCEVYRGQGIQVTVSS

AS72499 (SEQ ID NO: 103)

QVRLVESGGGSVQAGGSLRLSCVVSRTYSSYCMGWFRQAPGKERE
GVAGIEKDDSTYYADSVKG
RFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAARIPGGNCGV
VARMAYWDYWGKGTLVTVSS

AS72531 (SEQ ID NO: 104)

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGLTFAHYNMVGWFRQAPGKDREGVSCISKYGGTIYYADSV
KGRFTIDRNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAIGVLSSTARGPGAANYWGQGTQVTVSS

AS72669 (SEQ ID NO: 105)

EVQLVESGGGSVQAGGSLKLSCAASRFTYSSYCMGWIRQAPGKEREVVAIFYTGGGRITYYADSVKG
RFTISQDTAKNTLYLQMNSLKPEDTGIYYCVAGFYCSGGYWEGDFGYWGQGTQVTVSS

AS72794 (SEQ ID NO: 106)

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGFTFDDYAMSWFRQAPGKEREVSCISASGTTTTYYGDSVKG
RFTISRDNAKTTLLILQMSSLKPEDTAMYYCAADRFRDYCSDSWSHLYNYEYMHWGQGTQVTVSS

AS72805 (SEQ ID NO: 107)

QVQLVESGGDSVQAGGSLTLSCVASRLRVSNMCMGWFRQAPGNEREVATLGSDGRITYYADSVKG
RFTISKDNVANTLYLQMNGCLKDDTALYYCAAADFSSGGYCNIA SVYHSYFPYWGQGTQVTVSS

AS72806 (SEQ ID NO: 108)

QVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYMPPCMGWFRQAPGKEREVATIIYGRGGSTYYADSVK
GRFTISQDNAKNTLYLQMNNLEPEDTAMYYCAADNLCYATGILRSAYDYSYWGQGTQVTVSS

AS72835 (SEQ ID NO: 109)

QVHLMESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGGYTSRTVCMGWFRQTPGKEREVLAAIYRSGTTYYHDSVK
GRFTISR DGDKNTVYLQMDSLKPEDTAMYYCAASPGYSDAACVSV PQANRWGQGTQVTVSS

AS77906 (SEQ ID NO: 110)

QVRLVESGGGSVQAGESLRLSCARSGVVKCDVEMRWYRQSPGKEREFVALIEAGGHTHEYADSVKG
RFTISQDNAKMLFY LQMNSLKPEDTAKYYCVAAPRY YTLSCP KDFWGRGTQVTVSS

AS77916 (SEQ ID NO: 111)

QVHLMESGGGSVQAGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQPPGKEREVATIANRGHSTYYADSVK
GRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCATDTWACVGISTDFEYWGQGTQVTVSS

AS77932 (SEQ ID NO: 112)

QVQLKESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYWYSVAWMGWFRQTPGKEREGVAAVLNNGGRRYYADS
VKGRFTISQDNSKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAGNGVGHPLGPSEYNYWGQGTQVTVSS

AS77934 (SEQ ID NO: 113)

EVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSSYSIAWFRQAPGKEREGVAGFFYSGGPTCYADSVKG
RFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAARRSNTNDYCFYPTYTYWGQGTQVTVSS

AS77978 (SEQ ID NO: 114)

QVRLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGATSCRWRMSWYRQAPGKEREFVSSIANGATEYADSVKGR
FTISQDNARNTMYLQMNSLSPEDTAMYYCAADPRVYTSRCDRTYLGQGTQVTVSS

AS77986 (SEQ ID NO: 115)

QVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASASGYTYSSDSMAWFRQAPGKEREGVAGISTGGRSTYYADSV
KGRFTISQDNAKTTVYLHMNSLKPEDTAMYYCAADGPSMTAIQALGDLYPVDFAWWGQGTQVTVSS
S

AS78117 (SEQ ID NO: 116)

QVKLVESGGGSVQAGGALRLSCIVRRYTYATYSMAWFRQSPGKEREGVAGLDSVGATGYAESVKG
RFTISKDNAKNILYLQMNSLKPEDTAMYYCVVDPASAKVTYGSWSTPSYAYWGQGTQVTVSS

AS78215 (SEQ ID NO: 117)

QVKLVESGGGSVQAGGALRLSCAASRYTFSSNCMGWFRQAPGKEREGVATIASASGYTDYHDSVK
GRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTATYYCAARAGPCWSWAQADLYNYWGQGTQVTVSS

AS78810 (SEQ ID NO: 118)

QVHLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYYDMGWFR LAPGKEREGIAAISSSSSTYYADSVKGRFTI
SRDSNTLYLQMNSLKPEDTAMYS CAAGRYVGRKLEVYDYAYWGQGTQVTVSS

AS79101 (SEQ ID NO: 119)

QVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGDTYSNYCMGWFRQAPGKEREEVAAIDSDGSRRYPDSVKGR
RFTISKDNAKKILYLQMNSLKPEDTAMYFCATDPKVACARVVEYGGGWYRWGQGTQVTVSS

AS79236 (SEQ ID NO: 120)

QVKLVESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYTYSSYCMAWFRQAPGEEREGVASIDAGGRTTYVDSVKGR
RFTISKDNAKTSLYLQMNSLKPEDTAMYYCAVDVRTRCGGTWDGEAVYFPYWGQGTQVTVSS

AS79274 (SEQ ID NO: 121)

QVHLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASKYAFCTYDMSWFRQAPGKEREEVSSIDSRGNTNYSDSVKGR
FTISQDHAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYTCAAQIVGGALRCPRFAMYWGQGTQVTVSS

AS79285 (SEQ ID NO: 122)

QVRLVESGGGSVQAGGSLALSCETSRYSNYCMGWFRQVSGKEVEGVALISTDGTTTYADSVKGR
FTISKDNAKNTLYLQMNSLKSEDTAMYFCAGVYGLIWYYKPCPAQREWALQRYGYWGQGTQVTV
SS

AS79317 (SEQ ID NO: 123)

EVQLAESGGGSVQPGGSLRLSCAASGYSSSSVCMGWFRQAPGKEREGVAIIYVTLGSIAYADSVKGR
FTISRDNANKNTLDLEMNSLKPDDETALYYCAAGGCGYRGVADVPEFTYRGQGTQVTVSS

AS70950VH6 (SEQ ID NO: 124)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGREGVAAIDSDGNTNYVDSVKGR
FTISQDNSKNTVYLYQMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLLWIGNYAYWGQGTTLTVTVSS

AS70950VH7 (SEQ ID NO: 125)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEFTYKNTCVGWFRQAPGKGREGVAAIDSDGNTNYVDSVKGR
RFTISRDNKNTVYLYQMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLLWIGNYAYWGQGTTLTVTVSS

AS71529VH5 (SEQ ID NO: 126)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKGLEGVSAIDSNNGSADYVDSVKGR
RFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAADHLAYDCYSGATSVFRYWGQGTTLTVTVSS

AS71529VH6 (SEQ ID NO: 127)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKGREGVAAIDSNGSADYVDSVK
GRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAADHLAYDCYSGATSVFRYWGGTLVTVSS

AS72052VH5 (SEQ ID NO: 128)

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFRYASYCMGWFRQAPGKGLEGVAAIHSDGIIRYAESVKGR
FTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGAYCGADAILTYDYAFWGGTLVTVSS

AS72052VH6 (SEQ ID NO: 129)

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFRYASYCMGWFRQAPGKGLEGVAAIHSDGIIRYAESVKGR
FTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYS CAAGAYCGADAILTYDYAFWGGTLVTVSS

AS72669VH6 (SEQ ID NO: 130)

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWIRQAPGKGREGVAIFYTGGGRITYYADSVKG
RFTISQDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVAGFYCSGGYWEGDFGYWGGTLVTVSS

AS78117VH4 (SEQ ID NO: 131)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRITYATYSMAWFRQAPGKGLEGVSGLDSVGATGYAESVKGR
FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVVDPASAKVTYGSWSTPSYAYWGGTLVTVSS

AS78117VH5 (SEQ ID NO: 132)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRITYATYSMAWFRQAPGKGLEGVSGLDSVGATGYAESVKGR
FTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVVDPASAKVTYGSWSTPSYAYWGGTLVTVSS

AS78117VH6 (SEQ ID NO: 133)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRITYATYSMAWFRQAPGKGLEGVSGLDSVGATGYAESVKGR
FTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCVVDPASAKVTYGSWSTPSYAYWGGTLVTVSS

AS78117VH7 (SEQ ID NO: 134)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRITYATYSMAWFRQAPGKGLEGVAGLDSVGATGYAESVKG
RFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCVVDPASAKVTYGSWSTPSYAYWGGTLVTVSS

AS79236VH4 (SEQ ID NO: 135)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTYSSYCMAWFRQAPGKGLEGVASIDAGGRTTYVDSVKG
RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVDVRTRCGGTWDGEAVYFPYWGQGTLVTVSS

AS79236VH5 (SEQ ID NO: 136)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYTYSSYCMAWFRQAPGKGLEGVASIDAGGRTTYVDSVKG
RFTISKDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVDVRTRCGGTWDGEAVYFPYWGQGTLVTVSS

AS79236VH6 (SEQ ID NO: 137)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYTYSSYCMAWFRQAPGKGLEGVASIDAGGRTTYVDSVKG
RFTISKDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCAVDVRTRCGGTWDGEAVYFPYWGQGTLVTVSS

AS77916VH6 (SEQ ID NO: 138)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQAPGKGLEGVATIANRGHSTYYADSVK
GRFTISQD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATDTWACVGISTDFEYWGQGTLVTVSS

AS77916VH7 (SEQ ID NO: 139)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQAPGKGLEGVATIANRGHSTYYADSVK
GRFTISQD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCATDTWACVGISTDFEYWGQGTLVTVSS

AS77916VH8 (SEQ ID NO: 140)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQAPGKGLEGVATIANRGHSTYYADSVK
GRFTISQD NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATDTWACVGISTDFEYWGQGTLVTVSS

AS77916VH9 (SEQ ID NO: 141)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQAPGKGREGVATIANRGHSTYYADSVK
GRFTISQD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATDTWACVGISTDFEYWGQGTLVTVSS

AS77916VH10 (SEQ ID NO: 142)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQAPGKGREGVATIANRGHSTYYADSVK
GRFTISQD NSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATDTWACVGISTDFEYWGQGTLVTVSS

AS71529VH5-AS72052VH5 (SEQ ID NO: 143)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKGLEGVSAIDSNGSADYVDSVKG
RFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAADHLAYDCYSGATSVFRYWGGQTLVTVSSGGGGS
GGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFRYASYCMGWFRQAPGKGLEGVAAIHSDG
IIRYAESVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGAYCGADAILTYDYAFWGQGTLV
TVSS

AS72052VH5-AS71529VH5 (SEQ ID NO: 144)

QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFRYASYCMGWFRQAPGKGLEGVAAIHSDGIIRYAESVKGR
FTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGAYCGADAILTYDYAFWGQGTLVTVSSGGGGSG
GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKGLEGVSAIDSNGS
ADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAADHLAYDCYSGATSVFRYWGGQTLV
TVSS

AS70950VH6-AS71529VH6 (SEQ ID NO: 145)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGREGVAAIDSDGNTNYVDSVKGR
FTISQDNSKNTVYLMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLLWIGNYAYWGQGTLVTVSSGGGGSG
GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKGREGVAAIDSNG
SADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAADHLAYDCYSGATSVFRYWGGQTL
VTVSS

AS71529VH6-AS70950VH6 (SEQ ID NO: 146)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKGREGVAAIDSNGSADYVDSVK
GRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAADHLAYDCYSGATSVFRYWGGQTLVTVSSGGGG
SGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGREGVAAIDSDG
NTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLLWIGNYAYWGQGTLV
VTVSS

AS70950VH6-AS70950VH6 (SEQ ID NO: 147)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGREGVAAIDSDGNTNYVDSVKGR
FTISQDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLLWIGNYAYWGQGTLVTVSSGGGGSG
GGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGREGVAAIDSDGNT
NYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLLWIGNYAYWGQGTLVT
VSS

AS78117VH4-AS71529VH6 (SEQ ID NO: 244)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRYTYATYSMAWFRQAPGKGLEGVSGLDSVGATGYAESVKGR
FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVVDPASAKVTYGSWSTPSYAYWGQGTLVTVSSGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKGREGVAAIDS
NGSADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAADHLAYDCYSGATSVFERYWGQ
GTLVTVSS

AS71529VH6-AS78117VH4 (SEQ ID NO: 245)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKGREGVAAIDSNGSADYVDSVK
GRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAADHLAYDCYSGATSVFERYWGQGTLVTVSSGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRYTYATYSMAWFRQAPGKGLEGVSGLDSVG
ATGYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVVDPASAKVTYGSWSTPSYAYWGQG
TLVTVSS

CAS70549-BBz (SEQ ID NO: 189)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVRLVESGGGSVQAGGSLTLSCAYSRYTGRSSCMAWFRPPGKKR
ERVASIYSDDGVTYADSVKGRFTITQDSAQNTLYLQMNSLDPEDTAMYYCATRTTYPGVCPDNAA
WYDYWGQGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL
AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS70771-BBz (SEQ ID NO: 190)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTGKMAWFRQAPGKERE
VAAIDDAGGTNYIDSVKGRFTISKDNAENTLYLRMNSLKPEDTAIYYCAADTFRWFMRRSGPINGSD
YAYWGQGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG
TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS70950-BBz (SEQ ID NO: 191)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVESGGGSAQSGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKERE
GVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISQGNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCAAGAYCGRLLWIGNY
AYWGQGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS71402-BBz (SEQ ID NO: 192)

MALPVTALLPLALLLHAARPQMQLVESGGGSVQAGGSLRLSCVVSQYTYNRNMAWFRQAPGKER
EGVAAMYTGSGTDDYADSVKGRFTISHDNAKNTLYLQMNSLKPEDTATYYCAADTARRGGSWSGP
FKYDYWGQGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL
AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD
APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS71529-BBz (SEQ ID NO: 193)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCVVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKE
REGVAAIDSNGSADYVDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQINSVRPEDTAMYYCAADHLAYDCYSGATS
VFRYWGGGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA
GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS71661-BBz (SEQ ID NO: 194)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCSPSGTTFAHYNMVGWFRQAPGK
DREGVSCISKYGGTTYADSVKGRFTIYRDNKNTLFLQMNSLKPEDTAMYYCAIGVLPSSSTAICAG
AANYWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA
GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72021-BBz (SEQ ID NO: 195)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLAESGGGSVQAGGSLRLSCVVSNTYSSYCMSWFRQAPGKER
EGVAAIDNVKTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAHLELCYYTDPMYQY
EYNYWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA
GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72052-BBz (SEQ ID NO: 196)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVRLVESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGFRYASYCMGWFRQAPGKE
REGVAAIHSDGIIRYAESVKGRFTISKDNAKNTLYLQLNSLKPEDNAMYS CAAGAYCGADAILTYD

YAFWGQGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG
TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72383-BBz (SEQ ID NO: 197)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVRLVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGLTFDDSGMGWFRQAPGKG
REGVSCITWNGRSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAFFITKTGCSYEY
DYSGQGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72479-BBz (SEQ ID NO: 198)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVKLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASETTDCRYVWRWYREDPGME
REFVSSITSGGSTWYADSVKGRFTISQDNAKSTLYLQMNSLKPEDSGMYYCESDPGWSGYHARRCE
VYRGQGIQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC
GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72499-BBz (SEQ ID NO: 199)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVRLVESGGGSVQAGGSLRLSCVVSRTYSSYCMGWFRQAPGKER
EGVAGIEKDDSTYYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAARIPGGNCGVVARM
AYWDYWKGKTLTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSA

DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72531-BBz (SEQ ID NO: 200)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGLTFAHYNMVGWFRQAPGK
DREGVSCISKYGGTIYYADSVKGRFTIDRNNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAIGVLSSTARGPGA
ANYWGQGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG
TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72669-BBz (SEQ ID NO: 201)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGSVQAGGSLKLSCAASRFTYSSYCMGWIRQAPGKER
EGVAIFYTGGGRTTYADSVKGRFTISQDTAKNTLYLQMNSLKPEDTGIYYCVAGFYCSGGYWEGDF
GYWGQGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72794-BBz (SEQ ID NO: 202)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGFTFDDYAMSWFRQAPGKER
EGVSCISASGTTTTYYGDSVKGRFTISRDNAKTTLILQMSSLKPEDTAMYYCAADRFRDYCSDSWSHL
YNYEYMHWGQGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW
APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR
SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72805-BBz (SEQ ID NO: 203)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGDSVQAGGSLTLSCVASRLRVSNMCMGWFRQAPGNE
REGVATLGSDGRTIYADSVKGRFTISKDNVANTLYLQMNGCLKDDTALYYCAAADFSSGGYCNIA
VYHSYFPYWGGGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW
APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSR
SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72806-BBz (SEQ ID NO: 204)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYMPPCMGWFRQAPGKE
REGVATIIYGRGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNPLEPEDTAMYYCAADNL CYATGILRS
AYDYSYWGGGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72835-BBz (SEQ ID NO: 205)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVHLMESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGGYTSRTVCMGWFRQTPGK
EREVLAAIYRSGTTYHDSVKGRFTISRDKNTVYLYQMDSLKPEDTAMYYCAASPGYSDAACVSV
PQANRWGGGTQVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL
AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSAD
APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77906-BBz (SEQ ID NO: 206)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVRLVESGGGSVQAGESLRLSCARSGVVKCDVEMRWYRQSPGKE
REFVALIEAGGHTHEYADSVKGRFTISQDNAKMLFYLYQMNLSLKPEDTAKYYCVAAPRYT LSCPKDF

WGRGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG
VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG
ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77916-BBz (SEQ ID NO: 207)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVHLMESGGGSVQAGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQPPGKE
REGVATIANRGHSTYYADSVKGRFTISQGNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCATDTWACVGISTDF
EYWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77932-BBz (SEQ ID NO: 208)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLKESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYWYSVAWMGWFRQTPGK
EREGVA AVLNGGRRYYADSVKGRFTISQDNSKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAGNGVGHPLGP
SEYNYWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL
AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD
APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77934-BBz (SEQ ID NO: 209)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSSYSIAWFRQAPGKERE
GVAGFFYSGGPTCYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAARRSNTNDYCFYPTY
TYWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA

YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77978-BBz (SEQ ID NO: 210)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVRLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGATSCRWRMSWYRQAPGKE
REFVSSIANGATEYADSVKGRFTISQDNARNTMYLQMNSLSPEDTAMYYCAADPRVYTSRCDRTYL
GGGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV
LLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE
RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77986-BBz (SEQ ID NO: 211)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASASGYTYSSDSMAWFRQAPGK
EREGVAGISTGGRSTYYADSVKGRFTISQDNAKTTVYLHMNSLKPEDTAMYYCAADGPSMTAIQAL
GDLYPVDFAWWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI
YIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVK
FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS78117-BBz (SEQ ID NO: 212)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVKLVESGGGSVQAGGALRLSCIVRRYTYATYSMAWFRQSPGKER
EGVAGLDSVGATGYAESVKGRFTISKDNAKNILYLQMNSLKPEDTAMYYCVVDPASAKVTYGSWS
TPSYAYWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS78215-BBz (SEQ ID NO: 213)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVKLVESGGGSVQAGGALRLSCAASRYTFSSNCMGWFRQAPGKER
EGVATIASASGYTDYHDSVKGRFAISRDNKNTVYQLQMNSLKPEDTATYYCAARAGPCWSWAQAD
LYNYWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA
GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS78810-BBz (SEQ ID NO: 214)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVHLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYYDMGWFR LAPGKERE
GIAAIISSSSSTYYADSVKGRFTISRDSNTLYLQMNSLKPEDTAMYS CAAGRYVGRKLEVYDYAYWG
QGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV
LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQG
QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER
RRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS79101-BBz (SEQ ID NO: 215)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGDTYSNYCMGWFRQAPGKE
REEVA AIDSDGSRYPDSVKGRFTISKDNAKKILYLQMNSLKPEDTAMYFCATDPKVACARVVEYG
GGWYRWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS79236-BBz (SEQ ID NO: 216)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVKLVESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYTYSSYCMAWFRQAPGEER
EGVASIDAGGRTTYVDSVKGRFTISKDNAKTSLYLQMNSLKPEDTAMYYCAVDVTRCGGTWDGE

AVYFPYWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS79274-BBz (SEQ ID NO: 217)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVHLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASKYAFCTYDMSWFRQAPGKE
REVVSSIDSRGNTNYSDSVKGRFTISQDHAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYTCAAQIVGGALRCPRFA
MYWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS79285-BBz (SEQ ID NO: 218)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVRLVESGGGSVQAGGSLALSCETSRYTVSNYCMGWFRQVSGKEV
EGVALISTDGTTTYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKSEDAMYFCAGVYGLIWYYKPCPAQ
REWALQRYGYWGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI
YIWAPLAGTCGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVK
FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS79317-BBz (SEQ ID NO: 219)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLAESGGGSVQPGGSLRLSCAASGYSSSSVCMGWFRQAPGKER
EGVAIIYVTLGSIAYADSVKGRFTISRDNANTLDLEMNSLKPDDTALYYCAAGGCGYRGVADVPEF
TYRGQGTQVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPA

YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS70950VH6-BBz (SEQ ID NO: 220)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGRE
GVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLWIGNY
AYWGQGTLLTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS70950VH7-BBz (SEQ ID NO: 221)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEFTYKNTCVGWFRQAPGKGR
EGVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLWIGN
YAYWGQGTLLTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAG
TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS71529VH5-BBz (SEQ ID NO: 222)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKG
LEGVSAIDSNGSADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLMNSLRAEDTAVYYCAADHLAYDCYSGATS
VFRYWQGTLLTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLA
GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS71529VH6-BBz (SEQ ID NO: 223)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKG
REGVAAIDSNGSADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAADHLAYDCYSGAT
SVFRYWGGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL
AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD
APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72052VH5-BBz (SEQ ID NO: 224)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFRYASYCMGWFRQAPGKG
LEGVAAIHSDGIIRYAESVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGAYCGADAILTYD
YAFWGGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG
TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72052VH6-BBz (SEQ ID NO: 225)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFRYASYCMGWFRQAPGKG
LEGVAAIHSDGIIRYAESVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYS CAAGAYCGADAILTYD
YAFWGGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG
TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72669VH6-BBz (SEQ ID NO: 226)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWIRQAPGKG
REGVAIFYTGGGRTYADSVKGRFTISQDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVAGFYCSGGYWEGD
FGYWGGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG

TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS78117VH4-BBz (SEQ ID NO: 227)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRYTYATYSMAWFRQAPGKGL
EGVSGLDSVGATGYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVVDPASAKVTYGSWST
PSYAYWGQGT LTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL
AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD
APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS78117VH5-BBz (SEQ ID NO: 228)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRYTYATYSMAWFRQAPGKGL
EGVSGLDSVGATGYAESVKGRFTISKDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVVDPASAKVTYGSWS
TPSYAYWGQGT LTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS78117VH6-BBz (SEQ ID NO: 229)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRYTYATYSMAWFRQAPGKGL
EGVSGLDSVGATGYAESVKGRFTISKDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCVVDPASAKVTYGSWS
TPSYAYWGQGT LTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS78117VH7-BBz (SEQ ID NO: 230)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRYTYATYSMAWFRQAPGKGL
EGVAGLDSVGATGYAESVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCVVDPASAKVTYGSWS
TPSYAYWGQGTTLTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS79236VH4-BBz (SEQ ID NO: 231)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTYSSYCMWFRQAPGKGL
EGVASIDAGGRTTYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVDVRTRCGGTWDGE
AVYFPYWGQGTTLTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS79236VH5-BBz (SEQ ID NO: 232)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYTYSSYCMWFRQAPGKGL
EGVASIDAGGRTTYVDSVKGRFTISKDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVDVRTRCGGTWDGE
AVYFPYWGQGTTLTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS79236VH6-BBz (SEQ ID NO: 233)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYTYSSYCMWFRQAPGKGL
EGVASIDAGGRTTYVDSVKGRFTISKDNKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCAVDVRTRCGGTWDGE

AVYFPYWGQGLVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSA
DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77916VH6-BBz (SEQ ID NO: 234)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQAPGKGL
EGVATIANRGHSTYYADSVKGRFTISQDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATDTWACVGISTDFE
YWGQGLVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC
GVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77916VH7-BBz (SEQ ID NO: 235)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQAPGKGL
EGVATIANRGHSTYYADSVKGRFTISQDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCATDTWACVGISTDFE
YWGQGLVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC
GVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77916VH8-BBz (SEQ ID NO: 236)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQAPGKG
LEGVATIANRGHSTYYADSVKGRFTISQDNSKNTVYLYQMNSLRAEDTAVYYCATDTWACVGISTDF
EYWGQGLVTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPA

YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77916VH9-BBz (SEQ ID NO: 237)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQAPGKG
REGVATIANRGHSTYYADSVKGRFTISQDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATDTWACVGISTDF
EYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS77916VH10-BBz (SEQ ID NO: 238)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGYTSSWNCMGWFRQAPGKG
REGVATIANRGHSTYYADSVKGRFTISQDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATDTWACVGISTDF
EYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz (SEQ ID NO: 239)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKG
LEGVSAIDSNGSADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAADHLAYDCYSGATS
VFRYWQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFRYASYCMG
WFRQAPGKGLEGVAIIHSDGIIRYAESVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGAYC
GADAILTYDYAFWGQGLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC
DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR

VKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK

MAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz (SEQ ID NO: 240)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFRYASYCMGWFRQAPGKG

LEGVAAIHSDGIIRYAESVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGAYCGADAILTYD

YAFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMG

WFRQAPGKGLEGVSAIDSNGSADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAADHL

AYDCYSGATSVFRYWQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA

CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD

KMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz (SEQ ID NO: 241)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGRE

GVA/AIDSNTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLWIGNY

AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGW

FRQAPGKGREGVAAIDSNGSADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAADHLA

YDCYSGATSVFRYWQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC

DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL

VKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK

MAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz (SEQ ID NO: 242)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKG

REGVAAIDSNGSADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAADHLAYDCYSGAT

SVFRYWQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVG

WFRQAPGKGREGVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLMNSLRAEDTAMYYCAAGA
YCGRLLLWIGNYAYWGQGTLLTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF
ACDIYIWAPLAGTCGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCE
LRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS70950VH6-AS70950VH6-BBz (SEQ ID NO: 243)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGRE
GVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLLWIGNY
AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFR
QAPGKGREGVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGR
LLLWIGNYAYWGQGTLLTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY
IWAPLAGTCGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKF
SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
EAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS78117VH4-AS71529VH6-BBz(SEQ ID NO: 246)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRITYATYSMAWFRQAPGKGL
EGVSGLDSVGATGYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLMNSLRAEDTAVYYCVVDPASAKVTYGSWST
PSYAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYC
MGWFRQAPGKGREGVAAIDSNGSADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLMNSLRAEDTAMYYCAA
DHLAYDCYSGATSVFRIYWGQGTLLTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG
LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEG
GCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CAS71529VH6-AS78117VH4-BBz(SEQ ID NO: 247)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSEYRYSSRYCMGWFRQAPGKG
REGVAAIDSNGSADYVDSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAADHLAYDCYSGAT
SVFRYWQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCIVSRYTYATYSMA
WFRQAPGKGLEGVSGLDSVGATGYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVVDP
SAKVTYGSWSTPSYAYWGQGLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL
DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG
CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

GPC2-CD28z(SEQ ID NO: 248)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGRE
GVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLWIGNY
AYWGQGLVTVSSIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYS
LLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYK
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

GPC2-CD27z(SEQ ID NO: 249)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGRE
GVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLWIGNY
AYWGQGLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDILVIFSGMFL
VFTLAGALFLHQRRKYRSNKGESPVPAEPCHYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSPRVKFSRSADA
PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

GPC2-ICOSz(SEQ ID NO: 250)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGRE
GVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLWIGNY
AYWGQGTLLTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWLPIGCAAF
VVVCILGCILICWLTKKKYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTLRVKFSRSADAPAYKQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

GPC2-CD2z(SEQ ID NO: 251)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGRE
GVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLWIGNY
AYWGQGTLLTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYLIIGICGGG
SLLMVFVALLVFYITKRKKQRSRRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQN PATSQHPPPPPGH
RSQAPSHRPPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQKGPPLPRPRVQPKPPHGAAENSLSPSSNRVKFS
RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

GPC2-OX40z(SEQ ID NO: 252)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAISEFTYKNTCVGWFRQAPGKGRE
GVAAIDSDGNTNYVDSVKGRFTISQDNSKNTVYLMNSLRAEDTAMYYCAAGAYCGRLLWIGNY
AYWGQGTLLTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDVAAAILGLGLV
LGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAH KPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKIRVKFSRSADAPAYKQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE
RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

核酸序列

AS70549 (SEQ ID NO: 148)

CAGGTGCGGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGCTCCGTGCAGGCAGGAGGCTCTCTGACCCTGAGC
TGCGCCTACTCCCGGTATACAGGCAGAAGCTCCTGTATGGCCTGGTTCCGGAGACCCCCTGGCA
AGAAGAGGGAGAGGGTGGCATCCATCTACTCTGACGATGGCGTGACCGTGTATGCCGACTCTGT
GAAGGGCAGGTTTACCATCACACAGGATAGCGCCCAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAG
CCTGGACCCCGAGGATACCGCCATGTACTATTGCGCCACACGCACCACATATCCAGGCGTGTGC
CCAGACAACGCAGCATGGTACGATTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS70771 (SEQ ID NO: 149)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCAGCGTGCAGGCAGGAGGCTCCCTGAGGCTGTCTT
GCGCAGCAAGCGGATACACCGGCAAGATGGCCTGGTTCAGGCAGGCACCAGGCAAGGAGAGGG
AGGGAGTGGCCGCCATCGACGATGCCGGCGGCACAACTACATCGACAGCGTGAAGGGCCGGT
TTACCATCTCCAAGGATAACGCCGAGAATACACTGTATCTGAGAATGAACAGCCTGAAGCCCCGA
GGACACCGCCATCTACTATTGTGCCGCCGATACATTCAGATGGTTTATGCGGAGATCCGGCCCTA
TCAACGGCTCTGACTACGCCTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS70950 (SEQ ID NO: 150)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTCTGCCCAGAGCGGAGGCTCCCTGCGGCTGTCTT
GCGCCATCAGCGAGTTCACCTACAAGAACACATGCGTGGGATGGTTTAGGCAGGCACCAGGCAA
GGAGAGAGAGGGAGTGGCAGCAATCGACAGCGATGGAAACACCAATTACGTGGACTCCGTGAA
GGGCAGGTTACCATCTCTCAGGGCAACGCCAAGAATACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTG
AAGCCTGAGGATACAGCCATGTACTATTGCGCAGCAGGAGCATATTGTGGCCGCCTGCTGCTGT
GGATCGGCAATTACGCCTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS71402 (SEQ ID NO: 151)

CAGATGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCTCTGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGCGGCTGTCCT
GCGTGGTGTCTGGCTACACCTATAACAGGAATATGGCCTGGTTCAGGCAGGCACCAGGCAAGGA
GAGGGAGGGAGTGGCAGCAATGTACACAGGCAGCGGCACCACAGACTATGCCGATTCCGTGAA

GGGCAGGTTTACCATCTCTCACGACAACGCCAAGAATACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTG
AAGCCCGAGGACACCGCCACATACTATTGTGCAGCAGATACCGCAAGGAGAGGAGGCTCTTGG
AGCGGACCTTTCAAGTACGATTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS71529 (SEQ ID NO: 152)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGCTCCGTGCAGGCAGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGC
TGCGTGGTGTCCGAGTACCGGTATAGCTCCAGATACTGTATGGGCTGGTTCAGGCAGGCACCAG
GCAAGGAGAGGGAGGGAGTGGCAGCAATCGACTCCAACGGCTCTGCCGACTACGTGGATTCCG
TGAAGGGCCGGTTTACCATCTCTAAGGACAACGCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATCAATTC
CGTGAGACCTGAGGATACCGCCATGTACTATTGCGCCGCCGACCACCTGGCCTACGATTGTTATT
CTGGCGCCACAAGCGTGTTTCAGATATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS71661 (SEQ ID NO: 153)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGGCAGGAGGCTCCCTGCGGCTGTCC
TGCTCTCCAAGCGGCACCACATTCGCCCCTACAACATGGTGGGCTGGTTTAGGCAGGCACCAG
GCAAGGACAGGGAGGGCGTGTCTGTATCTCTAAGTACGGCGGCACCACATACTATGCCGACTC
TGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTATAGAGATAACGCCAAGAATACACTGTTTCTGCAGATGAAC
AGCCTGAAGCCCGAGGATACCGCCATGTACTATTGCGCCATCGGCGTGCTGCCTAGCTCCACAG
CAATCTGTGCAGGAGCAGCAAATTATTGGGGACAGGGAACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS72021 (SEQ ID NO: 154)

GAGGTGCAGCTGGCCGAGTCCGGAGGAGGCTCTGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGCGGCTGTCCT
GCGTGGTGTCTAGAAACACCTACAGCTCCTATTGTATGTCCTGGTTCAGGCAGGCACCAGGCAA
GGAGAGGGAGGGAGTGGCCGCCATCGACAATGTGAAGACAAGCTACGCCGATTCCGTGAAGGG
CCGGTTTACCATCTCTAAGGACAACGCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAAG
CCCGAGGATACCGCCATGTACTATTGCGCCGCCACCTGGAGCTGTGCTACTATACAGACCCTAT
GTACCAGTATGAGTACAATTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS72052 (SEQ ID NO: 155)

CAGGTGCGGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCAGCGTGCAGGCAGGAGGCTCCCTGCGGCTGTCTT
GCGCCGTGAGCGGCTTCAGGTACGCCTCTTATTGTATGGGATGGTTTAGGCAGGCACCAGGCAA
GGAGAGAGAGGGAGTGGCAGCAATCCACAGCGACGGAATCATCAGATACGCCGAGTCCGTGAA
GGGCCGCTTCACCATCTCTAAGGACAACGCCAAGAATACACTGTATCTGCAGCTGAACAGCCTG
AAGCCTGAGGATAATGCCATGTACTCCTGCGCAGCAGGAGCATATTGTGGAGCAGACGCCATCC
TGACCCTGTACGATTATGCCTTTTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS72383 (SEQ ID NO: 156)

CAGGTGCGGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGACTGGTGCAGGCAGGAGGCTCTCAGAGGCTGAGC
TGCACCGCATCCGGACTGACATTCGACGATTCTGGAATGGGATGGTTTAGGCAGGCACCAGGCA
AGGGAAGGGAGGGCGTGAGCTGTATCACCTGGAACGGCCGGTCCACATACTATGCCGACTCTGT
GAAGGGCCGGTTCACCATCTCTAGAGATAACAGCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAGC
CTGAAGCCTGAGGACACCGCCATGTACTATTGCGCCGCCGCCTTTATCACCAAGACAGGCTGTA
GCTACGAGTATGATTACTCCGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS72479 (SEQ ID NO: 157)

CAGGTGAAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGCTCCGTGCAGGCAGGAGGCTCTCTGCGGCTGAGC
TGCGCCGCCTCCGAGACCACAGACTGTAGATACGTGTGGAGGTGGTATCGCGAGGACCCCGGCA
TGGAGAGGGAGTTCGTGAGCTCCATCACCTCCGGCGGCTCTACATGGTACGCCGACTCTGTGAA
GGGCCGCTTTACCATCTCCCAGGATAACGCCAAGTCTACACTGTATCTGCAGATGAATAGCCTG
AAGCCCGAGGACTCCGGCATGTACTATTGCGAGTCTGATCCTGGATGGAGCGGATACCACGCAC
GGAGATGTGAGGTGTATCGGGGCCAGGGCATCCAGGTGACCGTGTCTAGC

AS72499 (SEQ ID NO: 158)

CAGGTGAGGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCTCTGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGCGGCTGTCCT
GCGTGGTGTCTAGATTCACCTACAGCTCCTATTGTATGGGCTGGTTTAGGCAGGCACCAGGCAA

GGAGAGGGAGGGAGTGGCCGGCATCGAGAAGGACGATAGCACATACTATGCCGACTCCGTGAA
GGGCAGATTCACCATCTCTAAGGATAACGCCAAGAATACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTG
AAGCCCGAGGACACCGCCATGTACTATTGCGCCGCCAGAATCCCCGGAGGAAATTGTGGAGTGG
TGGCAAGAATGGCCTACTGGGATTATTGGGGCAAGGGCACCCCTGGTGACAGTGTCTAGC

AS72531 (SEQ ID NO: 159)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGAGGCTGTCC
TGCACCGCATCTGGACTGACATTCGCCCACTACAACATGGTGGGCTGGTTTAGGCAGGCACCAG
GCAAGGACAGGGAGGGCGTGTCTGTATCTCTAAGTATGGCGGCACCATCTACTATGCCGACAG
CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCGATAGAAACAATGCCAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAAC
AGCCTGAAGCCCGAGGATACCGCCATGTACTATTGCGCCATCGGCGTGCTGAGCTCCACAGCAA
GGGGACCTGGAGCAGCAAATTATTGGGGACAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS72669 (SEQ ID NO: 160)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCTCTGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGAAGCTGTCC
TGCGCCGCCTCTCGGTTCACCTACAGCTCCTATTGTATGGGCTGGATCAGACAGGCACCAGGCA
AGGAGAGAGAGGGAGTGGCAATCTTCTACACCGGAGGAGGCAGGACATACTATGCCGACAGCG
TGAAGGGCCGCTTTACCATCTCCCAGGATACCGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACAG
CCTGAAGCCTGAGGACACAGGCATCTACTATTGCGTGGCCGGCTTCTACTGTAGCGGCGGCTATT
GGGAGGGCGATTTTGGCTACTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS72794 (SEQ ID NO: 161)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGCGGCTGTCC
TGCACAGCCTCTGGCTTCACCTTTGACGATTATGCAATGTCTTGGTTCAGGCAGGCACCAGGCAA
GGAGAGGGAGGGCGTGTCTGTATCTCCGCCTCTGGCACCAACAACCTACTATGGCGATAGCGTG
AAGGGCAGGTTTACAATCTCCCGCGACAACGCCAAGACAACCCTGATCCTGCAGATGAGCTCCC
TGAAGCCTGAGGATACCGCCATGTACTATTGCGCCGCCGACCGGTTTCAGAGATTACTGTAGCGA

CTCCTGGTCTCACCTGTACAATTATGAGTACATGCACTGGGGCCAGGGCACACAGGTGACCGTG
TCTAGC

AS72805 (SEQ ID NO: 162)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGCGACTCTGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGACCCTGTCCT
GCGTGGCATCTAGGCTGAGAGTGTCCAACAATTGTATGGGCTGGTTCAGGCAGGCACCAGGAAA
CGAGAGGGAGGGAGTGGCCACCCTGGGCTCTGACGGCCGGACAATCTATGCCGATTCTGTGAAG
GGCAGGTTTACCATCAGCAAGGACAACGTGGCCAATACACTGTACCTGCAGATGAACGGCCTGA
AGCTGGACGATACAGCCCTGTACTATTGCGCAGCAGCAGATTTTCAGCTCCGGAGGATATTGTAA
TATCGCCAGCGTGTACCACTCCTATTTTCCTTACTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTA
GC

AS72806 (SEQ ID NO: 163)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCAGCGTGCAGGCAGGAGGCTCCCTGAGGCTGTCTT
GCGCAGCAAGCGGATACACCTATATGCCCCCTTGTATGGGATGGTTCAGGCAGGCACCAGGCAA
GGAGAGAGAGGGAGTGGCAACCATCTATGGAAGGGGAGGCAGCACATACTATGCCGACTCCGT
GAAGGGCCGCTTTACCATCTCTCAGGATAACGCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAAT
CTGGAGCCCGAGGACACCGCCATGTACTATTGCGCCGCCGATAACCTGTGCTACGCCACAGGCA
TCCTGAGGTCCGCCTACGACTATTCTTACTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS72835 (SEQ ID NO:164)

CAGGTGCACCTGATGGAGTCTGGAGGAGGCAGCGTGCAGGCAGGAGGCTCCCTGCGGCTGTCTT
GCGCCGTGAGCGGCGGCTACACCTCTAGAACCGTGTGCATGGGCTGGTTCAGGCAGACCCCAGG
CAAGGAGAGGGAGGTGCTGGCAGCAATCTATAGGAGCGGCACCACATACTATCACGACTCCGT
GAAGGGCCGCTTTACCATCTCTAGAGACGGCGATAAGAACACAGTGTACCTGCAGATGGACAGC
CTGAAGCCCGAGGATACAGCCATGTACTATTGCGCAGCATCCCCAGGATATTCTGATGCAGCAT
GCGTGAGCGTGCCTCAGGCAAATAGATGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS77906 (SEQ ID NO: 165)

CAGGTGCGGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCAGCGTGCAGGCAGGAGAGTCCCTGAGGCTGTCTT
GCGCACGCAGCGGAGTGGTGAAGTGTGACGTGGAGATGCGGTGGTACAGACAGTCTCCAGGCA
AGGAGAGGGAGTTCGTGGCCCTGATCGAGGCAGGAGGACACACCGAGTACGCAGACTCCGTGA
AGGGCCGCTTCACAATCTCTCAGGATAACGCCAAGATGCTGTTTTATCTGCAGATGAATAGCCTG
AAGCCCGAGGACACCGCCAAGTACTATTGCGTGGCCGCCCCCGGTACTATACACTGTCCTGTCC
TAAGGATTTTTGGGGCAGAGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS77916 (SEQ ID NO: 166)

CAGGTGCACCTGATGGAGTCCGGAGGAGGCTCTGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGCGGCTGTCCT
GCGCCACCTCTGGCTACACAAGCTCCTGGAAGTGTATGGGATGGTTCAGGCAGCCACCTGGCAA
GGAGAGAGAGGGAGTGGCCACCATCGCCAATAGGGGGCCACAGCACATACTATGCCGACTCCGT
GAAGGGCCGCTTTACCATCTCTCAGGGCAACGCCAAGAATACAGTGTACCTGCAGATGAACAGC
CTGAAGCCCGAGGACACCGCCATGTACTATTGCGCCACCGATACATGGGCCTGCGTGGGCATCT
CCACAGATTTGAGTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS77932 (SEQ ID NO: 167)

CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCTGGAGGAGGCAGCGTGCAGGCAGGAGGCTCCCTGCGGCTGTCTT
GCGCCGTGAGCGGCTACTGGTATTCTGTGGCCTGGATGGGCTGGTTCAGGCAGACCCCAGGCAA
GGAGCGCGAGGGAGTGGCAGCCGTGCTGAACGGAGGAGGCCGGAGATACTATGCCGACAGCGT
GAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCAGGATAACTCTAAGAATACACTGTACCTGCAGATGAACAGC
CTGAAGCCCGAGGACACAGCCATGTACTATTGTGCAGCAGGAAACGGAGTGGGACACCCACTG
GGCCCTAGCGAGTACAATTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS77934 (SEQ ID NO: 168)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCTCTGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGAGGCTGTCC
TGCGCAGCATCTGGATACACCTATAGCTCCTACTCCATCGCATGGTTCAGGCAGGCACCAGGCA

AGGAGAGGGAGGGAGTGGCCGGCTTCTTTTACTCTGGCGGCCCTACATGTTATGCCGACAGCGT
GAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCAGGATAACGCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACTCT
CTGAAGCCAGAGGACACCGCCATGTACTATTGCGCCGCCCGGAGAAGCAACACAAATGATTACT
GTTTCTATCCCACCTACACATATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS77978 (SEQ ID NO: 169)

CAGGTGCGGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGCTCCGTGCAGGCAGGAGGCTCTCTGCGGCTGAGC
TGCGCCGCCTCCGGCGCCACCTCTTGTCGGTGGAGAATGTCTTGGTACAGGCAGGCACCAGGCA
AGGAGAGAGAGTTCGTGAGCTCCATCGCCAACGGCGCCACAGAGTACGCCGATAGCGTGAAGG
GCAGGTTTACCATCTCCCAGGACAACGCCCCGCAATACAATGTATCTGCAGATGAACAGCCTGTC
TCCCGAGGACACCGCCATGTACTATTGCGCCGCCGATCCTAGAGTGTACACCTCCAGGTGTGAC
CGCACATATCTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS77986 (SEQ ID NO: 170)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGCTCCGTGCAGGCAGGAGGCTCTCTGCGGCTGAGC
TGCGCAGCATCCGCCTCTGGATACACCTATAGCTCCGACAGCATGGCATGGTTCAGGCAGGCAC
CAGGCAAGGAGAGAGAGGGAGTGGCAGGAATCTCCACCGGAGGCAGGTCTACATACTATGCCG
ACAGCGTGAAGGGCCGCTTTACAATCTCCCAGGATAACGCCAAGACCACAGTGTACCTGCACAT
GAACAGCCTGAAGCCCGAGGACACCGCCATGTACTATTGTGCCGCCGATGGCCCTTCCATGACA
GCCATCCAGGCCCTGGGCGACCTGTATCCAGTGGATTTTCGCATGGTGGGGACAGGGAACCCAGG
TGACAGTGTCTAGC

AS78117 (SEQ ID NO: 171)

CAGGTGAAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCTCTGTGCAGGCAGGAGGCGCCCTGCGGCTGTCTT
GCATCGTGCGGAGATACACCTATGCCACATACAGCATGGCCTGGTTCAGGCAGTCCCCAGGCAA
GGAGCGCGAGGGAGTGGCAGGACTGGACAGCGTGGGAGCCACCGGCTACGCCGAGTCTGTGAA
GGGCAGGTTTACAATCAGCAAGGATAACGCCAAGAATATCCTGTATCTGCAGATGAACTCCCTG

AAGCCCGAGGACACCGCCATGTACTATTGCGTGGTGGACCCCGCATCCGCCAAGGTGACCTATG
GCTCTTGGAGCACACCCTCTTACGCCTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS78215 (SEQ ID NO: 172)

CAGGTGAAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGCTCCGTGCAGGCAGGAGGCGCCCTGAGGCTGTCT
TGCGCCGCCAGCCGCTACACCTTCAGCTCCAAGTGTATGGGATGGTTTAGGCAGGCACCAGGCA
AGGAGAGGGAGGGAGTGGCAACCATCGCATCCGCCTCTGGCTACACAGACTATCACGATTCCGT
GAAGGGCCGGTTCCGCATCTCTAGAGACAACGCCAAGAATACAGTGTATCTGCAGATGAACAGC
CTGAAGCCCGAGGATACCGCAACATACTATTGCGCAGCAAGGGCAGGACCTTGTTGGTCCTGGG
CCCAGGCCGACCTGTACAATTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS78810 (SEQ ID NO: 173)

CAGGTGCACCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGCTCCGTGCAGGCAGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGC
TGCGCAGCATCCGGATATACCTACTATGACATGGGCTGGTTCAGGCTGGCACCAGGCAAGGAGA
GGGAGGGCATCGCCGCCATCAGCTCCTCTAGCTCCACATACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCAG
GTTTACCATCTCCCGCGATTCTAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCTGAGGAC
ACCGCCATGTATTCCTGTGCAGCAGGCCGGTACGTGGGAAGAAAGCTGGAGGTGTACGATTATG
CCTACTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS79101 (SEQ ID NO: 174)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCTCTGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGAGGCTGTCCT
GCGCAGCATCTGGCGACACCTACTCTAACTATTGTATGGGCTGGTTCAGGCAGGCACCAGGCAA
GGAGAGGGAGGAGGTGGCAGCAATCGACTCTGATGGCAGCCGGAGATACCCCGACAGCGTGAA
GGGCAGATTACAATCTCCAAGGATAACGCCAAGAAGATCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTG
AAGCCCGAGGACACCGCCATGTATTTTTGCGCCACAGATCCTAAGGTGGCCTGTGCAAGGGTGG
TGGAGTACGGAGGAGGATGGTATAGATGGGGACAGGGCACCCAGGTGACAGTGAGCTCC

AS79236 (SEQ ID NO: 175)

CAGGTGAAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCTCTGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGCGGCTGTCCT
GCGCCGTGTCTGGCTACACCTATAGCTCCTACTGTATGGCATGGTTCAGGCAGGCACCAGGAGA
GGAGAGGGAGGGAGTGGCCAGCATCGACGCAGGAGGAAGGACCACATACGTGGATTCCGTGAA
GGGCAGGTTTACCATCAGCAAGGACAACGCCAAGACATCCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG
AAGCCCGAGGACACAGCCATGTACTATTGCGCCGTGGATGTGCGGACCAGATGTGGCGGCACAT
GGGATGGCGAGGCCGTGTACTTCCCTTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS79274 (SEQ ID NO: 176)

CAGGTGCACCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGCTCCGTGCAGGCAGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGC
TGCGCAGCATCCAAGTACGCCTTCTGTACCTATGACATGTCCTGGTTTAGGCAGGCACCAGGCA
AGGAGAGGGAGGTGGTGAGCTCCATCGACTCTCGGGGCAACACAAATTACTCCGATTCTGTGAA
GGGCAGGTTACCATCTCTCAGGACCACGCCAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAATAGCCTG
AAGCCCGAGGATACCGCCATGTATACATGCGCAGCACAGATCGTGGGAGGCGCCCTGAGGTGTC
CTAGATTTGCCATGTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

AS79285 (SEQ ID NO: 177)

CAGGTGCGGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCTCTGTGCAGGCAGGAGGCAGCCTGGCCCTGTCCT
GCGAGACATCTAGGTACACCGTGTCTAACTATTGTATGGGCTGGTTCAGGCAGGTGAGCGGCAA
GGAGGTGGAGGGAGTGGCCCTGATCTCCACAGACGGCACCAACCTACGCCGATAGCGTGAA
GGGCAGGTTTACAATCTCCAAGGACAACGCCAAGAATACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG
AAGAGCGAGGATACCGCCATGTACTTTTGCGCCGGCGTGTATGGCCTGATCTGGTACTATAAGC
CATGTCCTGCACAGAGGGAGTGGGCACTGCAGAGATACGGCTATTGGGGCCAGGGCACACAGG
TGACCGTGAGCTCC

AS79317 (SEQ ID NO: 178)

GAGGTGCAGCTGGCAGAGAGCGGAGGAGGCTCCGTGCAGCCAGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGC

TGCGCAGCATCCGGATACAGCTCCTCTAGCGTGTGCATGGGATGGTTCAGGCAGGCACCAGGCA
AGGAGAGGGAGGGAGTGGCCATCATCTACGTGACCCTGGGCTCTATCGCCTATGCCGACAGCGT
GAAGGGCCGGTTTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAATACACTGGATCTGGAGATGAACTCT
CTGAAGCCCGACGATACCGCCCTGTACTATTGCGCAGCAGGAGGATGTGGATAACAGGGGAGTGG
CAGATGTGCCTGAGTTCACATATAGGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTCTCT

參考文獻

1. Basta NO, Halliday GC, Makin G, Birch J, Feltbower R, Bown N, Elliott M, Moreno L, Barone G, Pearson ADJ et al: Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma. British Journal Of Cancer 2016, 115:1048.

2. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM et al: Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13-cis-Retinoic Acid. New England Journal of Medicine 1999, 341(16):1165-1173.

3. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, Hashibe M, Boffetta P: The epidemiology of neuroblastoma: a review. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2009, 23(2):125-143.

4. Li N, Fu H, Hewitt SM, Dimitrov DS, Ho M: Therapeutically targeting glypican-2 via single-domain antibody-based chimeric antigen receptors and immunotoxins in neuroblastoma. Proceedings of the National Academy of Sciences 2017, 114(32):E6623-E6631.

5. Bosse KR, Raman P, Zhu Z, Lane M, Martinez D, Heitzeneder S, Rathi KS, Kendersky NM, Randall M, Donovan L et al: Identification of GPC2 as an

第140頁，共 142 頁(發明說明書)

Oncoprotein and Candidate Immunotherapeutic Target in High-Risk Neuroblastoma. *Cancer Cell* 2017, 32(3):295-309.e212.

6. Stipp C, Litwack E, Lander A: Cerebroglycan: an integral membrane heparan sulfate proteoglycan that is unique to the developing nervous system and expressed specifically during neuronal differentiation. *The Journal of Cell Biology* 1994, 124(1):149-160.

7. Lugert S, Kremer T, Jagasia R, Herrmann A, Aigner S, Giachino C, Mendez-David I, Gardier AM, Carralot JP, Meistermann H et al: Glypican-2 levels in cerebrospinal fluid predict the status of adult hippocampal neurogenesis. *Scientific Reports* 2017, 7:46543.

8. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, Sauter C, Wang Y, Santomasso B, Mead E et al: Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2018, 378(5):449-459.

9. Works M, Soni N, Hauskins C, Sierra C, Baturevych A, Jones JC, Curtis W, Carlson P, Johnstone TG, Kugler D *et al*: Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T cell Function against Multiple Myeloma Is Enhanced in the Presence of Lenalidomide. *Molecular Cancer Therapeutics* 2019, 18(12):2246-2257.

10. Wang X, Walter M, Urak R, Weng L, Huynh C, Lim L, Wong CW, Chang W-C, Thomas SH, Sanchez JF *et al*: Lenalidomide Enhances the Function of CS1 Chimeric Antigen Receptor-Redirected T Cells Against Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research* 2018, 24(1):106-119.

11. Wang D, Aguilar B, Starr R, Alizadeh D, Brito A, Sarkissian A, Ostberg JR, Forman SJ, Brown CE: Glioblastoma-targeted CD4+ CAR T cells mediate superior antitumor activity. *JCI Insight* 2018, 3(10)

【符號說明】

【0321】 無

【生物材料寄存】

【0322】 無

序列表

<110> 南京傳奇生物科技股份有限公司 (Nanjing Legend Biotech Co., Ltd.)

<120> 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-2結合部分、嵌合抗原受體及其用途

<130> 3000076-002000

<160> 252

<170> PatentIn3.5版

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS70549 CDR1

<400> 1

Arg Tyr Thr Gly Arg Ser Ser Cys
1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS70771 CDR1

<400> 2

Gly Tyr Thr Gly Lys
1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS70950 CDR1

<400> 3

Glu Phe Thr Tyr Lys Asn Thr Cys
1 5

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71402 CDR1

<400> 4

Gly Tyr Thr Tyr Asn Arg Asn
1 5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71529 CDR1

<400> 5

Glu Tyr Arg Tyr Ser Ser Arg Tyr Cys
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71661 CDR1

<400> 6

Gly Thr Thr Phe Ala His Tyr Asn Met
1 5

<210> 7
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72021 CDR1

<400> 7

Arg Asn Thr Tyr Ser Ser Tyr Cys
1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72052 CDR1

<400> 8

Gly Phe Arg Tyr Ala Ser Tyr Cys
1 5

<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72383 CDR1

<400> 9

Gly Leu Thr Phe Asp Asp Ser Gly
1 5

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72479 CDR1

<400> 10

Glu Thr Thr Asp Cys Arg Tyr Val

15

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72499 CDR1

<400> 11

Arg Phe Thr Tyr Ser Ser Tyr Cys
15

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72531 CDR1

<400> 12

Gly Leu Thr Phe Ala His Tyr Asn Met
15

<210> 13
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72794 CDR1

<400> 13

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
15

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72805 CDR1

<400> 14

Arg Leu Arg Val Ser Asn Asn Cys
1 5

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72806 CDR1

<400> 15

Gly Tyr Thr Tyr Met Pro Pro Cys
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72835 CDR1

<400> 16

Gly Gly Tyr Thr Ser Arg Thr Val Cys
1 5

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77906 CDR1

<400> 17

Gly Val Val Lys Cys Asp Val Glu
1 5

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77916 CDR1

<400> 18

Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Asn Cys
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77932 CDR1

<400> 19

Gly Tyr Trp Tyr Ser Val Ala Trp
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77934 CDR1

<400> 20

Gly Tyr Thr Tyr Ser Ser Tyr Ser
1 5

<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77978 CDR1

<400> 21

Gly Ala Thr Ser Cys Arg Trp Arg
1 5

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS77986 CDR1

<400> 22

Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Ser Ser Asp Ser
1 5 10

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS78117 CDR1

<400> 23

Arg Tyr Thr Tyr Ala Thr Tyr Ser
1 5

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS78215 CDR1

<400> 24

Arg Tyr Thr Phe Ser Ser Asn Cys
1 5

<210> 25

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78810 CDR1

<400> 25

Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asp
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79101 CDR1

<400> 26

Gly Asp Thr Tyr Ser Asn Tyr Cys
1 5

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79236 CDR1

<400> 27

Gly Tyr Thr Tyr Ser Ser Tyr Cys
1 5

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79274 CDR1

<400> 28

Lys Tyr Ala Phe Cys Thr Tyr Asp
1 5

<210> 29
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79285 CDR1

<400> 29

Arg Tyr Thr Val Ser Asn Tyr Cys
1 5

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79317 CDR1

<400> 30

Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Val Cys
1 5

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70549 CDR2

<400> 31

Ile Tyr Ser Asp Asp Gly Val Thr
1 5

<210> 32
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS70771 CDR2

<400> 32

Ile Asp Asp Ala Gly Gly Thr
1 5

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS70950 CDR2

<400> 33

Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr
1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS71402 CDR2

<400> 34

Met Tyr Thr Gly Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS71529 CDR2

<400> 35

Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala

1 5

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71661 CDR2

<400> 36

Ile Ser Lys Tyr Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 37
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72021 CDR2

<400> 37

Ile Asp Asn Val Lys Thr
1 5

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72052 CDR2

<400> 38

Ile His Ser Asp Gly Ile Ile
1 5

<210> 39
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72383 CDR2

<400> 39

Ile Thr Trp Asn Gly Arg Ser Thr
1 5

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72479 CDR2

<400> 40

Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72499 CDR2

<400> 41

Ile Glu Lys Asp Asp Ser Thr
1 5

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72531 CDR2

<400> 42

Ile Ser Lys Tyr Gly Gly Thr
1 5

<210> 43
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72669 CDR2

<400> 43

Phe Tyr Thr Gly Gly Gly Arg Thr
1 5

<210> 44
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72794 CDR2

<400> 44

Ile Ser Ala Ser Gly Thr Thr Thr
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72805 CDR2

<400> 45

Leu Gly Ser Asp Gly Arg Thr
1 5

<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72806 CDR2

<400> 46

Ile Tyr Gly Arg Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72835 CDR2

<400> 47

Ile Tyr Arg Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 48

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS77906 CDR2

<400> 48

Ile Glu Ala Gly Gly His Thr
1 5

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS77916 CDR2

<400> 49

Ile Ala Asn Arg Gly His Ser Thr
1 5

<210> 50

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77932 CDR2

<400> 50

Val Leu Asn Gly Gly Gly Arg Arg
1 5

<210> 51
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77934 CDR2

<400> 51

Phe Phe Tyr Ser Gly Gly Pro Thr
1 5

<210> 52
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77978 CDR2

<400> 52

Ile Ala Asn Gly Ala Thr
1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77986 CDR2

<400> 53

Ile Ser Thr Gly Gly Arg Ser Thr
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78117 CDR2

<400> 54

Leu Asp Ser Val Gly Ala Thr
1 5

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78215 CDR2

<400> 55

Ile Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78810 CDR2

<400> 56

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr
1 5

<210> 57
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS79101 CDR2

<400> 57

Ile Asp Ser Asp Gly Ser Arg
1 5

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS79236 CDR2

<400> 58

Ile Asp Ala Gly Gly Arg Thr
1 5

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS79274 CDR2

<400> 59

Ile Asp Ser Arg Gly Asn Thr
1 5

<210> 60

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS79285 CDR2

<400> 60

Ile Ser Thr Asp Gly Thr Thr

1 5

<210> 61
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79317 CDR2

<400> 61

Ile Tyr Val Thr Leu Gly Ser Ile
1 5

<210> 62
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70549 CDR3

<400> 62

Ala Thr Arg Thr Thr Tyr Pro Gly Val Cys Pro Asp Asn Ala Ala Trp
1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 63
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70771 CDR3

<400> 63

Ala Ala Asp Thr Phe Arg Trp Phe Met Arg Arg Ser Gly Pro Ile Asn
1 5 10 15

Gly Ser Asp Tyr Ala Tyr

<210> 64
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70950 CDR3

<400> 64

Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp Ile Gly Asn Tyr
1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 65
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71402 CDR3

<400> 65

Ala Ala Asp Thr Ala Arg Arg Gly Gly Ser Trp Ser Gly Pro Phe Lys
1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 66
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71529 CDR3

<400> 66

Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala Thr Ser Val

1 5 10 15

Phe Arg Tyr

<210> 67
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71661 CDR3

<400> 67

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

Asn Tyr

<210> 68
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72021 CDR3

<400> 68

Ala Ala His Leu Glu Leu Cys Tyr Tyr Thr Asp Pro Met Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

Glu Tyr Asn Tyr
20

<210> 69
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72052 CDR3

<400> 69

Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Ala Asp Ala Ile Leu Thr Leu Tyr Asp
1 5 10 15

Tyr Ala Phe

<210> 70
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72383 CDR3

<400> 70

Ala Ala Ala Phe Ile Thr Lys Thr Gly Cys Ser Tyr Glu
1 5 10

<210> 71
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72479 CDR3

<400> 71

Glu Ser Asp Pro Gly Trp Ser Gly Tyr His Ala Arg Arg Cys
1 5 10

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72499 CDR3

<400> 72

Ala Ala Arg Ile Pro Gly Gly Asn Cys Gly Val Val Ala Arg Met Ala

1 5 10 15

Tyr

<210> 73
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72531 CDR3

<400> 73

Ala Ile Gly Val Leu Ser Ser Thr Ala Arg Gly Pro Gly Ala Ala Asn
1 5 10 15

Tyr

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72669 CDR3

<400> 74

Val Ala Gly Phe Tyr Cys Ser Gly Gly Tyr Trp Glu Gly Asp Phe Gly
1 5 10 15

Tyr

<210> 75
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72794 CDR3

<400> 75

Ala Ala Asp Arg Phe Arg Asp Tyr Cys Ser Asp Ser Trp Ser His Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Tyr Glu Tyr Met His
20

<210> 76
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72805 CDR3

<400> 76

Ala Ala Ala Asp Phe Ser Ser Gly Gly Tyr Cys Asn Ile Ala Ser Val
1 5 10 15

Tyr His Ser Tyr Phe Pro Tyr
20

<210> 77
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72806 CDR3

<400> 77

Ala Ala Asp Asn Leu Cys Tyr Ala Thr Gly Ile Leu Arg Ser Ala Tyr
1 5 10 15

Asp Tyr Ser Tyr
20

<210> 78
<211> 19
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72835 CDR3

<400> 78

Ala Ala Ser Pro Gly Tyr Ser Asp Ala Ala Cys Val Ser Val Pro Gln
1 5 10 15

Ala Asn Arg

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS77906 CDR3

<400> 79

Val Ala Ala Pro Arg Tyr Tyr Thr Leu Ser Cys Pro Lys Asp Phe
1 5 10 15

<210> 80

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS77916 CDR3

<400> 80

Ala Thr Asp Thr Trp Ala Cys Val Gly Ile Ser Thr Asp Phe Glu Tyr
1 5 10 15

<210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS77932 CDR3

<400> 81

Ala Ala Gly Asn Gly Val Gly His Pro Leu Gly Pro Ser Glu Tyr Asn
1 5 10 15

Tyr

<210> 82
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77934 CDR3

<400> 82

Ala Ala Arg Arg Ser Asn Thr Asn Asp Tyr Cys Phe Tyr Pro Thr Tyr
1 5 10 15

Thr Tyr

<210> 83
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77978 CDR3

<400> 83

Ala Ala Asp Pro Arg Val Tyr Thr Ser Arg Cys Asp Arg Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 84
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77986 CDR3

<400> 84

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

Tyr Pro Val Asp Phe Ala Trp
20

<210> 85
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78117 CDR3

<400> 85

Val Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly Ser Trp Ser Thr
1 5 10 15

Pro Ser Tyr Ala Tyr
20

<210> 86
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78215 CDR3

<400> 86

Ala Ala Arg Ala Gly Pro Cys Trp Ser Trp Ala Gln Ala Asp Leu Tyr
1 5 10 15

Asn Tyr

<210> 87
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS78810 CDR3

<400> 87

Ala Ala Gly Arg Tyr Val Gly Arg Lys Leu Glu Val Tyr Asp Tyr Ala
1 5 10 15

Tyr

<210> 88

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS79101 CDR3

<400> 88

Ala Thr Asp Pro Lys Val Ala Cys Ala Arg Val Val Glu Tyr Gly Gly
1 5 10 15

Gly Trp Tyr Arg
20

<210> 89

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS79236 CDR3

<400> 89

Ala Val Asp Val Arg Thr Arg Cys Gly Gly Thr Trp Asp Gly Glu Ala
1 5 10 15

Val Tyr Phe Pro Tyr
20

<210> 90
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79274 CDR3

<400> 90

Ala Ala Gln Ile Val Gly Gly Ala Leu Arg Cys Pro Arg Phe Ala Met
1 5 10 15

Tyr

<210> 91
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79285 CDR3

<400> 91

Ala Gly Val Tyr Gly Leu Ile Trp Tyr Tyr Lys Pro Cys Pro Ala Gln
1 5 10 15

Arg Glu Trp Ala Leu Gln Arg Tyr Gly Tyr
20 25

<210> 92
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79317 CDR3

<400> 92

Ala Ala Gly Gly Cys Gly Tyr Arg Gly Val Ala Asp Val Pro Glu Phe
1 5 10 15

Thr Tyr

<210> 93
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70549

<400> 93

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Tyr Ser Arg Tyr Thr Gly Arg Ser Ser
20 25 30

Cys Met Ala Trp Phe Arg Arg Pro Pro Gly Lys Lys Arg Glu Arg Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Ser Asp Asp Gly Val Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Gln Asp Ser Ala Gln Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr Arg Thr Thr Tyr Pro Gly Val Cys Pro Asp Asn Ala Ala Trp
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 94
<211> 125
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS70771

<400> 94

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Gly Lys Met Ala
20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile
35 40 45

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

Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Glu Asn Thr Leu Tyr Leu Arg Met Asn
65 70 75 80

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

Phe Arg Trp Phe Met Arg Arg Ser Gly Pro Ile Asn Gly Ser Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 95

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS70950

<400> 95

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe Thr Tyr Lys Asn Thr
20 25 30

Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Gly Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp Ile Gly Asn Tyr Ala
100 105 110

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

<210> 96
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71402

<400> 96

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Arg Asn
20 25 30

Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ala

35 40 45

Ala Met Tyr Thr Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Asp Thr Ala Arg Arg Gly Gly Ser Trp Ser Gly Pro Phe Lys Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 97
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71529

<400> 97

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Glu Tyr Arg Tyr Ser Ser Arg
20 25 30

Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly
35 40 45

Val Ala Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Ser Val Arg Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala Thr Ser Val
100 105 110

Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 98
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71661

<400> 98

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Pro Ser Gly Thr Thr Phe Ala His Tyr
20 25 30

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

Val Ser Cys Ile Ser Lys Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Tyr Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ile Gly Val Leu Pro Ser Ser Thr Ala Ile Cys Ala Gly Ala

100 105 110

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

<210> 99
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72021

<400> 99

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Arg Asn Thr Tyr Ser Ser Tyr
20 25 30

Cys Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala
85 90 95

His Leu Glu Leu Cys Tyr Tyr Thr Asp Pro Met Tyr Gln Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 100

<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72052

<400> 100

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Arg Tyr Ala Ser Tyr
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Ala Ile His Ser Asp Gly Ile Ile Arg Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Asn Ala Met Tyr Ser Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Ala Asp Ala Ile Leu Thr Leu Tyr Asp Tyr
100 105 110

Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 101
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72383

<400> 101

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

Ser Gln Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Thr Phe Asp Asp Ser
20 25 30

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

Ser Cys Ile Thr Trp Asn Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Phe Ile Thr Lys Thr Gly Cys Ser Tyr Glu Tyr Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 102
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72479

<400> 102

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Thr Thr Asp Cys Arg Tyr
20 25 30

Val Trp Arg Trp Tyr Arg Glu Asp Pro Gly Met Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Gly Met Tyr Tyr Cys Glu
85 90 95

Ser Asp Pro Gly Trp Ser Gly Tyr His Ala Arg Arg Cys Glu Val Tyr
100 105 110

Arg Gly Gln Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 103
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72499

<400> 103

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Arg Phe Thr Tyr Ser Ser Tyr
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Gly Ile Glu Lys Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Ala	Arg	Ile	Pro	Gly	Gly	Asn	Cys	Gly	Val	Val	Ala	Arg	Met	Ala	Tyr
			100					105					110		
Trp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120					125			
<210>			104												
<211>			125												
<212>			PRT												
<213>			人工序列												
<220>															
<223>			AS72531												
<400>			104												
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Leu	Thr	Phe	Ala	His	Tyr
			20					25					30		
Asn	Met	Val	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Asp	Arg	Glu	Gly
		35					40					45			
Val	Ser	Cys	Ile	Ser	Lys	Tyr	Gly	Gly	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser
	50					55				60					
Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Asp	Arg	Asn	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu
65					70					75					80
Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr
				85					90					95	

Cys Ala Ile Gly Val Leu Ser Ser Thr Ala Arg Gly Pro Gly Ala Ala
100 105 110

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 105
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72669

<400> 105

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Tyr Ser Ser Tyr
20 25 30

Cys Met Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Thr Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Ala Gly Phe Tyr Cys Ser Gly Gly Tyr Trp Glu Gly Asp Phe Gly
100 105 110

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

<210> 106
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72794

<400> 106

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ala Ser Gly Thr Thr Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Arg Phe Arg Asp Tyr Cys Ser Asp Ser Trp Ser His Leu
100 105 110

Tyr Asn Tyr Glu Tyr Met His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 107
<211> 129
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72805

<400> 107

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Arg Leu Arg Val Ser Asn Asn
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Asn Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Val Ala Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Leu Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Ala Asp Phe Ser Ser Gly Gly Tyr Cys Asn Ile Ala Ser Val Tyr
100 105 110

His Ser Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 108

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72806

<400> 108

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Met Pro Pro
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Asn Leu Cys Tyr Ala Thr Gly Ile Leu Arg Ser Ala Tyr
100 105 110

Asp Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 109

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72835

<400> 109

Gln Val His Leu Met Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Gly Tyr Thr Ser Arg Thr

20 25 30

Val Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Val
35 40 45

Leu Ala Ala Ile Tyr Arg Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr His Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ser Pro Gly Tyr Ser Asp Ala Ala Cys Val Ser Val Pro Gln
100 105 110

Ala Asn Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 110
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77906

<400> 110

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Arg Ser Gly Val Val Lys Cys Asp Val
20 25 30

Glu Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ser Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Leu Ile Glu Ala Gly Gly His Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50					55					60					
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ala	Lys	Met	Leu	Phe	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Lys	Tyr	Tyr	Cys	Val
				85					90					95	
Ala	Ala	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Thr	Leu	Ser	Cys	Pro	Lys	Asp	Phe	Trp	Gly
			100					105					110		
Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
	115						120								
<210>	111														
<211>	123														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	AS77916														
<400>	111														
Gln	Val	His	Leu	Met	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1			5						10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Thr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Ser	Ser	Trp	Asn
			20					25					30		
Cys	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Gly	Val
		35					40					45			
Ala	Thr	Ile	Ala	Asn	Arg	Gly	His	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Gly	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys

85 90 95

Ala Thr Asp Thr Trp Ala Cys Val Gly Ile Ser Thr Asp Phe Glu Tyr
100 105 110

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

<210> 112
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77932

<400> 112

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Trp Tyr Ser Val Ala
20 25 30

Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Ala Val Leu Asn Gly Gly Gly Arg Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gly Asn Gly Val Gly His Pro Leu Gly Pro Ser Glu Tyr Asn
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 113
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77934

<400> 113

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Gly Phe Phe Tyr Ser Gly Gly Pro Thr Cys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Arg Ser Asn Thr Asn Asp Tyr Cys Phe Tyr Pro Thr Tyr
100 105 110

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

<210> 114
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> AS77978

<400> 114

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ala Thr Ser Cys Arg Trp
20 25 30

Arg Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ala Asn Gly Ala Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Arg Asn Thr Met Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Ser Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala
85 90 95

Asp Pro Arg Val Tyr Thr Ser Arg Cys Asp Arg Thr Tyr Leu Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 115

<211> 132

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> [AS77986

<400> 115

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Ser
20 25 30

Ser Asp Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
35 40 45

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

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

Val Tyr Leu His Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Asp Gly Pro Ser Met Thr Ala Ile Gln Ala Leu Gly
100 105 110

Asp Leu Tyr Pro Val Asp Phe Ala Trp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 116
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78117

<400> 116

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

Ala Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Arg Arg Tyr Thr Tyr Ala Thr Tyr
20 25 30

Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ser Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Gly Leu Asp Ser Val Gly Ala Thr Gly Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly Ser Trp Ser Thr Pro
100 105 110

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

<210> 117
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78215

<400> 117

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

Ala Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Tyr Thr Phe Ser Ser Asn
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr His Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 118
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78810

<400> 118

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asp Met
20 25 30

Gly Trp Phe Arg Leu Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile Ala Ala
35 40 45

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

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
65 70 75 80

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Ser Cys Ala Ala Gly Arg Tyr
85 90 95

Val Gly Arg Lys Leu Glu Val Tyr Asp Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 119
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79101

<400> 119

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Asp Thr Tyr Ser Asn Tyr
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val
35 40 45

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Lys Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Pro Lys Val Ala Cys Ala Arg Val Val Glu Tyr Gly Gly Gly
100 105 110

Trp Tyr Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 120
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79236

<400> 120

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

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

Cys Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Thr Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Val Asp Val Arg Thr Arg Cys Gly Gly Thr Trp Asp Gly Glu Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 121
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79274

<400> 121

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Lys Tyr Ala Phe Cys Thr Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Val Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Ser Arg Gly Asn Thr Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp His Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Thr Cys Ala
85 90 95

Ala Gln Ile Val Gly Gly Ala Leu Arg Cys Pro Arg Phe Ala Met Tyr
100 105 110

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

<210> 122

<211> 132

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS79285

<400> 122

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

Ser Leu Ala Leu Ser Cys Glu Thr Ser Arg Tyr Thr Val Ser Asn Tyr

20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Ser Gly Lys Glu Val Glu Gly Val
35 40 45

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Gly Val Tyr Gly Leu Ile Trp Tyr Tyr Lys Pro Cys Pro Ala Gln Arg
100 105 110

Glu Trp Ala Leu Gln Arg Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 123
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79317

<400> 123

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Val
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ala Ile Ile Tyr Val Thr Leu Gly Ser Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gly Gly Cys Gly Tyr Arg Gly Val Ala Asp Val Pro Glu Phe
100 105 110

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

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

<220>
<223> AS70950VH6

<400> 124

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe Thr Tyr Lys Asn Thr
20 25 30

Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp Ile Gly Asn Tyr Ala
100 105 110

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

<210> 125
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70950VH7

<400> 125

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

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

Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp 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 Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp Ile Gly Asn Tyr Ala

100 105 110

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

<210> 126
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71529VH5

<400> 126

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr Arg Tyr Ser Ser Arg
20 25 30

Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly
35 40 45

Val Ser Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys 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 Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala Thr Ser Val
100 105 110

Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 127

<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71529VH6

<400> 127

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr Arg Tyr Ser Ser Arg
20 25 30

Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly
35 40 45

Val Ala Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala Thr Ser Val
100 105 110

Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 128
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72052VH5

<400> 128

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 Val Ser Gly Phe Arg Tyr Ala Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile His Ser Asp Gly Ile Ile Arg Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Ala Asp Ala Ile Leu Thr Leu Tyr Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 129
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72052VH6

<400> 129

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 Val Ser Gly Phe Arg Tyr Ala Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile His Ser Asp Gly Ile Ile Arg Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Ala Asp Ala Ile Leu Thr Leu Tyr Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 130
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72669VH6

<400> 130

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 Arg Phe Thr Tyr Ser Ser Tyr
20 25 30

Cys Met Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln 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

Val Ala Gly Phe Tyr Cys Ser Gly Gly Tyr Trp Glu Gly Asp Phe Gly
100 105 110

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

<210> 131
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78117VH4

<400> 131

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr Thr Tyr Ala Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Leu Asp Ser Val Gly Ala Thr Gly Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly Ser Trp Ser Thr Pro
100 105 110

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

<210> 132
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78117VH5

<400> 132

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr Thr Tyr Ala Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Leu Asp Ser Val Gly Ala Thr Gly Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly Ser Trp Ser Thr Pro
100 105 110

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

<210> 133
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78117VH6

<400> 133

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr Thr Tyr Ala Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Leu Asp Ser Val Gly Ala Thr Gly Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly Ser Trp Ser Thr Pro
100 105 110

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

<210> 134
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78117VH7

<400> 134

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr Thr Tyr Ala Thr Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Leu Asp Ser Val Gly Ala Thr Gly Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly Ser Trp Ser Thr Pro
100 105 110

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

<210> 135

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS79236VH4

<400> 135

Glu Val Gln Leu Val 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 Tyr Thr Tyr Ser Ser Tyr

20 25 30

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

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu 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

Val Asp Val Arg Thr Arg Cys Gly Gly Thr Trp Asp Gly Glu Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 136
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79236VH5

<400> 136

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

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

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

Ala Ser Ile Asp Ala Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65707580

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

859095

Val Asp Val Arg Thr Arg Cys Gly Gly Thr Trp Asp Gly Glu Ala Val

100105110

Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115120125

<210> 137

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AS79236VH6

<400> 137

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Thr Tyr Ser Ser Tyr

202530

Cys Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val

354045

Ala Ser Ile Asp Ala Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys

505560

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65707580

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

859095

Val Asp Val Arg Thr Arg Cys Gly Gly Thr Trp Asp Gly Glu Ala Val
100105110

Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115120125

<210> 138
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77916VH6

<400> 138

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Asn
202530

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
354045

Ala Thr Ile Ala Asn Arg Gly His Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Thr Asp Thr Trp Ala Cys Val Gly Ile Ser Thr Asp Phe Glu Tyr
100105110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 139
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77916VH7

<400> 139

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Asn
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ala Asn Arg Gly His Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr Asp Thr Trp Ala Cys Val Gly Ile Ser Thr Asp Phe Glu Tyr
100 105 110

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

<210> 140
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77916VH8

<400> 140

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Asn
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ala Asn Arg Gly His Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Asp Thr Trp Ala Cys Val Gly Ile Ser Thr Asp Phe Glu Tyr
100 105 110

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

<210> 141
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77916VH9

<400> 141

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Asn
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ala Asn Arg Gly His Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln 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 Thr Asp Thr Trp Ala Cys Val Gly Ile Ser Thr Asp Phe Glu Tyr
100 105 110

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

<210> 142
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77916VH10

<400> 142

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Asn
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ala Asn Arg Gly His Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Thr Asp Thr Trp Ala Cys Val Gly Ile Ser Thr Asp Phe Glu Tyr
100 105 110

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

<210> 143
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71529VH5-AS72052VH5

<400> 143

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr Arg Tyr Ser Ser Arg
20 25 30

Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly
35 40 45

Val Ser Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys 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 Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala Thr Ser Val
100 105 110

Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

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

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

Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Arg Tyr Ala Ser Tyr Cys Met Gly
165 170 175

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

His Ser Asp Gly Ile Ile Arg Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
195 200 205

Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
210 215 220

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala
225 230 235 240

Tyr Cys Gly Ala Asp Ala Ile Leu Thr Leu Tyr Asp Tyr Ala Phe Trp
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 144

<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72052VH5-AS71529VH5

<400> 144

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 Val Ser Gly Phe Arg Tyr Ala Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile His Ser Asp Gly Ile Ile Arg Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Ala Asp Ala Ile Leu Thr Leu Tyr Asp Tyr
100 105 110

Ala Phe 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 Val Gln Leu
130 135 140

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

Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr Arg Tyr Ser Ser Arg Tyr Cys Met Gly

165 170 175

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

Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
195 200 205

Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
210 215 220

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp His
225 230 235 240

Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala Thr Ser Val Phe Arg Tyr Trp
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 145
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70950VH6-AS71529VH6

<400> 145

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe Thr Tyr Lys Asn Thr
20 25 30

Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys

50					55					60					
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Ala	Gly	Ala	Tyr	Cys	Gly	Arg	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ala
			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	Glu	Val	Gln	Leu	Val
	130					135					140				
Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser
145					150					155					160
Cys	Ala	Val	Ser	Glu	Tyr	Arg	Tyr	Ser	Ser	Arg	Tyr	Cys	Met	Gly	Trp
				165					170					175	
Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Gly	Val	Ala	Ala	Ile	Asp
			180					185						190	
Ser	Asn	Gly	Ser	Ala	Asp	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr
		195					200					205			
Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser
	210					215					220				
Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Asp	His	Leu
225					230					235					240
Ala	Tyr	Asp	Cys	Tyr	Ser	Gly	Ala	Thr	Ser	Val	Phe	Arg	Tyr	Trp	Gly
				245					250					255	

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 146
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71529VH6-AS70950VH6

<400> 146

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr Arg Tyr Ser Ser Arg
20 25 30

Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly
35 40 45

Val Ala Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala Thr Ser Val
100 105 110

Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
130 135 140

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

Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly
165 170 175

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

Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
195 200 205

Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn
210 215 220

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala
225 230 235 240

Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp Ile Gly Asn Tyr Ala Tyr Trp Gly
245 250 255

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 147
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70950VH6-AS70950VH6

<400> 147

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe Thr Tyr Lys Asn Thr
20 25 30

Cys	Val	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Gly	Val	
	35						40					45				
Ala	Ala	Ile	Asp	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	
	50					55				60						
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	
65				70					75					80		
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
			85					90					95			
Ala	Gly	Ala	Tyr	Cys	Gly	Arg	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ala	
		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	Glu	Val	Gln	Leu	Val	
	130				135					140						
Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	
145				150					155					160		
Cys	Ala	Ile	Ser	Glu	Phe	Thr	Tyr	Lys	Asn	Thr	Cys	Val	Gly	Trp	Phe	
		165					170						175			
Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	Gly	Val	Ala	Ala	Ile	Asp	Ser	
		180					185						190			
Asp	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	
	195				200					205						
Ser	Gln	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	
	210				215					220						
Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Tyr	Cys	

225 230 235 240

Gly Arg Leu Leu Leu Trp Ile Gly Asn Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 148
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70549

<400> 148
caggtgcggc tggtaggagag cggaggaggc tccgtgcagg caggaggctc tctgacctg 60

agctgcgcct actcccggtg tacaggcaga agctcctgta tggcctggtt ccggagacct 120

cctggcaaga agaggagag ggtggcatcc atctactctg acgatggcgt gaccgtgtat 180

gccgactctg tgaagggcag gtttaccatc acacaggata gcgcccagaa cacactgtac 240

ctgcagatga acagcctgga ccccgaggat accgccatgt actattgcgc cacacgcacc 300

acatatccag gcgtgtgccc agacaacgca gcatggtacg attattgggg ccagggcacc 360

caggtgacag tgtctagc 378

<210> 149
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70771

<400> 149
caggtgcagc tggtaggagtc tggaggaggc agcgtgcagg caggaggctc cctgaggctg 60

tcttgcgcag caagcggata caccggcaag atggcctggt tcaggcaggc accaggcaag 120

gagagggagg gagtggccgc catcgacgat gccggcggca caaactacat cgacagcgtg 180

aagggccggt ttaccatctc caaggataac gccgagaata cactgtatct gagaatgaac 240

agcctgaagc ccgaggacac cgccatctac tattgtgccg ccgatacatt cagatggttt 300

atgcggagat ccggccctat caacggctct gactacgcct attggggcca gggcaccag 360

gtgacagtga gctcc 375

<210> 150
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS70950

<400> 150

caggtgcagc tgggtggagtc tggaggaggc tctgccaga gcggaggctc cctgcggctg 60

tcttgcgcca tcagcgagtt cacctacaag aacacatgcg tgggatggtt taggcaggca 120

ccaggcaagg agagagaggg agtggcagca atcgacagcg atggaaacac caattacgtg 180

gactccgtga agggcaggtt caccatctct cagggcaacg ccaagaatac agtgtatctg 240

cagatgaact ccctgaagcc tgaggataca gccatgtact attgcgcagc aggagcatat 300

tgtggccgcc tgctgctgtg gatcggcaat tacgcctatt ggggccaggg caccaggtg 360

acagtgagct cc 372

<210> 151
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71402

<400> 151

cagatgcagc tgggtggagtc cggaggaggc tctgtgcagg caggaggcag cctgcggctg 60

tcctgcgtgg tgtctggcta cacctataac aggaatatgg cctggttcag gcaggcacca 120

ggcaaggaga gggagggagt ggcagcaatg tacacaggca gcggcaccac agactatgcc 180

gattccgtga agggcaggtt taccatctct cagcacaacg ccaagaatac actgtacctg 240

cagatgaaca gcctgaagcc cgaggacacc gccacatact attgtgcagc agataccgca 300

aggagaggag gctcttggag cggacctttc aagtacgatt attggggcca gggcaccag 360

gtgacagtga gctcc 375

<210> 152

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AS71529

<400> 152

gaggtgcagc tgggtggagag cggaggaggc tccgtgcagg caggaggctc tctgaggctg 60

agctgcgtgg tgtccgagta ccggtatagc tccagatact gtatgggctg gttcaggcag 120

gcaccaggca aggagaggga gggagtggca gcaatcgact ccaacggctc tgccgactac 180

gtggattccg tgaaggggccg gtttaccatc tctaaggaca acgccaagaa tacactgtat 240

ctgcagatca attccgtgag acctgaggat accgccatgt actattgcgc cgccgaccac 300

ctggcctacg attgttattc tggcgccaca agcgtgttca gatattgggg ccagggcacc 360

caggtgacag tgtctagc 378

<210> 153

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AS71661

<400> 153

caggtgcagc tgggtggagag cggaggaggga ctgggtgcagg caggaggctc cctgcggctg 60

tcctgctctc caagcggcac cacattcgcc cactacaaca tgggtgggctg gtttaggcag 120

gcaccaggca aggacaggga gggcgtgtcc tgtatctcta agtacggcgg caccacatac 180

tatgccgact ctgtgaaggg ccggttcacc atctatagag ataacgcca gaatacactg 240

tttctgcaga tgaacagcct gaagcccag gataccgcca tgtactattg cgccatcggc 300

gtgctgccta gctccacagc aatctgtgca ggagcagcaa attattgggg acagggaacc 360

caggtgacag tgtctagc 378

<210> 154
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72021

<400> 154
gaggtgcagc tggccgagtc cggaggaggc tctgtgcagg caggaggcag cctgcggctg 60

tcctgcgtgg tgtctagaaa cacctacagc tcctattgta tgtcctggtt caggcaggca 120

ccaggcaagg agagggaggg agtggccgcc atcgacaatg tgaagacaag ctacgccgat 180

tccgtgaagg gccggtttac catctctaag gacaacgcca agaatacact gtatctgcag 240

atgaacagcc tgaagcccga ggataccgcc atgtactatt gcgccgcca cctggagctg 300

tgctactata cagacctat gtaccagtat gagtacaatt attggggcca gggcacccag 360

gtgacagtgt ctagc 375

<210> 155
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72052

<400> 155
caggtgcggc tggtggagtc tggaggaggc agcgtgcagg caggaggctc cctgcggctg 60

tcttgcgccg tgagcggctt caggtacgcc tcctattgta tgggatggtt taggcaggca 120

ccaggcaagg agagagaggg agtggcagca atccacagcg acggaatcat cagatacgcc 180

gagtcctga agggccgctt caccatctct aaggacaacg ccaagaatac actgtatctg 240

cagctgaaca gcctgaagcc tgaggataat gccatgtact cctgcgcagc aggagcatat 300

tgtggagcag acgccatcct gaccctgtac gattatgcct tttggggcca gggcacccag 360

gtgacagtga gctcc 375

<210> 156
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72383

<400> 156
caggtgcggc tgggtggagtc cggaggagga ctggtgcagg caggaggctc tcagaggctg 60

agctgcaccg catccggact gacattcgac gattctggaa tgggatggtt taggcaggca 120

ccaggcaagg gaaggagggg cgtgagctgt atcacctgga acggccggtc cacatactat 180

gccgactctg tgaagggccg gttcaccatc tctagagata acagcaagaa tacactgtat 240

ctgcagatga acagcctgaa gcctgaggac accgccatgt actattgcgc cgccgccttt 300

atcaccaaga caggctgtag ctacgagtat gattactccg gccagggcac ccaggtgaca 360

gtgagctcc 369

<210> 157
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72479

<400> 157
caggtgaagc tgggtggagag cggaggaggc tccgtgcagg caggaggctc tctgcggctg 60

agctgcgccg cctccgagac cacagactgt agatacgtgt ggaggtggta tcgcgaggac 120

cccggcatgg agagggagtt cgtgagctcc atcacctccg gcggctctac atggtacgcc 180

gactctgtga agggccgctt taccatctcc caggataacg ccaagtctac actgtatctg 240

cagatgaata gcctgaagcc cgaggactcc ggcattgtact attgcgagtc tgatcctgga 300

tggagcggat accacgcacg gagatgtgag gtgtatcggg gccagggcac ccaggtgacc 360

gtgtctagc 369

<210> 158
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72499

<400> 158
caggtgaggc tgggtggagtc cggaggaggc tctgtgcagg caggaggcag cctgcggctg 60

tcctgcgtgg tgtctagatt cacctacagc tcctattgta tgggctggtt taggcaggca 120

ccaggcaagg agaggaggagg agtggccggc atcgagaagg acgatagcac atactatgcc 180

gactccgtga agggcagatt caccatctct aaggataacg ccaagaatac actgtacctg 240

cagatgaaca gcctgaagcc cgaggacacc gccatgtact attgcgccgc cagaatcccc 300

ggaggaaatt gtggagtggg ggcaagaatg gcctactggg attattgggg caagggcacc 360

ctggtgacag tgtctagc 378

<210> 159
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72531

<400> 159
caggtgcagc tgggtggagtc tggaggagga ctggtgcagg caggaggcag cctgaggctg 60

tcctgcaccg catctggact gacattcgcc cactacaaca tgggtgggctg gtttaggcag 120

gcaccaggca aggacaggga gggcgtgtcc tglatctcta agtatggcgg caccatctac 180

tatgccgaca gcgtgaaggg ccggttcacc atcgatagaa acaatgccaa gaacacactg 240

tacctgcaga tgaacagcct gaagcccag gataccgcca tgtactattg cgccatcggc 300

gtgctgagct ccacagcaag gggacctgga gcagcaaatt attggggaca gggcacccag 360

gtgacagtgt ctagc 375

<210> 160

<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72669

<400> 160
gaggtgcagc tgggtggagtc cggaggaggc tctgtgcagg caggaggcag cctgaagctg 60

tcctgcgccg cctctcggtt cacctacagc tcctattgta tgggctggat cagacaggca 120

ccaggcaagg agagagaggg agtggcaatc ttctacaccg gaggaggcag gacatactat 180

gccgacagcg tgaagggccg ctttaccatc tcccaggata ccgccaagaa cacactgtat 240

ctgcagatga acagcctgaa gcctgaggac acaggcatct actattgcgt ggccggcttc 300

tactgtagcg gcggctattg ggagggcgat tttggctact ggggccaggg caccaggtg 360

acagtgtcta gc 372

<210> 161
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS72794

<400> 161
caggtgcagc tgggtggagag cggaggagga ctggtgcagg caggaggcag cctgcggctg 60

tcctgcacag cctctggctt cacctttgac gattatgcaa tgtcttggtt caggcaggca 120

ccaggcaagg agagggaggg cgtgtcctgt atctccgcct ctggcaccac aacctactat 180

ggcgatagcg tgaagggcag gtttacaatc tccgcgcaca acgccaagac aacctgac 240

ctgcagatga gctccctgaa gcctgaggat accgccatgt actattgcgc cgccgaccgg 300

ttcagagatt actgtagcga ctctgggtct cacctgtaca attatgagta catgcactgg 360

ggccagggca cacaggtgac cgtgtctagc 390

<210> 162
<211> 387
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72805

<400> 162

caggtgcagc	tggtggagtc	cggaggcgac	tctgtgcagg	caggaggcag	cctgaccctg	60
tcttgcgtgg	catctaggct	gagagtgtcc	aacaattgta	tgggctggtt	caggcaggca	120
ccaggaaacg	agagggaggg	agtggccacc	ctgggctctg	acggccggac	aatctatgcc	180
gattctgtga	agggcaggtt	taccatcagc	aaggacaacg	tggccaatac	actgtacctg	240
cagatgaacg	gcctgaagct	ggacgataca	gccctgtact	attgcgcagc	agcagatttc	300
agctccggag	gatatgttaa	tatcgccagc	gtgtaccact	cctattttcc	ttactggggc	360
cagggcaccc	aggtgacagt	gtctagc				387

<210> 163

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72806

<400> 163

caggtgcagc	tggtggagtc	tggaggaggc	agcgtgcagg	caggaggctc	cctgaggctg	60
tcttgcgcag	caagcggata	cacctatatg	cccccttgta	tgggatggtt	caggcaggca	120
ccaggcaagg	agagagaggg	agtggcaacc	atctatggaa	ggggaggcag	cacatactat	180
gccgactccg	tgaagggccg	ctttaccatc	tctcaggata	acgccaagaa	tacactgtat	240
ctgcagatga	acaatctgga	gcccgaggac	accgccatgt	actattgcgc	cgccgataac	300
ctgtgctacg	ccacaggcat	cctgaggtec	gcctacgact	attcttactg	gggccagggc	360
accaggtga	cagtgaagtc	c				381

<210> 164

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AS72835

<400> 164

caggatgcacc	tgatggagtc	tggaggaggc	agcgtgcagg	caggaggctc	cctgcggctg	60
tcttgcgccg	tgagcggcgg	ctacacctct	agaaccgtgt	gcatgggctg	gttcaggcag	120
accccaggca	aggagaggga	ggtgctggca	gcaatctata	ggagcggcac	cacatactat	180
cacgactccg	tgaagggccg	gtttaccatc	tctagagacg	gcgataagaa	cacagtgtac	240
ctgcagatgg	acagcctgaa	gcccgaggat	acagccatgt	actattgcgc	agcatcccca	300
ggatattctg	atgcagcatg	cgtgagcgtg	cctcaggcaa	atagatgggg	ccagggcacc	360
caggtgacag	tgagctcc					378

<210> 165

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AS77906

<400> 165

caggatgcggc	tggatggagtc	tggaggaggc	agcgtgcagg	caggagagtc	cctgaggctg	60
tcttgcgcac	gcagcggagt	ggtgaagtgt	gacgtggaga	tgcggtggta	cagacagtct	120
ccaggcaagg	agagggagtt	cgtggccctg	atcgaggcag	gaggacacac	cgagtacgca	180
gactccgtga	agggccgctt	cacaatctct	caggataacg	ccaagatgct	gttttatctg	240
cagatgaata	gcctgaagcc	cgaggacacc	gccaaagtact	attgcgtggc	cgccccccgg	300
tactatacac	tgtcctgtcc	taaggatttt	tggggcagag	gcacccaggt	gacagtgagc	360
tcc						363

<210> 166

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AS77916

<400> 166
cagggtgcacc tgatggagtc cggaggaggc tctgtgcagg caggaggcag cctgcggctg 60

tcctgcgcc cctctggcta cacaagctcc tggaaactgta tgggatggtt caggcagcca 120

cctggcaagg agagagaggg agtggccacc atcgccaata ggggccacag cacatactat 180

gccgactccg tgaagggccg ctttaccatc tctcagggca acgccaagaa tacagtgtac 240

ctgcagatga acagcctgaa gcccgaggac accgccatgt actattgcgc caccgataca 300

tgggcctgcg tgggcatctc cacagatttc gagtattggg gccagggcac ccaggtgaca 360

gtgtctagc 369

<210> 167
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77932

<400> 167
cagggtgcagc tgaaggagtc tggaggaggc agcgtgcagg caggaggctc cctgcggctg 60

tcttgcgccg tgagcggcta ctggtattct gtggcctgga tgggctggtt caggcagacc 120

ccaggcaagg agcgcgaggg agtggcagcc gtgctgaacg gaggaggccg gagatactat 180

gccgacagcg tgaagggcag gtttaccatc tcccaggata actctaagaa tacactgtac 240

ctgcagatga acagcctgaa gcccgaggac acagccatgt actattgtgc agcaggaaac 300

ggagtgggac acccactggg ccctagcgag tacaattatt ggggccaggg caccaggtg 360

acagtgagct cc 372

<210> 168
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77934

<400> 168

gaggtgcagc tgggtggagtc cggaggaggc tctgtgcagg caggaggcag cctgaggctg	60
tcctgcgcag catctggata cacctatagc tcctactcca tcgcatggtt caggcaggca	120
ccaggcaagg agaggaggagg agtggccggc ttcttttact ctggcggccc tacatgttat	180
gccgacagcg tgaagggcag gtttaccatc tcccaggata acgccaagaa tacactgtat	240
ctgcagatga actctctgaa gccagaggac accgccatgt actattgcgc cggccggaga	300
agcaacacaa atgattactg ttcttatccc acctacacat attggggcca gggcaccag	360
gtgacagtgt ctagc	375

<210> 169
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77978

<400> 169	
caggtgcggc tgggtggagag cggaggaggc tccgtgcagg caggaggctc tctgcggctg	60
agctgcgccg cctccggcgc cacctcttgt cggtgagaaa tgtcttggtt caggcaggca	120
ccaggcaagg agagagagtt cgtgagctcc atcgccaacg gcgccacaga gtacgccgat	180
agcgtgaagg gcaggtttac catctcccag gacaacgccc gcaatacaat gtatctgcag	240
atgaacagcc tgtctcccga ggacaccgcc atgtactatt gcgccgccga tcctagagtg	300
tacacctcca ggtgtgaccg cacatatctg ggccagggca cccagggtgac agtgtctagc	360

<210> 170
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS77986

<400> 170	
caggtgcagc tgggtggagag cggaggaggc tccgtgcagg caggaggctc tctgcggctg	60
agctgcgcag catccgcctc tggatacacc tatagctccg acagcatggc atggttcagg	120

caggcaccag gcaaggagag agagggagtg gcaggaatct ccaccggagg caggtctaca	180
tactatgccg acagcgtgaa gggccgcttt acaatctccc aggataacgc caagaccaca	240
gtgtacctgc acatgaacag cctgaagccc gaggacaccg ccatgtacta ttgtgccgcc	300
gatggccctt ccatgacagc catccaggcc ctgggcgacc tgtatccagt ggatttcgca	360
tggtagggac agggaaacca ggtgacagtg tctagc	396

<210> 171
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78117

<400> 171 caggtgaagc tggtaggagtc cggaggaggc tctgtgcagg caggaggcgc cctgcggctg	60
tcttgcatcg tgcggagata cacctatgcc acatacagca tggcctggtt caggcagtcc	120
ccaggcaagg agcgcgaggg agtggcagga ctggacagcg tgggagccac cggctacgcc	180
gagtcgtga agggcagggt tacaatcagc aaggataacg ccaagaatat cctgtatctg	240
cagatgaact ccctgaagcc cgaggacacc gccatgtact attgcgtggt ggacccccga	300
tccgccaagg tgacctatgg ctcttggagc acaccctctt acgcctattg gggccagggc	360
accaggtga cagtgaagctc c	381

<210> 172
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78215

<400> 172 caggtgaagc tggtaggagag cggaggaggc tccgtgcagg caggaggcgc cctgaggctg	60
tcttgccgcc ccagccgcta caccttcagc tccaactgta tgggatggtt taggcaggca	120
ccaggcaagg agagggaggg agtggcaacc atcgcatccg cctctggcta cacagactat	180

cacgattccg tgaagggccg gttcgccatc tctagagaca acgccaagaa tacagtgtat 240

ctgcagatga acagcctgaa gcccgaggat accgcaacat actattgcgc agcaagggca 300

ggaccttggt ggtcctgggc ccaggccgac ctgtacaatt attggggcca gggcaccag 360

gtgacagtgt ctagc 375

<210> 173

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AS78810

<400> 173

caggtgcacc tggtggagag cggaggaggc tccgtgcagg caggaggctc tctgaggctg 60

agctgcgcag catccggata tacctactat gacatgggct gggtcaggct ggcaccaggc 120

aaggagaggg agggcatcgc cgccatcagc tcctctagct ccacatacta tgccgacagc 180

gtgaagggca ggtttaccat ctcccgcgat tctaacacac tgtacctgca gatgaacagc 240

ctgaagcctg aggacaccgc catgtattcc tgtgcagcag gccggtacgt gggaagaaag 300

ctggagggtgt acgattatgc ctactggggc cagggcaccc aggtgacagt gtctagc 357

<210> 174

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AS79101

<400> 174

caggtgcagc tggtggagtc cggaggaggc tctgtgcagg caggaggcag cctgaggctg 60

tcctgcgcag catctggcga cacctactct aactattgta tgggctggtt caggcaggca 120

ccaggcaagg agagggagga ggtggcagca atcgactctg atggcagccg gagatacccc 180

gacagcgtga agggcagatt cacaatctcc aaggataacg ccaagaagat cctgtacctg 240

cagatgaata gcctgaagcc cgaggacacc gccatgtatt ttgcgccac agatcctaag 300

gtggcctgtg caagggtggt ggagtacgga ggaggatggt atagatgggg acagggcacc	360
caggtgacag tgagctcc	378
<210> 175	
<211> 381	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> AS79236	
<400> 175	
caggtgaagc tggtggagtc cggaggaggc tctgtgcagg caggaggcag cctgcggctg	60
tcctgcgccg tgtctggcta cacctatagc tcctactgta tggcatggtt caggcaggca	120
ccaggagagg agagggaggg agtggccagc atcgacgcag gaggaaggac cacatacgtg	180
gattccgtga agggcaggtt taccatcagc aaggacaacg ccaagacatc cctgtatctg	240
cagatgaaca gcctgaagcc cgaggacaca gccatgtact attgcgccgt ggatgtgcgg	300
accagatgtg gcggcacatg ggatggcgag gccgtgtact tcccttattg gggccagggc	360
accaggtga cagtgtctag c	381
<210> 176	
<211> 369	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> AS79274	
<400> 176	
caggtgcacc tggtggagag cggaggaggc tccgtgcagg caggaggctc tctgaggctg	60
agctgcgcag catccaagta cgccttctgt acctatgaca tgtcctggtt taggcaggca	120
ccaggcaagg agagggaggt ggtgagctcc atcgactctc ggggcaacac aaattactcc	180
gattctgtga agggcaggtt caccatctct caggaccacg ccaagaacac actgtacctg	240
cagatgaata gcctgaagcc cgaggatacc gccatgtata catgcgcagc acagatcgtg	300
ggaggcgccc tgaggtgtcc tagatttgcc atgtattggg gccagggcac ccaggtgaca	360

gtgtctagc 369

<210> 177
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79285

<400> 177
caggtgcggc tggaggagtc cggaggaggc tctgtgcagg caggaggcag cctggccctg 60

tcctgcgaga catctaggta caccgtgtct aactattgta tgggctggtt caggcaggtg 120

agcggcaagg aggtggaggg agtggccctg atctccacag acggcaccac aacctacgcc 180

gatagcgtga agggcaggtt cacaatctcc aaggacaacg ccaagaatac cctgtatctg 240

cagatgaaca gcctgaagag cgaggatacc gccatgtact ttgcgccgg cgtgtatggc 300

ctgatctggt actataagcc atgtcctgca cagagggagt gggcactgca gagatacggc 360

tattggggcc agggcacaca ggtgaccgtg agctcc 396

<210> 178
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AS79317

<400> 178
gaggtgcagc tggcagagag cggaggaggc tccgtgcagc caggaggctc tctgaggctg 60

agctgcgcag catccggata cagctcctct agcgtgtgca tgggatggtt caggcaggca 120

ccaggcaagg agagggaggg agtggccatc atctacgtga ccctgggctc tatcgccat 180

gccgacagcg tgaagggccg gtttaccatc tccagagaca acgccaagaa tacactggat 240

ctggagatga actctctgaa gcccgcagat accgccctgt actattgcgc agcaggagga 300

tgtggataca ggggagtggc agatgtgcct gagttcacat ataggggccca gggcacccag 360

gtgacagtgt cctct 375

<210> 179
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠Ig重鏈訊息肽

<400> 179

Met Gly Trp Ser Trp Ile Leu Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6XHis標籤

<400> 180

His His His His His His
1 5

<210> 181
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 甘胺酸-絲胺酸連接子

<400> 181

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 182
<211> 21
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD8 α 訊息肽

<400> 182

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 183

<211> 45

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD8 α 鉸鏈

<400> 183

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 184

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD8 α 跨膜域

<400> 184

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

<210> 185
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-1BB胞内域

<400> 185

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 186
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD28胞内域

<400> 186

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 187

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD3ζ胞内域

<400> 187

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 188
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P2A元件

<400> 188

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

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 189
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS70549-BBz

<400> 189

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Tyr Ser Arg Tyr
35 40 45

Thr Gly Arg Ser Ser Cys Met Ala Trp Phe Arg Arg Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Lys Arg Glu Arg Val Ala Ser Ile Tyr Ser Asp Asp Gly Val Thr Val
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Gln Asp Ser Ala
85 90 95

Gln Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Asp Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Thr Thr Tyr Pro Gly Val Cys Pro
115 120 125

Asp Asn Ala Ala Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
130 135 140

Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro
145					150				155					160	
Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro
				165					170					175	
Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp
			180					185						190	
Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu
		195					200					205			
Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu
	210					215					220				
Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu
225					230					235					240
Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys
				245					250					255	
Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys
			260					265						270	
Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu
		275					280					285			
Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly
	290					295						300			
Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu
305					310					315				320	
Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly
				325					330					335	
Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser

340 345 350

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
355 360 365

Pro Arg
370

<210> 190
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS70771-BBz

<400> 190

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Gly Lys Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
50 55 60

Gly Val Ala Ala Ile Asp Asp Ala Gly Gly Thr Asn Tyr Ile Asp Ser
65 70 75 80

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Glu Asn Thr Leu
85 90 95

Tyr Leu Arg Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
100 105 110

Cys Ala Ala Asp Thr Phe Arg Trp Phe Met Arg Arg Ser Gly Pro Ile

115 120 125

Asn Gly Ser Asp Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
145 150 155 160

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
165 170 175

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
180 185 190

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
195 200 205

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
210 215 220

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
225 230 235 240

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
245 250 255

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
260 265 270

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
275 280 285

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
290 295 300

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
305 310 315 320

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
325 330 335

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
340 345 350

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
355 360 365

Arg

<210> 191
<211> 368
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> [CAS70950-BBz

<400> 191

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Ala Gln Ser Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe
35 40 45

Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Gly Asn Ala Lys
85 90 95

Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	
			100					105					110			
Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Tyr	Cys	Gly	Arg	Leu	Leu	Leu	Trp	
		115					120					125				
Ile	Gly	Asn	Tyr	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	
	130					135					140					
Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	
145				150						155					160	
Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	
				165					170					175		
Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	
			180					185					190			
Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	
		195					200					205				
Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	
	210					215					220					
Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	
225					230					235					240	
Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu		
				245				250					255			
Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	
			260					265					270			
Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	
		275					280					285				
Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	

290					295					300					
Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys
305					310					315					320
Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg
				325					330					335	
Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala
			340					345					350		
Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg
		355					360					365			
<210> 192															
<211> 369															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> CAS71402-BBz															
<400> 192															
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1				5					10					15	
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Met	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser
			20					25						30	
Val	Gln	Ala	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Val	Val	Ser	Gly	Tyr
		35					40					45			
Thr	Tyr	Asn	Arg	Asn	Met	Ala	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu
	50				55						60				
Arg	Glu	Gly	Val	Ala	Ala	Met	Tyr	Thr	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr
65					70					75				80	
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	His	Asp	Asn	Ala	Lys

85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Thr Ala Arg Arg Gly Gly Ser Trp Ser
115 120 125

Gly Pro Phe Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
145 150 155 160

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
165 170 175

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
180 185 190

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
195 200 205

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
210 215 220

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
225 230 235 240

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
245 250 255

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
260 265 270

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
275 280 285

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
290 295 300

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
305 310 315 320

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
325 330 335

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
340 345 350

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
355 360 365

Arg

- <210> 193
- <211> 370
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> CAS71529-BBz

<400> 193

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Glu Tyr
35 40 45

Arg Tyr Ser Ser Arg Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys	Glu	Arg	Glu	Gly	Val	Ala	Ala	Ile	Asp	Ser	Asn	Gly	Ser	Ala	Asp
65					70				75						80
Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ala
				85					90					95	
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Ile	Asn	Ser	Val	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr
			100					105					110		
Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Asp	His	Leu	Ala	Tyr	Asp	Cys	Tyr	Ser
		115						120					125		
Gly	Ala	Thr	Ser	Val	Phe	Arg	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr
		130					135					140			
Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro
145						150				155					160
Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro
				165					170					175	
Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp
			180						185					190	
Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu
		195					200					205			
Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu
		210					215					220			
Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu
225					230					235					240
Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys
				245						250				255	
Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys

260 265 270

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
275 280 285

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
290 295 300

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
305 310 315 320

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
325 330 335

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
340 345 350

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
355 360 365

Pro Arg
370

<210> 194
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS71661-BBz

<400> 194

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Pro Ser Gly Thr

35 40 45

Thr Phe Ala His Tyr Asn Met Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Asp Arg Glu Gly Val Ser Cys Ile Ser Lys Tyr Gly Gly Thr Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Tyr Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ile Gly Val Leu Pro Ser Ser Thr Ala
115 120 125

Ile Cys Ala Gly Ala Ala Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
145 150 155 160

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
165 170 175

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
180 185 190

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
195 200 205

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
210 215 220

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
225 230 235 240

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
245 250 255

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
260 265 270

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
275 280 285

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
290 295 300

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
305 310 315 320

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
325 330 335

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
340 345 350

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
355 360 365

Pro Arg
370

<210> 195
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72021-BBz

<400> 195

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Arg Asn
35 40 45

Thr Tyr Ser Ser Tyr Cys Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Asn Val Lys Thr Ser Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ala His Leu Glu Leu Cys Tyr Tyr Thr Asp Pro Met
115 120 125

Tyr Gln Tyr Glu Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
145 150 155 160

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
165 170 175

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
180 185 190

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
195 200 205

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

210	215	220
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu		
225	230	235 240
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu		
	245	250 255
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln		
	260	265 270
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu		
	275	280 285
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly		
	290	295 300
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln		
305	310	315 320
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu		
	325	330 335
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr		
	340	345 350
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro		
	355	360 365

Arg

<210> 196
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72052-BBz

<400> 196

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Arg Tyr Ala Ser Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile His Ser Asp Gly Ile Ile Arg Tyr
65 70 75 80

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Asn Ala
100 105 110

Met Tyr Ser Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Ala Asp Ala Ile Leu
115 120 125

Thr Leu Tyr Asp Tyr Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
145 150 155 160

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
165 170 175

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
180 185 190

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
195 200 205

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
210 215 220

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
225 230 235 240

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
245 250 255

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
260 265 270

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
275 280 285

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
290 295 300

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
305 310 315 320

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
325 330 335

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
340 345 350

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
355 360 365

Arg

<210> 197

<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72383-BBz

<400> 197

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Gln Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Ser Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ser Cys Ile Thr Trp Asn Gly Arg Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Phe Ile Thr Lys Thr Gly Cys Ser
115 120 125

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
145 150 155 160

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly

165 170 175

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
180 185 190

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
195 200 205

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
245 250 255

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
260 265 270

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
275 280 285

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
290 295 300

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
305 310 315 320

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
325 330 335

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
340 345 350

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

<210> 198
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72479-BBz

<400> 198

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Thr
35 40 45

Thr Asp Cys Arg Tyr Val Trp Arg Trp Tyr Arg Glu Asp Pro Gly Met
50 55 60

Glu Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr
65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Gly
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Glu Ser Asp Pro Gly Trp Ser Gly Tyr His Ala Arg
115 120 125

Arg Cys Glu Val Tyr Arg Gly Gln Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
145 150 155 160

Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	
			165						170						175	
Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	
			180					185						190		
Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	
		195					200						205			
Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	
	210					215					220					
Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	
225				230					235						240	
Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	
			245						250						255	
Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	
		260						265						270		
Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	
	275						280					285				
Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	
	290					295					300					
Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	
305				310						315					320	
Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	
			325						330					335		
Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	
		340						345						350		
Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg		

355 360 365

<210> 199
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72499-BBz

<400> 199

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Arg Phe
35 40 45

Thr Tyr Ser Ser Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ala Gly Ile Glu Lys Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Ile Pro Gly Gly Asn Cys Gly Val Val
115 120 125

Ala Arg Met Ala Tyr Trp Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

202144432

145 150 155 160

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
165 170 175

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
180 185 190

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
195 200 205

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
210 215 220

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
225 230 235 240

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
245 250 255

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
260 265 270

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
275 280 285

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
290 295 300

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
305 310 315 320

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
325 330 335

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
340 345 350

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
355 360 365

Pro Arg
370

<210> 200
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72531-BBz

<400> 200

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu
35 40 45

Thr Phe Ala His Tyr Asn Met Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Asp Arg Glu Gly Val Ser Cys Ile Ser Lys Tyr Gly Gly Thr Ile
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Asp Arg Asn Asn
85 90 95

Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ile Gly Val Leu Ser Ser Thr Ala Arg
115 120 125

Gly	Pro	Gly	Ala	Ala	Asn	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val
130						135					140				
Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr
145					150				155					160	
Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala
				165					170					175	
Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile
			180					185					190		
Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser
	195						200					205			
Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr
210						215					220				
Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu
225					230					235				240	
Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu
				245					250					255	
Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln
			260					265					270		
Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu
		275					280					285			
Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly
	290					295					300				
Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln
305					310					315				320	
Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu

325 330 335

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
340 345 350

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
355 360 365

Arg

<210> 201
<211> 368
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72669-BBz

<400> 201

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe
35 40 45

Thr Tyr Ser Ser Tyr Cys Met Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ala Ile Phe Tyr Thr Gly Gly Gly Arg Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Thr Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100					105					110						
Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Val	Ala	Gly	Phe	Tyr	Cys	Ser	Gly	Gly	Tyr	Trp	
115					120					125						
Glu	Gly	Asp	Phe	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	
130					135					140						
Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	
145					150					155					160	
Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	
165					170					175						
Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	
180					185					190						
Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	
195					200					205						
Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	
210					215					220						
Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	
225					230					235					240	
Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	
245					250					255						
Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	
260					265					270						
Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	
275					280					285						
Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	
290					295					300						

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
305 310 315 320

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
325 330 335

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
340 345 350

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

<210> 202
<211> 374
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72794-BBz

<400> 202

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Ile Ser Ala Ser Gly Thr Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys	Thr	Thr	Leu	Ile	Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	
			100					105					110			
Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Asp	Arg	Phe	Arg	Asp	Tyr	Cys	Ser	Asp	
		115					120					125				
Ser	Trp	Ser	His	Leu	Tyr	Asn	Tyr	Glu	Tyr	Met	His	Trp	Gly	Gln	Gly	
	130					135					140					
Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	
145					150					155					160	
Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	
				165				170						175		
Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	
		180						185					190			
Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	
	195						200					205				
Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	
	210					215					220					
Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	
225				230					235					240		
Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	
			245				250						255			
Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	
		260					265						270			
Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	
	275						280					285				
Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	

290

295

300

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
305310315320

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
325330335

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
340345350

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
355360365

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
370

<210> 203
<211> 373
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72805-BBz

<400> 203

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
151015

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser
202530

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Arg Leu
354045

Arg Val Ser Asn Asn Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Asn
505560

Glu Arg Glu Gly Val Ala Thr Leu Gly Ser Asp Gly Arg Thr Ile Tyr

202144432

65						70						75						80
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Val	Ala			
				85					90					95				
Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Gly	Leu	Lys	Leu	Asp	Asp	Thr	Ala			
				100					105					110				
Leu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Phe	Ser	Ser	Gly	Gly	Tyr	Cys	Asn			
				115					120					125				
Ile	Ala	Ser	Val	Tyr	His	Ser	Tyr	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr			
				130					135					140				
Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr			
				145					150					155				
Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala			
				165					170					175				
Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe			
				180					185					190				
Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val			
				195					200					205				
Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys			
				210					215					220				
Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr			
				225					230					235				
Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu			
				245					250					255				
Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro			
				260					265					270				

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
275 280 285

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
290 295 300

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
305 310 315 320

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
325 330 335

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
340 345 350

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
355 360 365

Ala Leu Pro Pro Arg
370

<210> 204
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72806-BBz

<400> 204

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr	Tyr	Met	Pro	Pro	Cys	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
50					55						60				
Glu	Arg	Glu	Gly	Val	Ala	Thr	Ile	Tyr	Gly	Arg	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr
65					70				75						80
Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ala
				85					90					95	
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Thr
			100					105					110		
Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Asp	Asn	Leu	Cys	Tyr	Ala	Thr	Gly	Ile
		115					120					125			
Leu	Arg	Ser	Ala	Tyr	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val
	130					135					140				
Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala
145					150					155					160
Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg
				165					170					175	
Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys
			180						185				190		
Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu
		195					200					205			
Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu
	210					215					220				
Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln
225					230					235					240
Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly

245 250 255

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
260 265 270

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
275 280 285

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
290 295 300

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
305 310 315 320

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
325 330 335

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
340 345 350

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
355 360 365

Pro Pro Arg
370

<210> 205
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72835-BBz

<400> 205

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Met Glu Ser Gly Gly Gly Ser

20										25										30									
Val	Gln	Ala	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly														
35					40					45																			
Tyr	Thr	Ser	Arg	Thr	Val	Cys	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Thr	Pro	Gly														
50					55					60																			
Lys	Glu	Arg	Glu	Val	Leu	Ala	Ala	Ile	Tyr	Arg	Ser	Gly	Thr	Thr	Tyr														
65					70					75					80														
Tyr	His	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Gly	Asp														
85					90					95																			
Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr														
100					105					110																			
Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Ser	Pro	Gly	Tyr	Ser	Asp	Ala	Ala	Cys														
115					120					125																			
Val	Ser	Val	Pro	Gln	Ala	Asn	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr														
130					135					140																			
Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro														
145					150					155					160														
Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro														
165					170					175																			
Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp														
180					185					190																			
Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu														
195					200					205																			
Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu														
210					215					220																			

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
225 230 235 240

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
245 250 255

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
260 265 270

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
275 280 285

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
290 295 300

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
305 310 315 320

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
325 330 335

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
340 345 350

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
355 360 365

Pro Arg
370

<210> 206
<211> 365
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS77906-BBz

<400> 206

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Glu Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Arg Ser Gly Val
35 40 45

Val Lys Cys Asp Val Glu Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ser Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Phe Val Ala Leu Ile Glu Ala Gly Gly His Thr Glu Tyr
65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Met Leu Phe Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Lys Tyr Tyr Cys Val Ala Ala Pro Arg Tyr Tyr Thr Leu Ser Cys Pro
115 120 125

Lys Asp Phe Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Thr Thr
130 135 140

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
145 150 155 160

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
165 170 175

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
180 185 190

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr

195200205

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
210215220

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
225230235240

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
245250255

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
260265270

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
275280285

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
290295300

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
305310315320

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
325330335

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
340345350

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355360365

<210> 207
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS77916-BBz

<400> 207

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Met Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Ser Ser Trp Asn Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Ala Asn Arg Gly His Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Gly Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Thr Trp Ala Cys Val Gly Ile Ser
115 120 125

Thr Asp Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
145 150 155 160

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
165 170 175

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
180 185 190

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
195 200 205

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
245 250 255

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
260 265 270

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
275 280 285

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
290 295 300

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
305 310 315 320

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
325 330 335

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
340 345 350

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

- <210> 208
- <211> 368
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> CAS77932-BBz

<400> 208

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr
35 40 45

Trp Tyr Ser Val Ala Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ala Ala Val Leu Asn Gly Gly Gly Arg Arg Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Asn Gly Val Gly His Pro Leu Gly
115 120 125

Pro Ser Glu Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
145 150 155 160

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
165 170 175

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr

180

185

190

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu

195200205

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile

210215220

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp

225230235240

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

245250255

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly

260265270

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

275280285

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

290295300

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

305310315320

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

325330335

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

340345350

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

355360365

<210> 209
<211> 369
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CAS77934-BBz

<400> 209

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

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

Glu Arg Glu Gly Val Ala Gly Phe Phe Tyr Ser Gly Gly Pro Thr Cys
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Arg Ser Asn Thr Asn Asp Tyr Cys
115 120 125

Phe Tyr Pro Thr Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
145 150 155 160

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
165 170 175

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
180 185 190

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
195 200 205

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
210 215 220

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
225 230 235 240

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
245 250 255

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
260 265 270

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
275 280 285

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
290 295 300

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
305 310 315 320

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
325 330 335

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
340 345 350

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
355 360 365

Arg

<210> 210
<211> 364
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS77978-BBz

<400> 210

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ala
35 40 45

Thr Ser Cys Arg Trp Arg Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Phe Val Ser Ser Ile Ala Asn Gly Ala Thr Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Arg Asn
85 90 95

Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Pro Glu Asp Thr Ala Met
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Pro Arg Val Tyr Thr Ser Arg Cys Asp Arg
115 120 125

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

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

145 150 155 160

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
165 170 175

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
180 185 190

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
195 200 205

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
210 215 220

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
225 230 235 240

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
245 250 255

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
260 265 270

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
275 280 285

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
290 295 300

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
305 310 315 320

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
325 330 335

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
340 345 350

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360

<210> 211
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS77986-BBz

<400> 211

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ala Ser
35 40 45

Gly Tyr Thr Tyr Ser Ser Asp Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ala Gly Ile Ser Thr Gly Gly Arg Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp
85 90 95

Asn Ala Lys Thr Thr Val Tyr Leu His Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Gly Pro Ser Met Thr Ala
115 120 125

Ile Gln Ala Leu Gly Asp Leu Tyr Pro Val Asp Phe Ala Trp Trp Gly
130 135 140

Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg
145					150					155					160
Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg
				165					170					175	
Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly
			180					185					190		
Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr
		195					200					205			
Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg
	210					215					220				
Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro
225					230					235					240
Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu
				245					250					255	
Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala
			260					265					270		
Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu
		275					280					285			
Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly
	290					295				300					
Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu
305				310					315					320	
Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser
			325					330				335			
Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly

340 345 350

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
355 360 365

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
370 375

<210> 212
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS78117-BBz

<400> 212

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ala Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Arg Arg Tyr
35 40 45

Thr Tyr Ala Thr Tyr Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ser Pro Gly Lys
50 55 60

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

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Val Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly

115 120 125

Ser Trp Ser Thr Pro Ser Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
130 135 140

Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
145 150 155 160

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
180 185 190

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
195 200 205

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
210 215 220

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
225 230 235 240

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
245 250 255

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
260 265 270

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
275 280 285

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
290 295 300

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
305 310 315 320

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
325 330 335

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
340 345 350

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
355 360 365

Pro Pro Arg
370

<210> 213
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS78215-BBz

<400> 213

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ala Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Tyr
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Asn Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Thr Asp
65 70 75 80

Tyr His Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr
100					105					110					
Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Arg	Ala	Gly	Pro	Cys	Trp	Ser	Trp	Ala
115					120					125					
Gln	Ala	Asp	Leu	Tyr	Asn	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val
130					135					140					
Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr
145					150					155					160
Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala
165					170					175					
Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile
180					185					190					
Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser
195					200					205					
Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr
210					215					220					
Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu
225					230					235					240
Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu
245					250					255					
Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln
260					265					270					
Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu
275					280					285					
Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly

290					295					300					
Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln
305					310					315					320
Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu
				325						330				335	
Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr
			340					345					350		
Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro
		355					360				365				
Arg															
<210> 214															
<211> 363															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> CAS78810-BBz															
<400> 214															
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1				5					10					15	
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	His	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser
			20					25					30		
Val	Gln	Ala	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr
		35					40					45			
Thr	Tyr	Tyr	Asp	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg
	50				55					60					
Glu	Gly	Ile	Ala	Ala	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp

202144432

65						70						75					80
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Ser	Asn	Thr	Leu	Tyr		
				85					90					95			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Ser	Cys		
			100					105					110				
Ala	Ala	Gly	Arg	Tyr	Val	Gly	Arg	Lys	Leu	Glu	Val	Tyr	Asp	Tyr	Ala		
		115					120					125					
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro		
	130					135						140					
Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu		
145					150					155					160		
Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His		
				165					170					175			
Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu		
			180					185					190				
Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr		
		195					200					205					
Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe		
	210					215					220						
Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg		
225					230					235					240		
Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser		
			245						250					255			
Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr		
			260					265				270					

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
275 280 285

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
290 295 300

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
305 310 315 320

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
325 330 335

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
340 345 350

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360

<210> 215
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS79101-BBz

<400> 215

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Asp
35 40 45

Thr Tyr Ser Asn Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu	Arg	Glu	Glu	Val	Ala	Ala	Ile	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Arg	Arg	Tyr
65					70					75					80
Pro	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ala	Lys
				85					90					95	
Lys	Ile	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala
			100					105						110	
Met	Tyr	Phe	Cys	Ala	Thr	Asp	Pro	Lys	Val	Ala	Cys	Ala	Arg	Val	Val
		115						120					125		
Glu	Tyr	Gly	Gly	Gly	Trp	Tyr	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr
	130						135					140			
Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro
145					150					155					160
Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro
				165					170					175	
Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp
			180						185					190	
Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu
		195					200					205			
Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu
	210						215					220			
Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu
225					230					235					240
Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys
				245					250					255	
Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys

260 265 270

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
275 280 285

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
290 295 300

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
305 310 315 320

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
325 330 335

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
340 345 350

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
355 360 365

Pro Arg
370

<210> 216
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS79236-BBz

<400> 216

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Tyr Ser Ser Tyr Cys Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ala Ser Ile Asp Ala Gly Gly Arg Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Thr Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Val Asp Val Arg Thr Arg Cys Gly Gly Thr Trp
115 120 125

Asp Gly Glu Ala Val Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
130 135 140

Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
145 150 155 160

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
180 185 190

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
195 200 205

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
210 215 220

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
225 230 235 240

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
245 250 255

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
260 265 270

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
275 280 285

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
290 295 300

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
305 310 315 320

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
325 330 335

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
340 345 350

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
355 360 365

Pro Pro Arg
370

<210> 217
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS79274-BBz

<400> 217

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Lys Tyr
35 40 45

Ala Phe Cys Thr Tyr Asp Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Val Val Ser Ser Ile Asp Ser Arg Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp His Ala Lys
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Thr Cys Ala Ala Gln Ile Val Gly Gly Ala Leu Arg Cys Pro
115 120 125

Arg Phe Ala Met Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
145 150 155 160

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
165 170 175

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
180 185 190

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
195 200 205

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe

210

215

220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly

225230235240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg

245250255

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln

260265270

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp

275280285

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro

290295300

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp

305310315320

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg

325330335

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr

340345350

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

355360365

<210> 218

<211> 376

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CAS79285-BBz

<400> 218

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
210 215 220

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
225 230 235 240

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
245 250 255

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
260 265 270

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
275 280 285

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
290 295 300

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
305 310 315 320

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
325 330 335

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
340 345 350

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
355 360 365

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
370 375

- <210> 219
- <211> 369
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> CAS79317-BBz

<400> 219

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Ser Ser Ser Ser Val Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Glu Arg Glu Gly Val Ala Ile Ile Tyr Val Thr Leu Gly Ser Ile Ala
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Asp Leu Glu Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Gly Tyr Arg Gly Val Ala
115 120 125

Asp Val Pro Glu Phe Thr Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
145 150 155 160

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
165 170 175

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile

180 185 190

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
195 200 205

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
210 215 220

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
225 230 235 240

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
245 250 255

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
260 265 270

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
275 280 285

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
290 295 300

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
305 310 315 320

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
325 330 335

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
340 345 350

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
355 360 365

Arg

<210> 220
<211> 368
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS70950VH6-BBz

<400> 220

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe
35 40 45

Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp
115 120 125

Ile Gly Asn Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
145 150 155 160

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
165 170 175

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
180 185 190

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
195 200 205

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
210 215 220

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
225 230 235 240

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
245 250 255

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
260 265 270

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
275 280 285

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
290 295 300

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
305 310 315 320

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
325 330 335

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
340 345 350

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

355 360 365

<210> 221
<211> 368
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS70950VH7-BBz

<400> 221

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe
35 40 45

Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp
115 120 125

Ile Gly Asn Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile

202144432

145 150 155 160

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
165 170 175

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
180 185 190

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
195 200 205

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
210 215 220

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
225 230 235 240

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
245 250 255

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
260 265 270

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
275 280 285

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
290 295 300

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
305 310 315 320

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
325 330 335

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
340 345 350

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

<210> 222
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS71529VH5-BBz

<400> 222

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr
35 40 45

Arg Tyr Ser Ser Arg Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Gly Val Ser Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser
115 120 125

Gly Ala Thr Ser Val Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
130 135 140

Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro
145					150				155					160	
Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro
				165					170					175	
Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp
			180					185						190	
Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu
		195					200					205			
Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu
	210						215					220			
Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu
225					230					235					240
Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys
				245					250					255	
Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys
			260					265						270	
Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu
		275					280					285			
Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly
	290						295					300			
Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu
305						310				315				320	
Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly
				325					330					335	
Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser

340 345 350

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
355 360 365

Pro Arg
370

<210> 223
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS71529VH6-BBz

<400> 223

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr
35 40 45

Arg Tyr Ser Ser Arg Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser

115 120 125

Gly Ala Thr Ser Val Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
145 150 155 160

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
165 170 175

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
180 185 190

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
195 200 205

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
210 215 220

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
225 230 235 240

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
245 250 255

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
260 265 270

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
275 280 285

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
290 295 300

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
305 310 315 320

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
325 330 335

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
340 345 350

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
355 360 365

Pro Arg
370

<210> 224
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72052VH5-BBz

<400> 224

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Arg Tyr Ala Ser Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Gly Val Ala Ala Ile His Ser Asp Gly Ile Ile Arg Tyr
65 70 75 80

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Ala Asp Ala Ile Leu
115 120 125

Thr Leu Tyr Asp Tyr Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
145 150 155 160

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
165 170 175

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
180 185 190

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
195 200 205

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
210 215 220

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
225 230 235 240

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
245 250 255

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
260 265 270

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
275 280 285

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly

290

295

300

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln

305310315320

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu

325330335

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr

340345350

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro

355360365

Arg

<210> 225

<211> 369

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CAS72052VH6-BBz

<400> 225

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

151015

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

202530

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

354045

Arg Tyr Ala Ser Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys

505560

Gly Leu Glu Gly Val Ala Ala Ile His Ser Asp Gly Ile Ile Arg Tyr

202144432

65					70					75					80	
Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	
				85					90					95		
Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	
				100					105					110		
Met	Tyr	Ser	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Tyr	Cys	Gly	Ala	Asp	Ala	Ile	Leu	
				115					120					125		
Thr	Leu	Tyr	Asp	Tyr	Ala	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	
				130					135					140		
Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	
				145					150					155		
Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	
				165					170					175		
Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	
				180					185					190		
Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	
				195					200					205		
Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	
				210					215					220		
Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	
				225					230					235		
Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	
				245					250					255		
Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	
				260					265					270		

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
275 280 285

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
290 295 300

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
305 310 315 320

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
325 330 335

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
340 345 350

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
355 360 365

Arg

<210> 226
<211> 368
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72669VH6-BBz

<400> 226

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe
35 40 45

Thr	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Cys	Met	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	
50						55					60					
Gly	Arg	Glu	Gly	Val	Ala	Ile	Phe	Tyr	Thr	Gly	Gly	Gly	Arg	Thr	Tyr	
65					70					75					80	
Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ser	
				85					90					95		
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	
			100					105					110			
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Ala	Gly	Phe	Tyr	Cys	Ser	Gly	Gly	Tyr	Trp	
		115					120					125				
Glu	Gly	Asp	Phe	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	
	130					135					140					
Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	
145					150					155					160	
Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	
				165					170					175		
Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	
			180					185					190			
Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	
		195					200					205				
Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	
	210					215					220					
Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	
225					230					235				240		
Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	

245 250 255

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
260 265 270

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
275 280 285

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
290 295 300

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
305 310 315 320

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
325 330 335

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
340 345 350

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

<210> 227
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS78117VH4-BBz

<400> 227

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr

35 40 45

Thr Tyr Ala Thr Tyr Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

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

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Val Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly
115 120 125

Ser Trp Ser Thr Pro Ser Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
130 135 140

Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
145 150 155 160

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
180 185 190

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
195 200 205

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
210 215 220

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
225 230 235 240

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
245 250 255

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
260 265 270

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
275 280 285

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
290 295 300

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
305 310 315 320

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
325 330 335

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
340 345 350

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
355 360 365

Pro Pro Arg
370

<210> 228
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS78117VH5-BBz

<400> 228

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr
35 40 45

Thr Tyr Ala Thr Tyr Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

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

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Val Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly
115 120 125

Ser Trp Ser Thr Pro Ser Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
130 135 140

Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
145 150 155 160

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
180 185 190

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
195 200 205

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu

210

215

220

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

225230235240

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly

245250255

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

260265270

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

275280285

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

290295300

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

305310315320

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

325330335

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

340345350

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

355360365

Pro Pro Arg

370

<210> 229

<211> 371

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CAS78117VH6-BBz

<400> 229

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr
35 40 45

Thr Tyr Ala Thr Tyr Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

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

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Val Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly
115 120 125

Ser Trp Ser Thr Pro Ser Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
130 135 140

Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
145 150 155 160

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
180 185 190

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
195 200 205

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
210 215 220

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
225 230 235 240

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
245 250 255

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
260 265 270

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
275 280 285

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
290 295 300

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
305 310 315 320

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
325 330 335

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
340 345 350

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
355 360 365

Pro Pro Arg
370

<210> 230

<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS78117VH7-BBz

<400> 230

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr
35 40 45

Thr Tyr Ala Thr Tyr Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

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

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Val Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly
115 120 125

Ser Trp Ser Thr Pro Ser Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
130 135 140

Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
145 150 155 160

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg

165										170										175									
Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys														
180										185										190									
Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu														
195										200										205									
Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu														
210										215										220									
Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln														
225										235										240									
Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly														
245										250										255									
Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr														
260										265										270									
Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg														
275										280										285									
Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met														
290										295										300									
Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu														
305										315										320									
Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys														
325										330										335									
Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu														
340										345										350									
Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu														
355										360										365									

Pro Pro Arg
370

<210> 231
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS79236VH4-BBz

<400> 231

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Tyr Ser Ser Tyr Cys Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Gly Val Ala Ser Ile Asp Ala Gly Gly Arg Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Val Asp Val Arg Thr Arg Cys Gly Gly Thr Trp
115 120 125

Asp Gly Glu Ala Val Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
130 135 140

Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala
145					150				155					160	
Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg
			165				170					175			
Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys
			180				185					190			
Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu
	195					200					205				
Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu
210					215					220					
Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln
225				230				235							240
Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly
			245				250						255		
Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr
		260					265					270			
Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg
	275					280					285				
Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met
290					295					300					
Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu
305				310					315					320	
Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys
			325				330					335			
Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu

340 345 350

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
355 360 365

Pro Pro Arg
370

<210> 232
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS79236VH5-BBz

<400> 232

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Tyr Ser Ser Tyr Cys Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Gly Val Ala Ser Ile Asp Ala Gly Gly Arg Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Val Asp Val Arg Thr Arg Cys Gly Gly Thr Trp

115 120 125

Asp Gly Glu Ala Val Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
130 135 140

Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
145 150 155 160

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
180 185 190

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
195 200 205

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
210 215 220

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
225 230 235 240

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
245 250 255

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
260 265 270

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
275 280 285

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
290 295 300

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
305 310 315 320

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
325 330 335

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
340 345 350

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
355 360 365

Pro Pro Arg
370

<210> 233
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS79236VH6-BBz

<400> 233

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Tyr Ser Ser Tyr Cys Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Gly Val Ala Ser Ile Asp Ala Gly Gly Arg Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	
		100						105					110			
Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Val	Asp	Val	Arg	Thr	Arg	Cys	Gly	Gly	Thr	Trp	
		115					120					125				
Asp	Gly	Glu	Ala	Val	Tyr	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	
	130					135					140					
Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	
145				150					155						160	
Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	
			165					170						175		
Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	
		180						185					190			
Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	
	195					200					205					
Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	
	210					215					220					
Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	
225					230				235						240	
Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	
			245					250					255			
Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	
		260						265					270			
Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	
	275					280					285					
Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	

290

295

300

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

305310315320

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

325330335

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

340345350

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

355360365

Pro Pro Arg

370

<210> 234

<211> 367

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CAS77916VH6-BBz

<400> 234

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

151015

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

202530

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr

354045

Thr Ser Ser Trp Asn Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys

505560

Gly Leu Glu Gly Val Ala Thr Ile Ala Asn Arg Gly His Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Thr Trp Ala Cys Val Gly Ile Ser
115 120 125

Thr Asp Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
145 150 155 160

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
165 170 175

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
180 185 190

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
195 200 205

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
245 250 255

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
260 265 270

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
275 280 285

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
290 295 300

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
305 310 315 320

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
325 330 335

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
340 345 350

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

<210> 235
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS77916VH7-BBz

<400> 235

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Ser Ser Trp Asn Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly	Leu	Glu	Gly	Val	Ala	Thr	Ile	Ala	Asn	Arg	Gly	His	Ser	Thr	Tyr	
65					70				75						80	
Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ser	
				85					90					95		
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	
			100					105					110			
Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Asp	Thr	Trp	Ala	Cys	Val	Gly	Ile	Ser	
		115					120					125				
Thr	Asp	Phe	Glu	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
	130					135					140					
Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	
145					150					155					160	
Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	
			165						170					175		
Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	
		180					185						190			
Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	
		195					200					205				
Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	
	210					215					220					
Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	
225				230						235				240		
Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg		
			245					250				255				
Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	

260 265 270

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
275 280 285

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
290 295 300

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
305 310 315 320

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
325 330 335

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
340 345 350

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

<210> 236
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS77916VH8-BBz

<400> 236

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Ser Ser Trp Asn Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50					55					60					
Gly	Leu	Glu	Gly	Val	Ala	Thr	Ile	Ala	Asn	Arg	Gly	His	Ser	Thr	Tyr
65					70					75					80
Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ser
				85					90					95	
Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
			100					105					110		
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Asp	Thr	Trp	Ala	Cys	Val	Gly	Ile	Ser
		115					120					125			
Thr	Asp	Phe	Glu	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
130						135					140				
Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala
145					150					155					160
Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly
				165					170					175	
Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile
			180					185					190		
Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val
		195					200					205			
Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe
210						215					220				
Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly
225					230					235					240
Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg
				245					250					255	

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
260 265 270

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
275 280 285

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
290 295 300

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
305 310 315 320

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
325 330 335

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
340 345 350

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

<210> 237
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS77916VH9-BBz

<400> 237

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr	Ser	Ser	Trp	Asn	Cys	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	
	50					55					60					
Gly	Arg	Glu	Gly	Val	Ala	Thr	Ile	Ala	Asn	Arg	Gly	His	Ser	Thr	Tyr	
65					70				75						80	
Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ser	
				85					90					95		
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	
			100					105					110			
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Asp	Thr	Trp	Ala	Cys	Val	Gly	Ile	Ser	
		115					120					125				
Thr	Asp	Phe	Glu	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
	130					135					140					
Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	
145					150					155					160	
Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	
				165					170					175		
Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	
			180					185					190			
Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	
		195					200					205				
Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	
	210					215					220					
Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	
225					230					235				240		
Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	

245 250 255

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
260 265 270

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
275 280 285

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
290 295 300

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
305 310 315 320

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
325 330 335

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
340 345 350

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

<210> 238
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS77916VH10-BBz

<400> 238

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Ser Ser Trp Asn Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Ala Asn Arg Gly His Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Thr Trp Ala Cys Val Gly Ile Ser
115 120 125

Thr Asp Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
145 150 155 160

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
165 170 175

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
180 185 190

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
195 200 205

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
245 250 255

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
260 265 270

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
275 280 285

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
290 295 300

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
305 310 315 320

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
325 330 335

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
340 345 350

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

- <210> 239
- <211> 510
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> CAS71529VH5-AS72052VH5-BBz

<400> 239

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr
35 40 45

Arg Tyr Ser Ser Arg Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Gly Val Ser Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser
115 120 125

Gly Ala Thr Ser Val Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Arg Tyr Ala
180 185 190

Ser Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
195 200 205

Gly Val Ala Ala Ile His Ser Asp Gly Ile Ile Arg Tyr Ala Glu Ser
210 215 220

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

225 230 235 240

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
245 250 255

Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Ala Asp Ala Ile Leu Thr Leu Tyr
260 265 270

Asp Tyr Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
275 280 285

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
290 295 300

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
305 310 315 320

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
325 330 335

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
340 345 350

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
355 360 365

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
370 375 380

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
385 390 395 400

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn
405 410 415

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
420 425 430

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
435 440 445

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
450 455 460

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
465 470 475 480

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
485 490 495

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500 505 510

<210> 240
<211> 510
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS72052VH5-AS71529VH5-BBz

<400> 240

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Arg Tyr Ala Ser Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Gly Val Ala Ala Ile His Ser Asp Gly Ile Ile Arg Tyr
65 70 75 80

Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	
				85					90					95		
Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	
		100						105						110		
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Tyr	Cys	Gly	Ala	Asp	Ala	Ile	Leu	
		115						120					125			
Thr	Leu	Tyr	Asp	Tyr	Ala	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	
		130					135					140				
Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
145					150					155					160	
Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	
				165						170					175	
Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Glu	Tyr	Arg	Tyr	Ser	Ser	
			180						185						190	
Arg	Tyr	Cys	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
		195						200					205			
Gly	Val	Ser	Ala	Ile	Asp	Ser	Asn	Gly	Ser	Ala	Asp	Tyr	Val	Asp	Ser	
		210					215						220			
Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	
225						230					235				240	
Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
					245						250				255	
Cys	Ala	Ala	Asp	His	Leu	Ala	Tyr	Asp	Cys	Tyr	Ser	Gly	Ala	Thr	Ser	
			260						265						270	
Val	Phe	Arg	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	

275 280 285

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
290 295 300

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
305 310 315 320

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
325 330 335

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
340 345 350

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
355 360 365

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
370 375 380

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
385 390 395 400

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn
405 410 415

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
420 425 430

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
435 440 445

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
450 455 460

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
465 470 475 480

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
485 490 495

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500 505 510

<210> 241
<211> 509
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS70950VH6-AS71529VH6-BBz

<400> 241

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe
35 40 45

Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp
115 120 125

Ile Gly Asn Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
165 170 175

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr Arg Tyr Ser Ser Arg
180 185 190

Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly
195 200 205

Val Ala Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp Tyr Val Asp Ser Val
210 215 220

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
225 230 235 240

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
245 250 255

Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala Thr Ser Val
260 265 270

Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr
275 280 285

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
290 295 300

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
305 310 315 320

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala

325 330 335

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
340 345 350

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
355 360 365

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
370 375 380

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
385 390 395 400

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
420 425 430

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
435 440 445

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
450 455 460

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
465 470 475 480

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
485 490 495

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500 505

<210> 242
<211> 509
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CAS71529VH6-AS70950VH6-BBz

<400> 242

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr
35 40 45

Arg Tyr Ser Ser Arg Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser
115 120 125

Gly Ala Thr Ser Val Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
165 170 175

Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ile	Ser	Glu	Phe	Thr	Tyr	Lys	
			180					185					190			
Asn	Thr	Cys	Val	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Glu	
		195					200					205				
Gly	Val	Ala	Ala	Ile	Asp	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Val	Asp	Ser	
	210					215					220					
Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	
225					230					235					240	
Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	
			245						250					255		
Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Tyr	Cys	Gly	Arg	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Gly	Asn	
		260						265					270			
Tyr	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	
	275						280					285				
Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	
	290					295					300					
Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	
305					310					315				320		
Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	
			325						330					335		
Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	
		340						345					350			
Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	
	355						360					365				
Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	

370

375

380

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
385390395400

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
405410415

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
420425430

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
435440445

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
450455460

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
465470475480

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
485490495

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500505

<210> 243
<211> 507
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS70950VH6-AS70950VH6-BBz

<400> 243

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
151015

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe
35 40 45

Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp
115 120 125

Ile Gly Asn Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
165 170 175

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe Thr Tyr Lys Asn Thr
180 185 190

Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly Val
195 200 205

Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys
210 215 220

Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
225					230					235					240
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				245					250					255	
Ala	Gly	Ala	Tyr	Cys	Gly	Arg	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ala
			260					265					270		
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro
		275					280					285			
Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu
	290					295					300				
Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His
305					310					315					320
Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu
				325					330					335	
Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr
			340					345					350		
Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe
		355					360					365			
Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg
	370					375					380				
Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser
385					390					395					400
Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr
				405					410				415		
Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys

420 425 430

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
435 440 445

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
450 455 460

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
465 470 475 480

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
485 490 495

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500 505

<210> 244
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS78117VH4-AS71529VH6

<400> 244

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr Thr Tyr Ala Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Leu Asp Ser Val Gly Ala Thr Gly Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Val Asp Pro Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly Ser Trp Ser Thr Pro
100 105 110

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
130 135 140

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

Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr Arg Tyr Ser Ser Arg Tyr Cys
165 170 175

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly Val Ala
180 185 190

Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly
195 200 205

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
210 215 220

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala
225 230 235 240

Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala Thr Ser Val Phe Arg
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 245
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AS71529VH6-AS78117VH4

<400> 245

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Glu Tyr Arg Tyr Ser Ser Arg
20 25 30

Tyr Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly
35 40 45

Val Ala Ala Ile Asp Ser Asn Gly Ser Ala Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala Thr Ser Val
100 105 110

Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
130 135 140

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

Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr Thr Tyr Ala Thr Tyr Ser Met Ala
165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val Ser Gly Leu
180 185 190

Asp Ser Val Gly Ala Thr Gly Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
195 200 205

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
210 215 220

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Val Asp Pro
225 230 235 240

Ala Ser Ala Lys Val Thr Tyr Gly Ser Trp Ser Thr Pro Ser Tyr Ala
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 246
<211> 512
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CAS78117VH4-AS71529VH6-BBz

<400> 246

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Val Ser Arg Tyr
35 40 45

Thr Tyr Ala Thr Tyr Ser Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50					55					60					
Gly	Leu	Glu	Gly	Val	Ser	Gly	Leu	Asp	Ser	Val	Gly	Ala	Thr	Gly	Tyr
65					70					75					80
Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys
				85					90					95	
Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
			100					105						110	
Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Val	Asp	Pro	Ala	Ser	Ala	Lys	Val	Thr	Tyr	Gly
			115					120						125	
Ser	Trp	Ser	Thr	Pro	Ser	Tyr	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			130					135						140	
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
145						150					155				160
Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln
				165						170					175
Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Glu	Tyr	Arg	Tyr
				180					185					190	
Ser	Ser	Arg	Tyr	Cys	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
				195					200				205		
Arg	Glu	Gly	Val	Ala	Ala	Ile	Asp	Ser	Asn	Gly	Ser	Ala	Asp	Tyr	Val
				210					215				220		
Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn
225						230					235				240
Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Met
				245						250					255

Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp His Leu Ala Tyr Asp Cys Tyr Ser Gly Ala
260 265 270

Thr Ser Val Phe Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
275 280 285

Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
290 295 300

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
305 310 315 320

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
325 330 335

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
340 345 350

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
355 360 365

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
370 375 380

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
385 390 395 400

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
405 410 415

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
420 425 430

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
435 440 445

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

450					455					460					
Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg
465					470					475					480
Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala
				485					490					495	
Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg
			500					505					510		
<210> 247															
<211> 512															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> CAS71529VH6-AS78117VH4-BBz															
<400> 247															
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1				5					10					15	
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
			20					25					30		
Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Glu	Tyr
		35					40					45			
Arg	Tyr	Ser	Ser	Arg	Tyr	Cys	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Glu	Gly	Val	Ala	Ala	Ile	Asp	Ser	Asn	Gly	Ser	Ala	Asp
65					70					75					80
Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser
				85					90					95	
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr

100					105					110						
Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Asp	His	Leu	Ala	Tyr	Asp	Cys	Tyr	Ser	
115					120					125						
Gly	Ala	Thr	Ser	Val	Phe	Arg	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
130					135					140						
Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
145					150					155					160	
Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	
165					170					175						
Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ile	Val	Ser	Arg	Tyr	Thr	Tyr	Ala	
180					185					190						
Thr	Tyr	Ser	Met	Ala	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
195					200					205						
Gly	Val	Ser	Gly	Leu	Asp	Ser	Val	Gly	Ala	Thr	Gly	Tyr	Ala	Glu	Ser	
210					215					220						
Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	
225					230					235					240	
Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
245					250					255						
Cys	Val	Val	Asp	Pro	Ala	Ser	Ala	Lys	Val	Thr	Tyr	Gly	Ser	Trp	Ser	
260					265					270						
Thr	Pro	Ser	Tyr	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	
275					280					285						
Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	
290					295					300						

Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala
305					310					315					320
Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr
				325					330					335	
Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu
			340					345						350	
Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile
		355					360					365			
Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp
370						375						380			
Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	
385					390					395				400	
Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly
				405					410					415	
Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr
			420					425					430		
Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys
		435					440					445			
Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys
	450					455					460				
Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg
465					470					475				480	
Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala
				485					490					495	
Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg

500 505 510

<210> 248
<211> 364
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GPC2-CD28z

<400> 248

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe
35 40 45

Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp
115 120 125

Ile Gly Asn Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser

202144432

145 150 155 160

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
165 170 175

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
180 185 190

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
195 200 205

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
210 215 220

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
225 230 235 240

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
245 250 255

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
260 265 270

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
275 280 285

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
290 295 300

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
305 310 315 320

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
325 330 335

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
340 345 350

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360

<210> 249
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GPC2-CD27z

<400> 249

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe
35 40 45

Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp
115 120 125

Ile Gly Asn Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile
145					150					155					160
Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala
				165					170					175	
Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Leu
			180					185						190	
Val	Ile	Phe	Ser	Gly	Met	Phe	Leu	Val	Phe	Thr	Leu	Ala	Gly	Ala	Leu
		195					200					205			
Phe	Leu	His	Gln	Arg	Arg	Lys	Tyr	Arg	Ser	Asn	Lys	Gly	Glu	Ser	Pro
210						215					220				
Val	Glu	Pro	Ala	Glu	Pro	Cys	His	Tyr	Ser	Cys	Pro	Arg	Glu	Glu	Glu
225					230					235					240
Gly	Ser	Thr	Ile	Pro	Ile	Gln	Glu	Asp	Tyr	Arg	Lys	Pro	Glu	Pro	Ala
				245					250					255	
Cys	Ser	Pro	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr
			260					265					270		
Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg
		275					280					285			
Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met
	290					295					300				
Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu
305					310					315					320
Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys
				325					330				335		
Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu

340 345 350

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
355 360 365

Pro Pro Arg
370

<210> 250
<211> 361
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GPC2-ICOSz

<400> 250

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe
35 40 45

Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp

115 120 125

Ile Gly Asn Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
145 150 155 160

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
165 170 175

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Phe Trp
180 185 190

Leu Pro Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys
195 200 205

Ile Leu Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His
210 215 220

Asp Pro Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys
225 230 235 240

Lys Ser Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
245 250 255

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
260 265 270

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
275 280 285

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
290 295 300

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
305 310 315 320

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
325 330 335

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
340 345 350

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360

<210> 251
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GPC2-CD2z

<400> 251

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe
35 40 45

Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Gly	Ala	Tyr	Cys	Gly	Arg	Leu	Leu	Leu	Trp
115				120				125							
Ile	Gly	Asn	Tyr	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
130				135				140							
Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile
145				150				155				160			
Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala
165				170				175							
Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr
180				185				190							
Leu	Ile	Ile	Gly	Ile	Cys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Leu	Met	Val	Phe	Val
195				200				205							
Ala	Leu	Leu	Val	Phe	Tyr	Ile	Thr	Lys	Arg	Lys	Lys	Gln	Arg	Ser	Arg
210				215				220							
Arg	Asn	Asp	Glu	Glu	Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	His	Arg	Val	Ala	Thr	Glu
225				230				235				240			
Glu	Arg	Gly	Arg	Lys	Pro	His	Gln	Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Pro	Gln	Asn
245				250				255							
Pro	Ala	Thr	Ser	Gln	His	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	His	Arg	Ser	Gln
260				265				270							
Ala	Pro	Ser	His	Arg	Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	His	Arg	Val	Gln	His	Gln
275				280				285							
Pro	Gln	Lys	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Ser	Gly	Thr	Gln	Val	His	Gln	Gln
290				295				300							
Lys	Gly	Pro	Pro	Leu	Pro	Arg	Pro	Arg	Val	Gln	Pro	Lys	Pro	Pro	His

305 310 315 320

Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn Arg Val Lys Phe
325 330 335

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
340 345 350

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
355 360 365

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
370 375 380

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
385 390 395 400

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
405 410 415

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
420 425 430

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
435 440

<210> 252
<211> 365
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GPC2-OX40z

<400> 252

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Glu Phe
35 40 45

Thr Tyr Lys Asn Thr Cys Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Arg Glu Gly Val Ala Ala Ile Asp Ser Asp Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ala Tyr Cys Gly Arg Leu Leu Leu Trp
115 120 125

Ile Gly Asn Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
145 150 155 160

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
165 170 175

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Val Ala
180 185 190

Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala
195 200 205

Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro
210 215 220

Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln
225 230 235 240

Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile Arg Val Lys
245 250 255

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
260 265 270

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
275 280 285

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
290 295 300

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
305 310 315 320

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
325 330 335

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
340 345 350

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
355 360 365

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種特異性結合磷脂醯肌醇蛋白聚糖-2（GPC2）的分離的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含重鏈域的第一單可變域（V_HH），該第一單可變域包含含有選自由SEQ ID NO: 1-30組成之群組的胺基酸序列的互補決定區（CDR）1、含有選自由SEQ ID NO: 31-61組成之群組的胺基酸序列的CDR2、和含有選自由SEQ ID NO: 62-92組成之群組的胺基酸序列的CDR3，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體。

【請求項2】 如請求項1所述之抗體或其抗原結合片段，其中：

(i) 該CDR1包含SEQ ID NO: 1，該CDR2包含SEQ ID NO: 31，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 62，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(ii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 2，該CDR2包含SEQ ID NO: 32，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 63，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(iii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 3，該CDR2包含SEQ ID NO: 33，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 64，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(iv) 該CDR1包含SEQ ID NO: 4，該CDR2包含SEQ ID NO: 34，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 65，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(v) 該CDR1包含SEQ ID NO: 5，該CDR2包含SEQ ID NO: 35，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 66，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(vi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 6，該CDR2包含SEQ ID NO: 36，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 67，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(vii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 7，該CDR2包含SEQ ID NO: 37，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 68，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(viii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 8，該CDR2包含SEQ ID NO: 38，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 69，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(ix) 該CDR1包含SEQ ID NO: 9，該CDR2包含SEQ ID NO: 39，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 70，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(x) 該CDR1包含SEQ ID NO: 10，該CDR2包含SEQ ID NO: 40，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 71，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 11，該CDR2包含SEQ ID NO: 41，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 72，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 12，該CDR2包含SEQ ID NO: 42，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 73，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xiii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 11，該CDR2包含SEQ ID NO: 43，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 74，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xiv) 該CDR1包含SEQ ID NO: 13，該CDR2包含SEQ ID NO: 44，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 75，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xv) 該CDR1包含SEQ ID NO: 14，該CDR2包含SEQ ID NO: 45，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 76，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xvi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 15，該CDR2包含SEQ ID NO: 46，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 77，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xvii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 16，該CDR2包含SEQ ID NO: 47，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 78，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xviii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 17，該CDR2包含SEQ ID NO: 48，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 79，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xix) 該CDR1包含SEQ ID NO: 18，該CDR2包含SEQ ID NO: 49，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 80，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xx) 該CDR1包含SEQ ID NO: 19，該CDR2包含SEQ ID NO: 50，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 81，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xxi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 20，該CDR2包含SEQ ID NO: 51，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 82，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xxii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 21，該CDR2包含SEQ ID NO: 52，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 83，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xxiii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 22，該CDR2包含SEQ ID NO: 53，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 84，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xxiv) 該CDR1包含SEQ ID NO: 23，該CDR2包含SEQ ID NO: 54，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 85，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xxv) 該CDR1包含SEQ ID NO: 24，該CDR2包含SEQ ID NO: 55，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 86，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xxvi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 25，該CDR2包含SEQ ID NO: 56，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 87，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xxvii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 26，該CDR2包含SEQ ID NO: 57，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 88，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xxviii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 27，該CDR2包含SEQ ID NO: 58，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 89，或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體；或

(xxix) 該CDR1包含SEQ ID NO: 28, 該CDR2包含SEQ ID NO: 59, 並且該CDR3包含SEQ ID NO: 90, 或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體; 或

(xxx) 該CDR1包含SEQ ID NO: 29, 該CDR2包含SEQ ID NO: 60, 並且該CDR3包含SEQ ID NO: 91, 或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體; 或

(xxxi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 30, 該CDR2包含SEQ ID NO: 61, 並且該CDR3包含SEQ ID NO: 92, 或其在該CDR1、該CDR2和/或該CDR3中包含一個、兩個或三個保守胺基酸取代的變體。

【請求項3】 如請求項1或2所述之抗體或其抗原結合片段, 其中:

(i) 該CDR1包含SEQ ID NO: 1, 該CDR2包含SEQ ID NO: 31, 並且該CDR3包含SEQ ID NO: 62; 或

(ii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 2, 該CDR2包含SEQ ID NO: 32, 並且該CDR3包含SEQ ID NO: 63, 或

(iii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 3, 該CDR2包含SEQ ID NO: 33, 並且該CDR3包含SEQ ID NO: 64, 或

(iv) 該CDR1包含SEQ ID NO: 4, 該CDR2包含SEQ ID NO: 34, 並且該CDR3包含SEQ ID NO: 65, 或

(v) 該CDR1包含SEQ ID NO: 5, 該CDR2包含SEQ ID NO: 35, 並且該CDR3包含SEQ ID NO: 66, 或

(vi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 6, 該CDR2包含SEQ ID NO: 36, 並且該CDR3包含SEQ ID NO: 67, 或

(vii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 7, 該CDR2包含SEQ ID NO: 37, 並且該CDR3包含SEQ ID NO: 68, 或

(viii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 8，該CDR2包含SEQ ID NO: 38，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 69，或

(ix) 該CDR1包含SEQ ID NO: 9，該CDR2包含SEQ ID NO: 39，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 70，或

(x) 該CDR1包含SEQ ID NO: 10，該CDR2包含SEQ ID NO: 40，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 71，或

(xi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 11，該CDR2包含SEQ ID NO: 41，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 72，或

(xii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 12，該CDR2包含SEQ ID NO: 42，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 73，或

(xiii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 11，該CDR2包含SEQ ID NO: 43，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 74，或

(xiv) 該CDR1包含SEQ ID NO: 13，該CDR2包含SEQ ID NO: 44，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 75，或

(xv) 該CDR1包含SEQ ID NO: 14，該CDR2包含SEQ ID NO: 45，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 76，或

(xvi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 15，該CDR2包含SEQ ID NO: 46，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 77，或

(xvii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 16，該CDR2包含SEQ ID NO: 47，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 78，或

(xviii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 17，該CDR2包含SEQ ID NO: 48，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 79，或

(xix) 該CDR1包含SEQ ID NO: 18，該CDR2包含SEQ ID NO: 49，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 80，或

(xx) 該CDR1包含SEQ ID NO: 19，該CDR2包含SEQ ID NO: 50，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 81，或

(xxi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 20，該CDR2包含SEQ ID NO: 51，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 82，或

(xxii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 21，該CDR2包含SEQ ID NO: 52，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 83，或

(xxiii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 22，該CDR2包含SEQ ID NO: 53，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 84，或

(xxiv) 該CDR1包含SEQ ID NO: 23，該CDR2包含SEQ ID NO: 54，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 85，或

(xxv) 該CDR1包含SEQ ID NO: 24，該CDR2包含SEQ ID NO: 55，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 86，或

(xxvi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 25，該CDR2包含SEQ ID NO: 56，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 87，或

(xxvii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 26，該CDR2包含SEQ ID NO: 57，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 88，或

(xxviii) 該CDR1包含SEQ ID NO: 27，該CDR2包含SEQ ID NO: 58，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 89，或

(xxix) 該CDR1包含SEQ ID NO: 28，該CDR2包含SEQ ID NO: 59，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 90，或

(xxx) 該CDR1包含SEQ ID NO: 29，該CDR2包含SEQ ID NO: 60，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 91，或

(xxxi) 該CDR1包含SEQ ID NO: 30，該CDR2包含SEQ ID NO: 61，並且該CDR3包含SEQ ID NO: 92。

【請求項4】 如請求項1-3中任一項所述之抗體或其抗原結合片段，其中該第一單可變域包含以下胺基酸序列，該胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 93-142組成之群組的胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性。

【請求項5】 如請求項1-4中任一項所述之抗體或其抗原結合片段，其中該第一單可變域包含選自由SEQ ID NO: 93-142組成之群組的胺基酸序列。

【請求項6】 一種特異性結合GPC2的分離的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段與如請求項1-5中任一項所述之抗體或其抗原結合片段競爭結合GPC2。

【請求項7】 如請求項1-6中任一項所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段係單域抗體（sdAb）或僅重鏈抗體（HCAb）。

【請求項8】 如請求項1-7中任一項所述之抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含Fc區。

【請求項9】 如請求項8所述之抗體或其抗原結合片段，其中該Fc區選自由以下組成之群組：IgG1 Fc、IgG2 Fc、IgG3 Fc和IgG4 Fc。

【請求項10】 如請求項1-9中任一項所述之抗體或其抗原結合片段，其中該V_HH域係駱駝科抗體、嵌合抗體、人源化抗體或人抗體可變域。

【請求項11】 一種分離的多特異性抗體，其包含如請求項1-10中任一項所述之抗體或其抗原結合片段的至少兩個V_HH域。

【請求項12】 如請求項11所述之多特異性抗體，其中該至少兩個V_HH域係相同的。

【請求項13】 如請求項11所述之多特異性抗體，其中該至少兩個V_HH域係不同的。

【請求項14】 如請求項11所述之多特異性抗體，其從N-末端至C-末端包含：

第8頁，共 14 頁(發明申請專利範圍)

(i) 包含SEQ ID NO: 126的第一V_HH域和包含SEQ ID NO: 128的第二V_HH域；

或

(ii) 包含SEQ ID NO: 128的第一V_HH域和包含SEQ ID NO: 126的第二V_HH域，

或

(iii) 包含SEQ ID NO: 124的第一V_HH域和包含SEQ ID NO: 127的第二V_HH域，

或

(iv) 包含SEQ ID NO: 127的第一V_HH域和包含SEQ ID NO: 124的第二V_HH域，

或

(v) 包含SEQ ID NO: 124的第一V_HH域和包含SEQ ID NO: 124的第二V_HH域，

或

(vi) 包含SEQ ID NO: 131的第一V_HH域和包含SEQ ID NO: 127的第二V_HH域，

或

(vii) 包含SEQ ID NO: 127的第一V_HH域和包含SEQ ID NO: 131的第二V_HH域。

【請求項15】 如請求項14所述之多特異性抗體，其包含以下胺基酸序列，該胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 143-147和244-245組成之群組的胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性。

【請求項16】 如請求項13或15所述之多特異性抗體，其包含 選自由SEQ ID NO: 143-147和244-245組成之群組的胺基酸序列。

【請求項17】 一種特異性結合GPC2的嵌合抗原受體（CAR），其包含：

(a) 包含第一結合域的胞外抗原結合域，該第一結合域包含如請求項1-10中任一項所述之抗體或其抗原結合片段或如請求項11-16中任一項所述之多特異性抗體；

(b) 跨膜域；和

(c) 胞內信號傳導域。

【請求項18】 如請求項17所述之CAR，其進一步包含 位於多肽N-末端的訊息肽。

【請求項19】 如請求項18所述之CAR，其中 該訊息肽源自選自由以下組成之群組的分子：CD8 α 、GM-CSF受體 α 和IgG1重鏈。

【請求項20】 如請求項17-19中任一項所述之CAR，其進一步包含 位於該胞外抗原結合域的C-末端和該跨膜域的N-末端之間的鉸鏈域。

【請求項21】 如請求項20所述之CAR，其中 該鉸鏈域源自CD8 α 、CD28或IgG4 Fc。

【請求項22】 如請求項17-21中任一項所述之CAR，其中 該跨膜域源自選自由以下組成之群組的分子：CD8 α 、CD4、CD2、CD27、CD28、CD137、CD80、CD86、CTLA-4（CD152）、ICOS、OX40和計劃性細胞死亡蛋白1（PD-1）。

【請求項23】 如請求項17-22中任一項所述之CAR，其中 該胞內信號傳導域包含免疫效應細胞的初級胞內信號傳導序列。

【請求項24】 如請求項23所述之CAR，其中 該初級胞內信號傳導序列源自CD3 ζ 。

【請求項25】 如請求項23或24所述之CAR，其中 該胞內信號傳導域進一步包含胞內共刺激序列。

【請求項26】 如請求項25所述之CAR，其中 該胞內共刺激序列源自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、CD137（4-1BB）、OX40、CD30、CD40、CD3、HVEM、ICOS、Myd88、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83的配位基、及其組合。

【請求項27】 如請求項26所述之CAR，其中 該CAR包含多肽，該多肽從N-末端至C-末端包含：該胞外抗原結合域、該跨膜域和胞內信號傳導域，該胞內信號傳導域包含CD28或4-1BB的共刺激序列和CD3 ζ 的初級胞內信號傳導序列。

【請求項28】 如請求項17-27中任一項所述之CAR，其中 該胞外抗原結合域包含特異性結合GPC2的單V_HH域。

【請求項29】 如請求項28所述之CAR，其中 該CAR包含以下胺基酸序列，該胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 189-238和248-252組成之群組的胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性。

【請求項30】 如請求項28或29所述之CAR，其中 該CAR包含選自由SEQ ID NO: 189-238和248-252組成之群組的胺基酸序列。

【請求項31】 如請求項17-27中任一項所述之CAR，其中 該胞外抗原結合域包含特異性結合GPC2的第一V_HH域和第二V_HH域。

【請求項32】 如請求項31所述之CAR，其中 該第一V_HH域經由肽連接子與該第二V_HH域融合。

【請求項33】 如請求項32所述之CAR，其中 該CAR包含以下胺基酸序列，該胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 239-243和246-247組成之群組的胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性。

【請求項34】 如請求項33所述之CAR，其包含 選自由SEQ ID NO: 239-243和246-247組成之群組的胺基酸序列。

【請求項35】 如請求項17-34中任一項所述之CAR，其中 該胞外抗原結合域進一步包含與第二抗原結合的第二結合域，並且該第二抗原不同於GPC2。

【請求項36】 如請求項35所述之CAR，其中 該第二抗原係GD2或DLL3。

【請求項37】 一種雙CAR系統，其包含
如請求項17-36中任一項所述之第一CAR，和
如請求項17-36中任一項所述之第二CAR。

【請求項38】 如請求項37所述之雙CAR系統，其中 該第一CAR和/或該第二CAR包含以下胺基酸序列，該胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 189-238和248-252組成之群組的胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性。

【請求項39】 如請求項38所述之雙CAR系統，其中 該第一CAR和/或該第二CAR包含選自由SEQ ID NO: 189-238和248-252組成之群組的胺基酸序列。

【請求項40】 如請求項37-39中任一項所述之雙CAR系統，其中：(1) 該第二CAR的胞內信號傳導域由共刺激信號傳導域組成；(2) 該胞內信號傳導域由源自CD3 ζ 的初級胞內信號傳導域組成；或 (3) 該胞內信號傳導域由共刺激信號傳導域和源自CD3 ζ 的初級胞內信號傳導域組成。

【請求項41】 如請求項40所述之雙CAR系統，其中 該共刺激信號傳導域源自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、HVEM、ICOS、Myd88、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83的配位基、及其組合。

【請求項42】 一種分離的CAR系統，其包含如請求項37-41中任一項所述之雙CAR系統，其中 該第一CAR的胞內信號傳導域在結構上不同於該第二CAR。

【請求項43】 如請求項42所述之分離的CAR系統，其中 該第一CAR的胞內信號傳導域包含免疫效應細胞的初級胞內信號傳導域，並且該第二CAR的胞內信號傳導域包含共刺激信號傳導域。

【請求項44】 如請求項42或43所述之分離的CAR系統，其中 該初級胞內信號傳導域源自CD3 ζ 。

【請求項45】 如請求項42-44中任一項所述之分離的CAR系統，其中 該共刺激信號傳導域源自選自由以下組成之群組的共刺激分子：CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、HVEM、ICOS、Myd88、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83的配位基、及其組合。

【請求項46】 一種核酸分子，其包含一個或多個核酸序列，該一個或多個核酸序列編碼如請求項1-16中任一項所述之抗體或抗原結合片段、如請求項17-36中任一項所述之CAR、如請求項37-41中任一項所述之雙CAR系統或如請求項42-45中任一項所述之分離的CAR系統。

【請求項47】 如請求項46所述之核酸分子，其包含 選自由SEQ ID NO: 148-178組成之群組的核酸序列。

【請求項48】 一種載體，其包含如請求項46或47所述之核酸分子。

【請求項49】 如請求項48所述之載體，其中 該載體係病毒載體或非病毒載體。

【請求項50】 一種工程化免疫效應細胞，其包含如請求項48或49所述之載體、或如請求項46或47所述之核酸分子。

【請求項51】 如請求項50所述之免疫效應細胞，其中 該免疫效應細胞選自由以下組成之群組：T細胞、NK細胞、外周血單核細胞（PBMC）、造血幹細胞、多能幹細胞、胚胎幹細胞、及其組合。

【請求項52】 如請求項50或51所述之免疫效應細胞，其中 該免疫效應細胞係T細胞，並且其中該T細胞選自由以下組成之群組：細胞毒性T細胞、輔助T細胞、自然殺傷T細胞和 $\gamma\delta$ T細胞。

【請求項53】 如請求項50-52中任一項所述之免疫效應細胞，其進一步包含膜結合的IL-15或膜結合的IL-7。

【請求項54】 一種藥物組成物，其包含有效量的如請求項50-53中任一項所述之免疫效應細胞、以及藥學上可接受的載體。

【請求項55】 如請求項54所述之藥物組成物，其進一步包含 免疫調節劑。

【請求項56】 如請求項55所述之藥物組成物，其中 該免疫調節劑選自由以下組成之群組：3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮、泊馬度胺、阿伐度胺、及其組合。

【請求項57】 如請求項56所述之藥物組成物，其中 該免疫調節劑係3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮。

【請求項58】 一種治療受試者的GPC2陽性疾病之方法，該方法包括向該受試者施用有效量的如請求項1-10中任一項所述之抗體或其抗原結合片段、或如請求項11-16中任一項所述之多特異性抗體或其抗原結合片段、或如請求項54-57中任一項所述之藥物組成物。

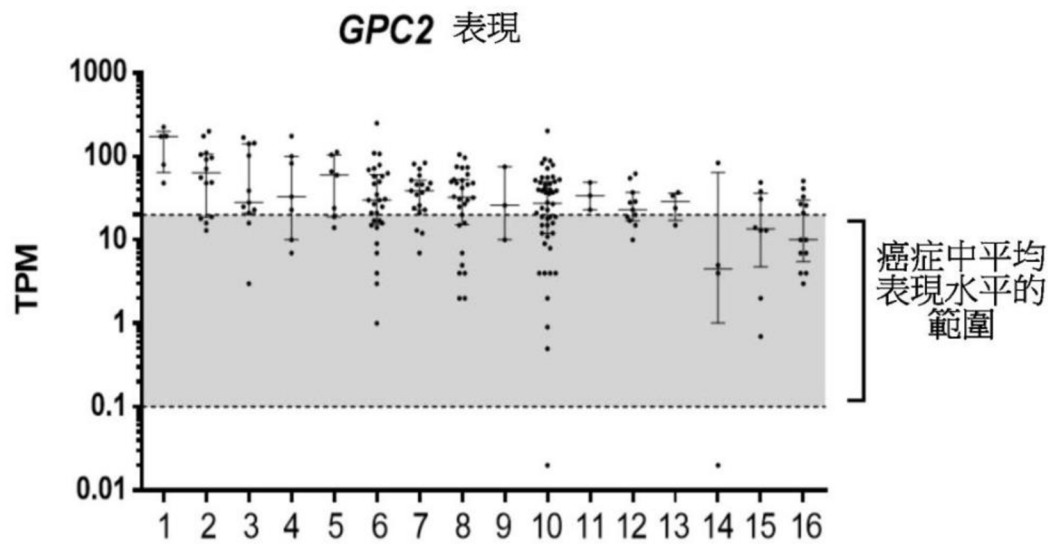
【請求項59】 如請求項58所述之方法，其中 該藥物組成物的免疫效應細胞係自體的或同種異體的。

【請求項60】 如請求項59所述之方法，其中 該同種異體免疫效應細胞獲得自健康供體。

【請求項61】 如請求項58-60中任一項所述之方法，其中 該GPC2陽性疾病係癌症。

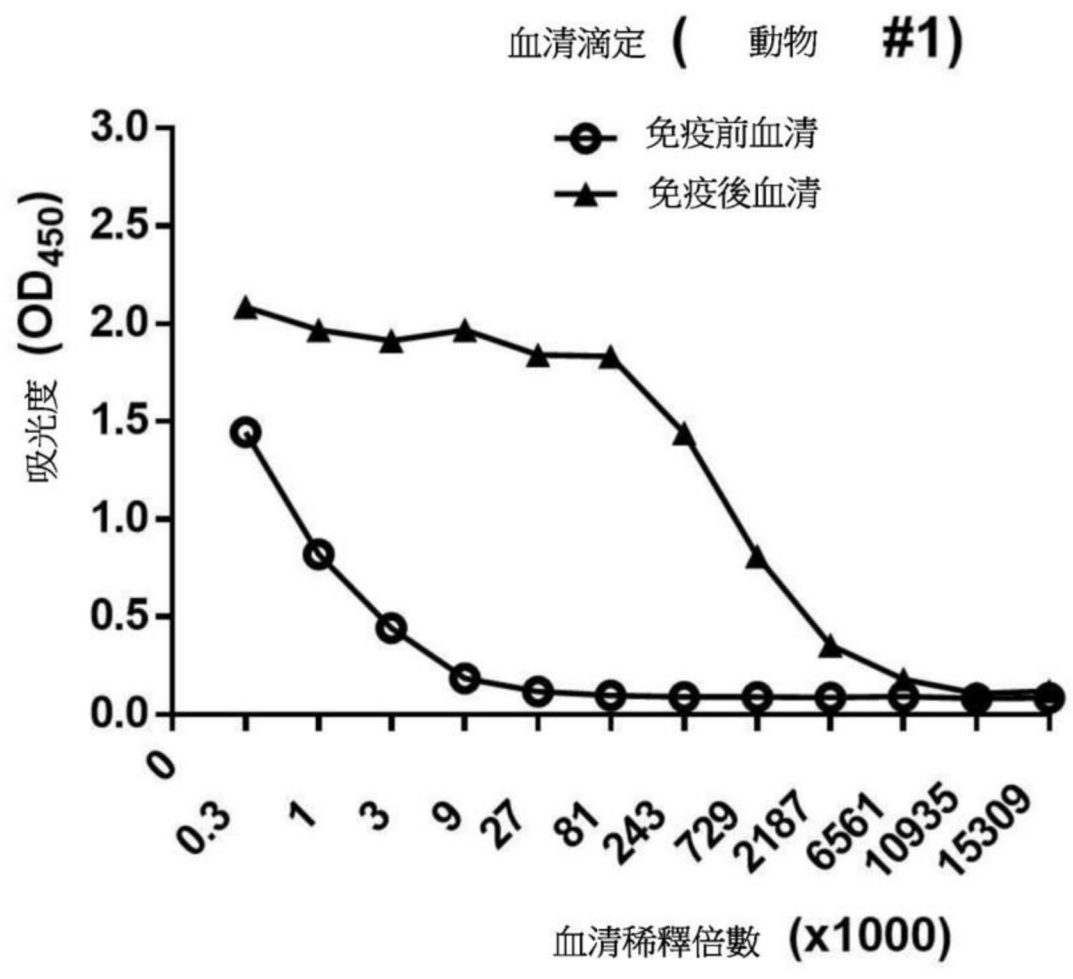
【請求項62】 如請求項61所述之方法，其中 該癌症選自由以下組成之群組：急性淋巴母細胞性白血病、尤文氏肉瘤、神經母細胞瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、肺癌、腦癌、子宮癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、胃癌、頭頸癌、乳癌、胰臟癌、卵巢癌、腎癌、食道癌、睪丸癌和皮膚癌。

【發明圖式】

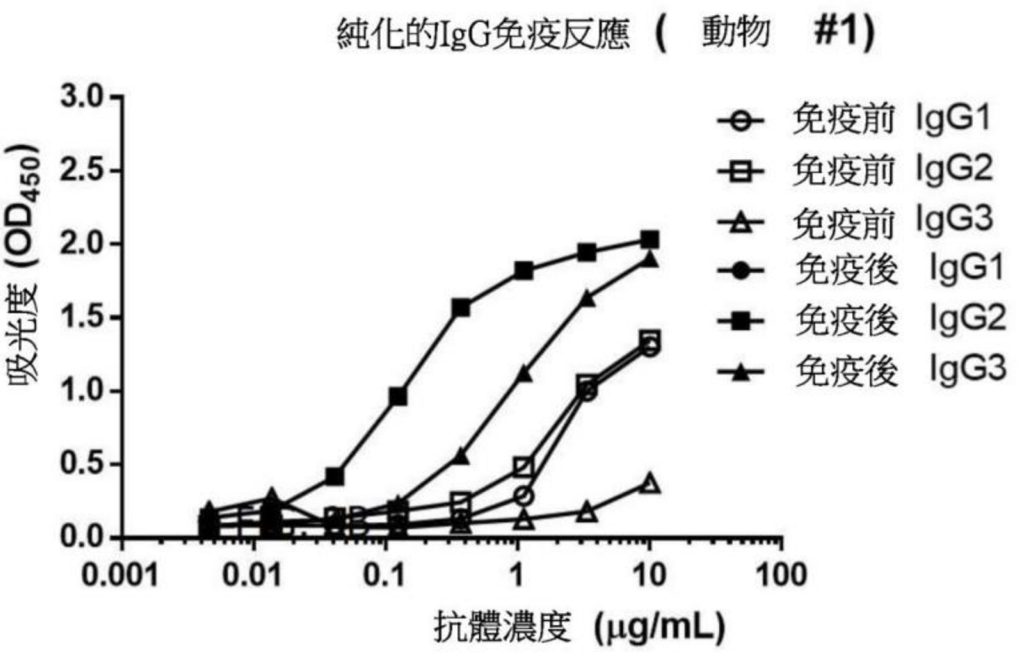


1	CGP - 外周神經系統，腎上腺神經母細胞瘤
2	細胞系 - CCLE - 神經母細胞瘤
3	CGP - 外周神經系統，神經母細胞瘤
4	CGP - 腦，神經母細胞瘤
5	675 Genentech - 腦，神經母細胞瘤
6	675 Genentech - 肺，小細胞肺癌
7	CGP - 骨骼，尤文氏肉瘤
8	CGP - 肺，小細胞肺癌
9	CGP - 肌肉組織，橫紋肌肉瘤
10	細胞系 - CCLE - 小細胞肺癌
11	CGP - 睪丸，睪丸生殖細胞瘤
12	細胞系 - CCLE - 兒童急性T淋巴母細胞性白血病
13	細胞系 - CCLE - 成人急性T淋巴母細胞性白血病
14	675 Genentech - 腎臟，腎細胞癌
15	細胞系 - CCLE - 尤文氏癌
16	CGP - 造血系統，急性淋巴母細胞性白血病

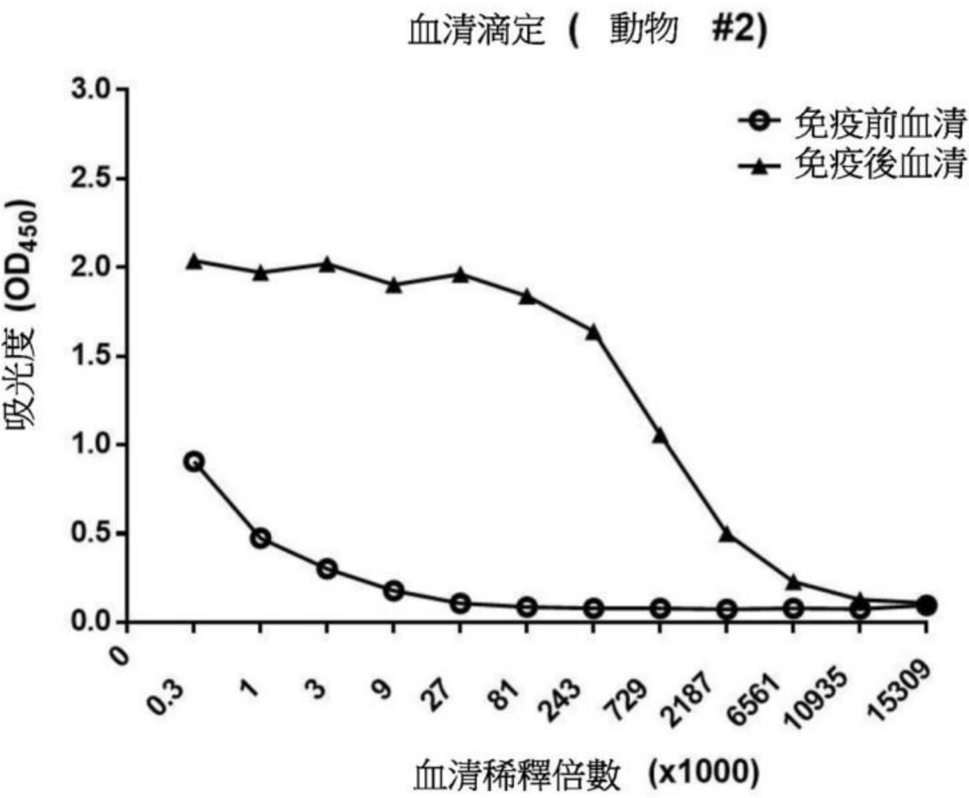
【圖1】



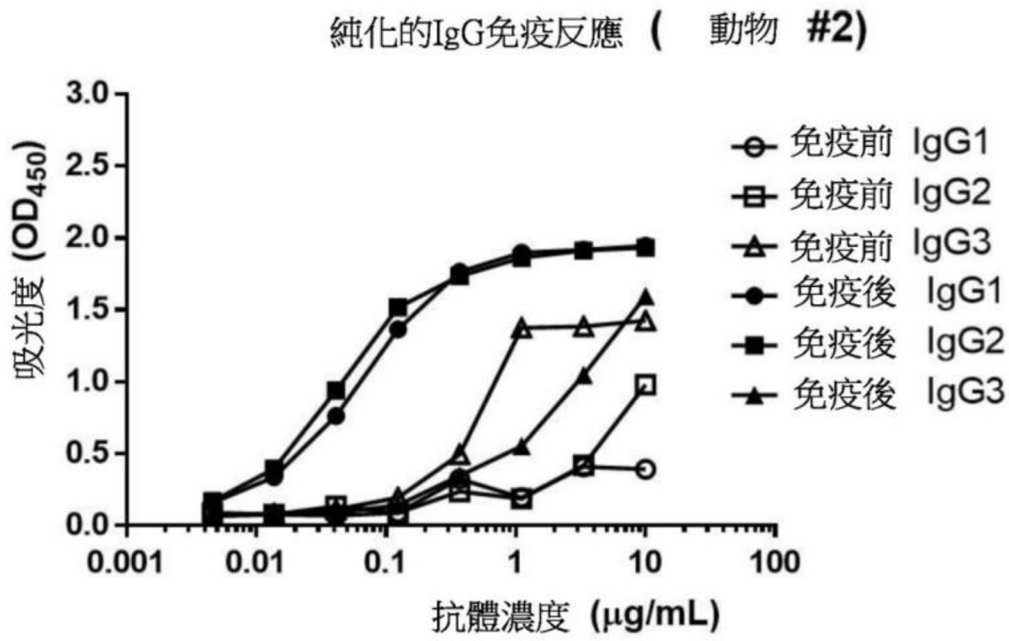
【圖2A】



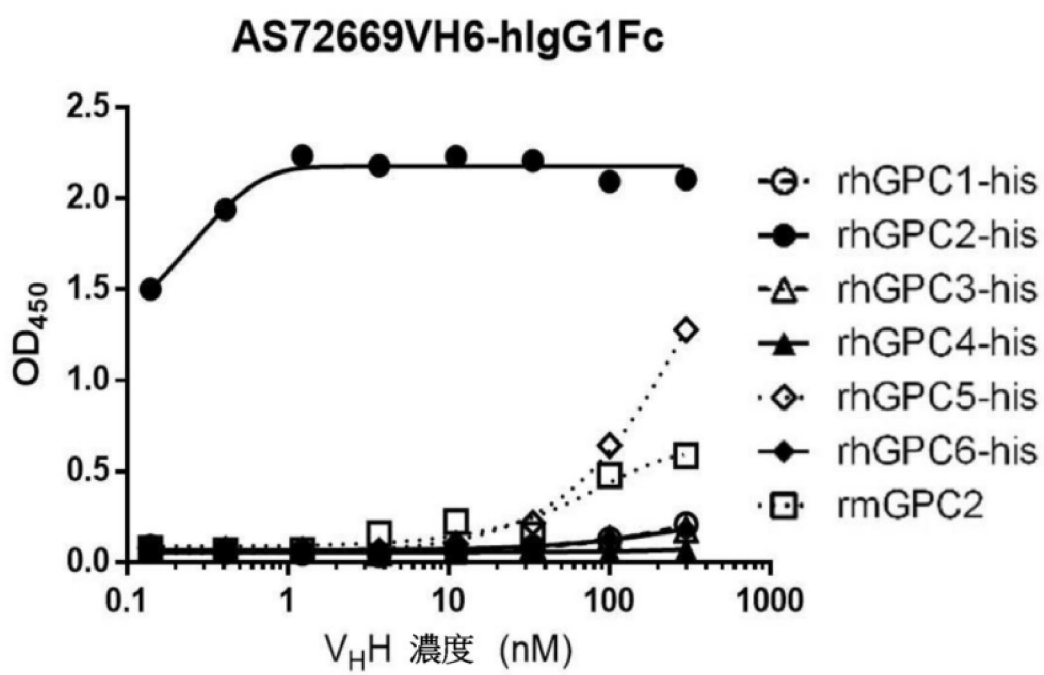
【圖2B】



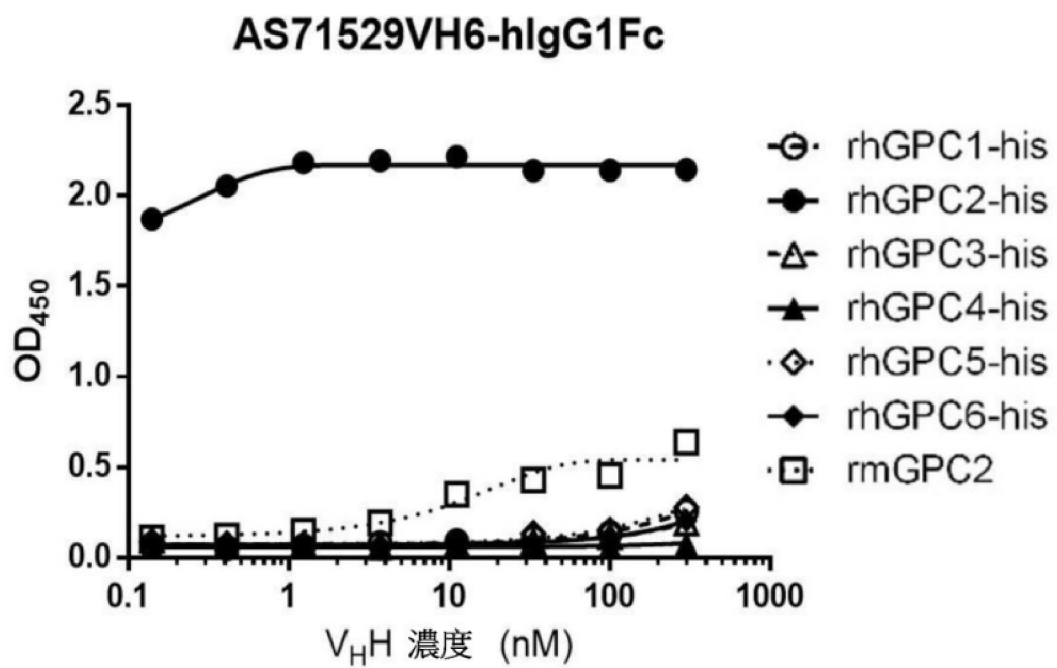
【圖2C】



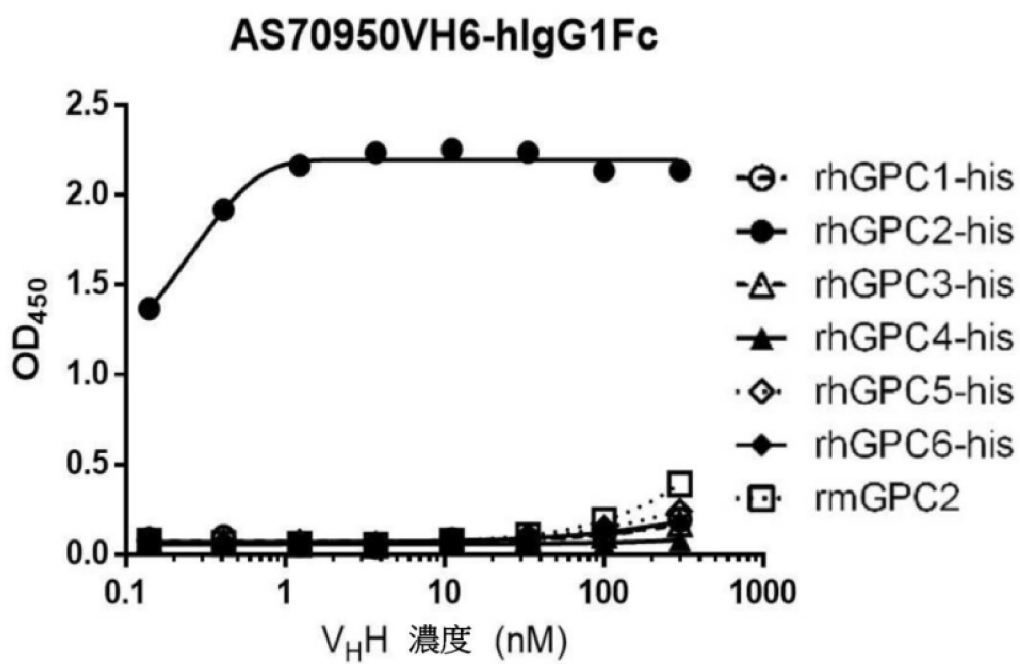
【圖2D】



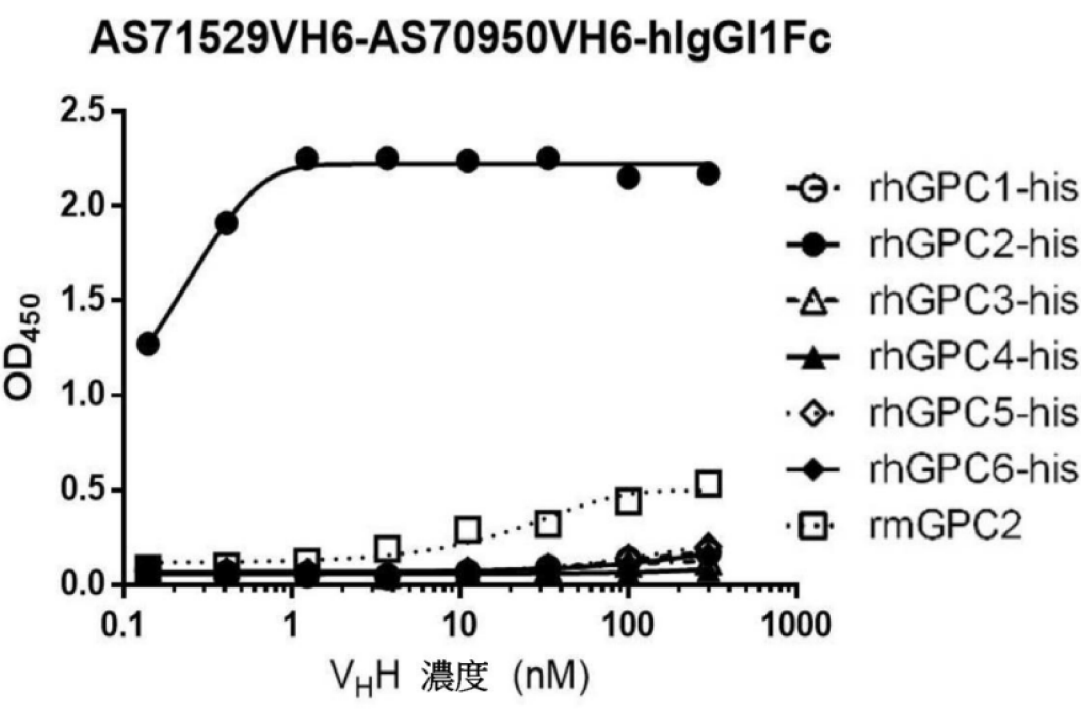
【圖3A】



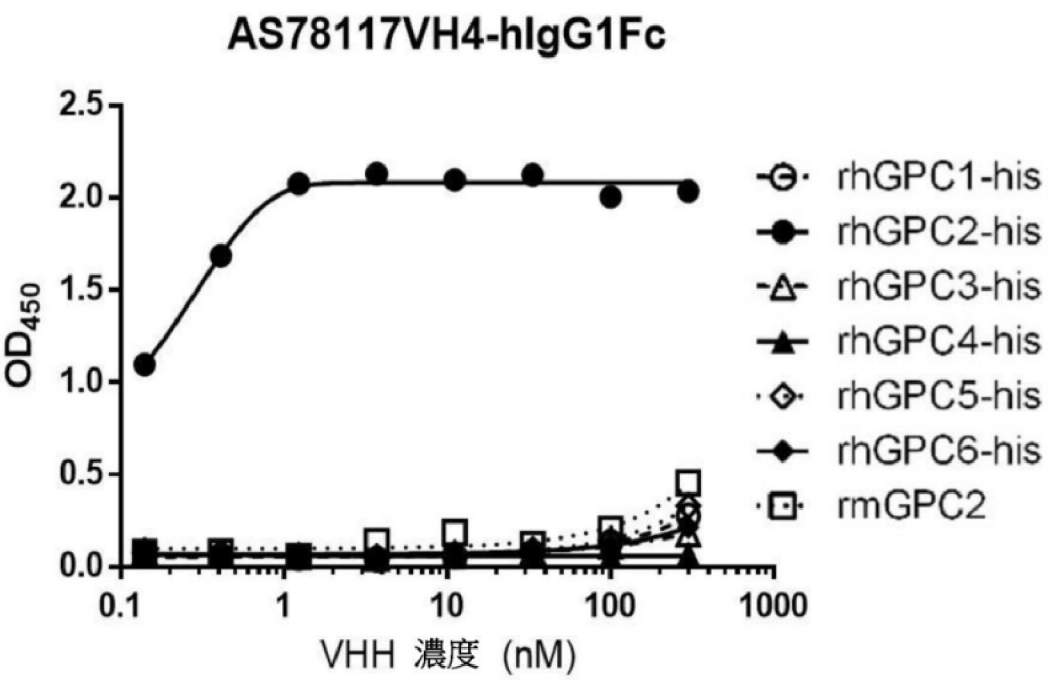
【圖3B】



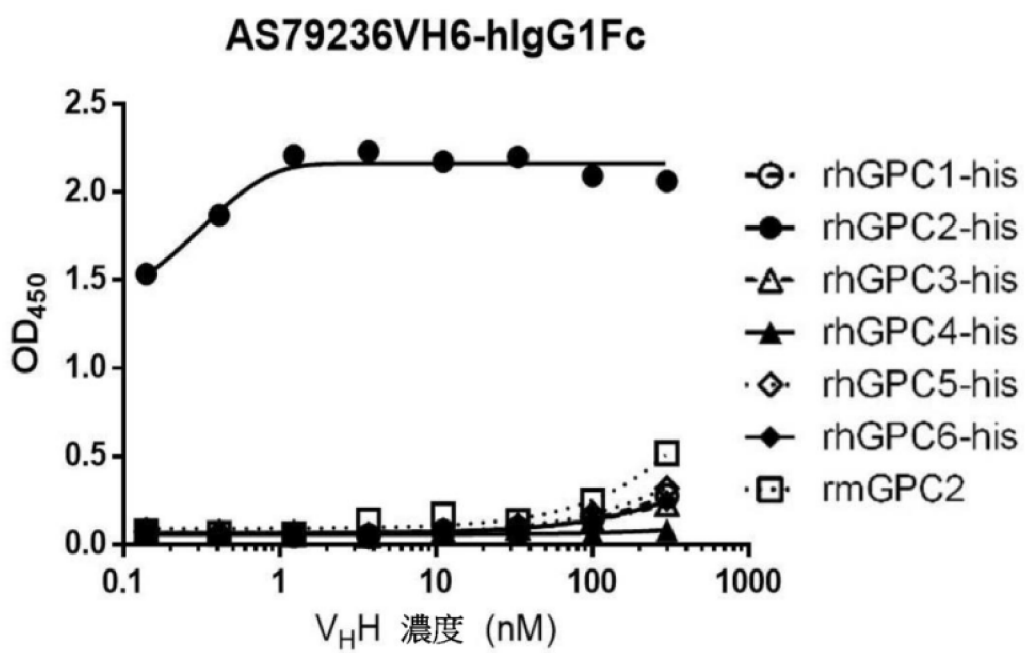
【圖3C】



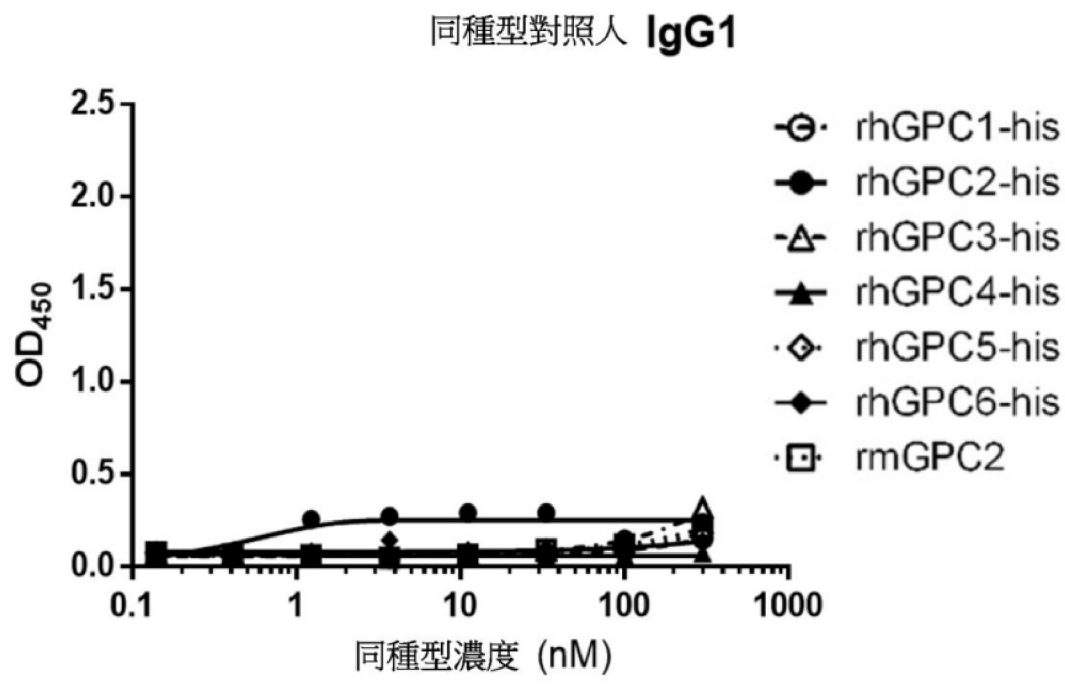
【圖3D】



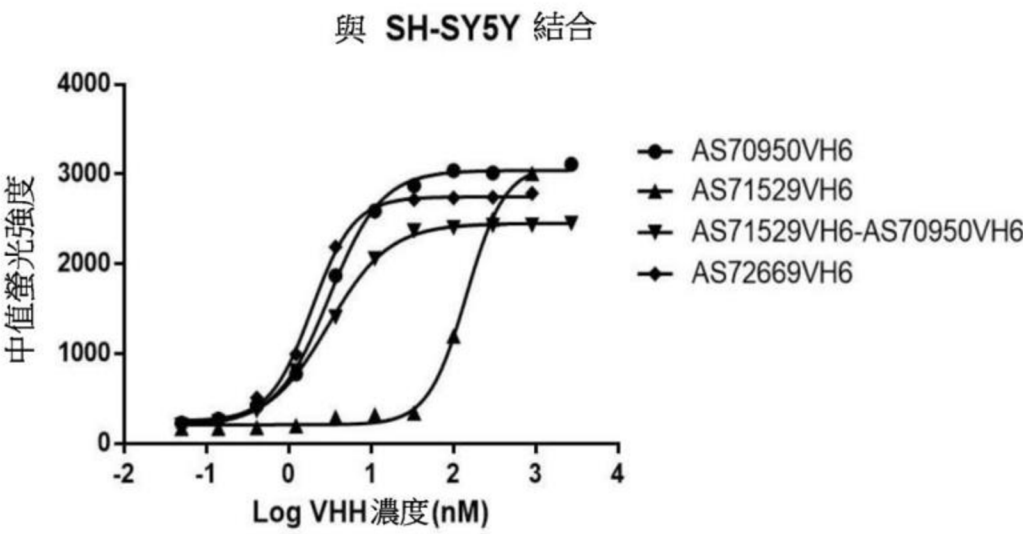
【圖3E】



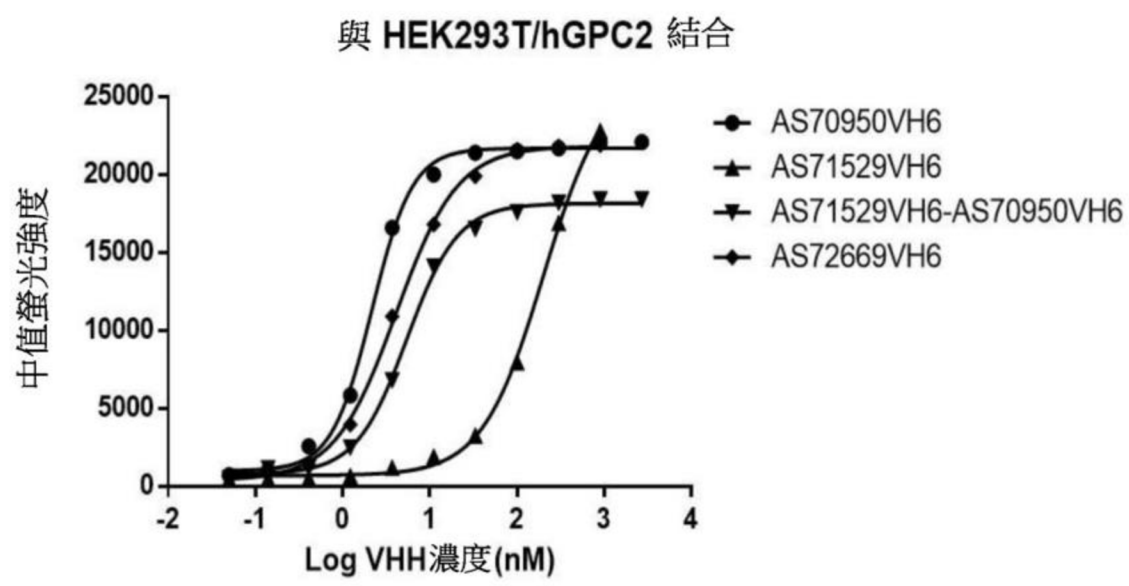
【圖3F】



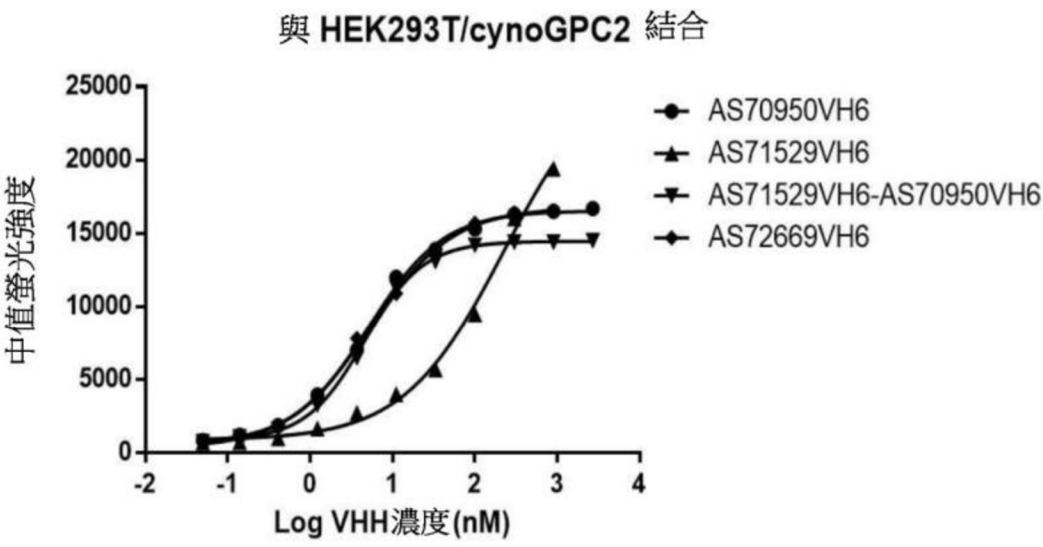
【圖3G】



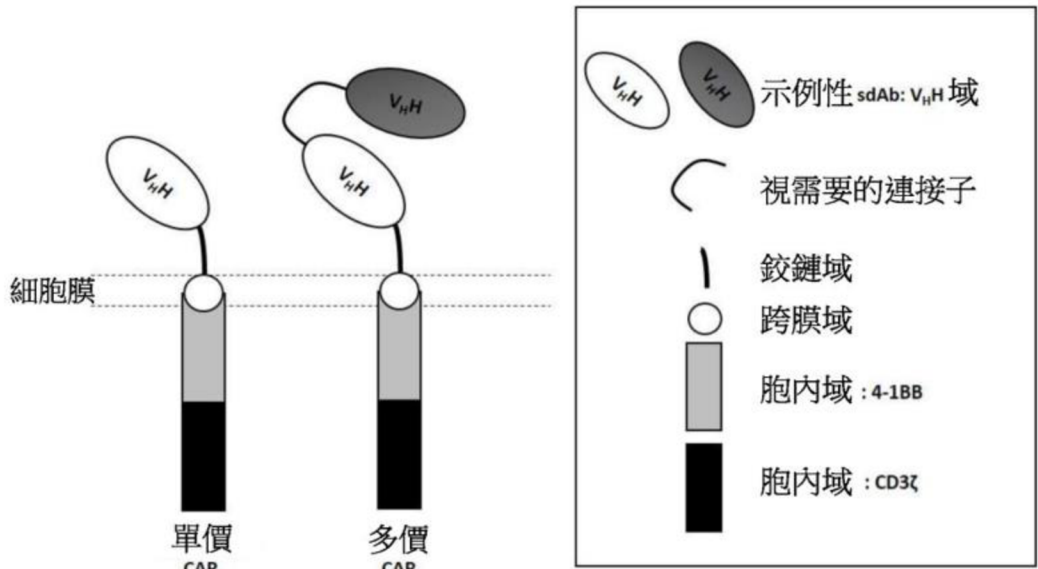
【圖4A】



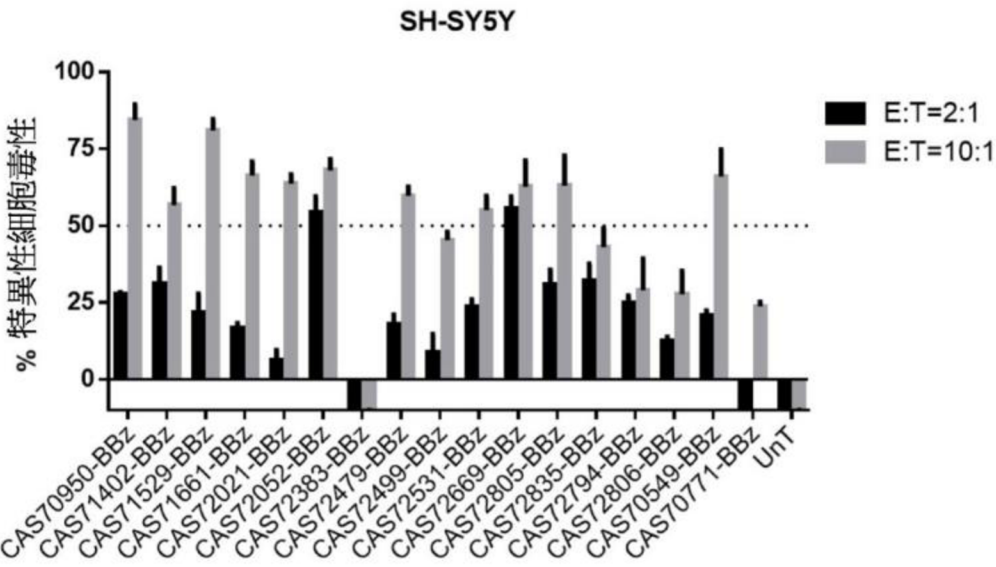
【圖4B】



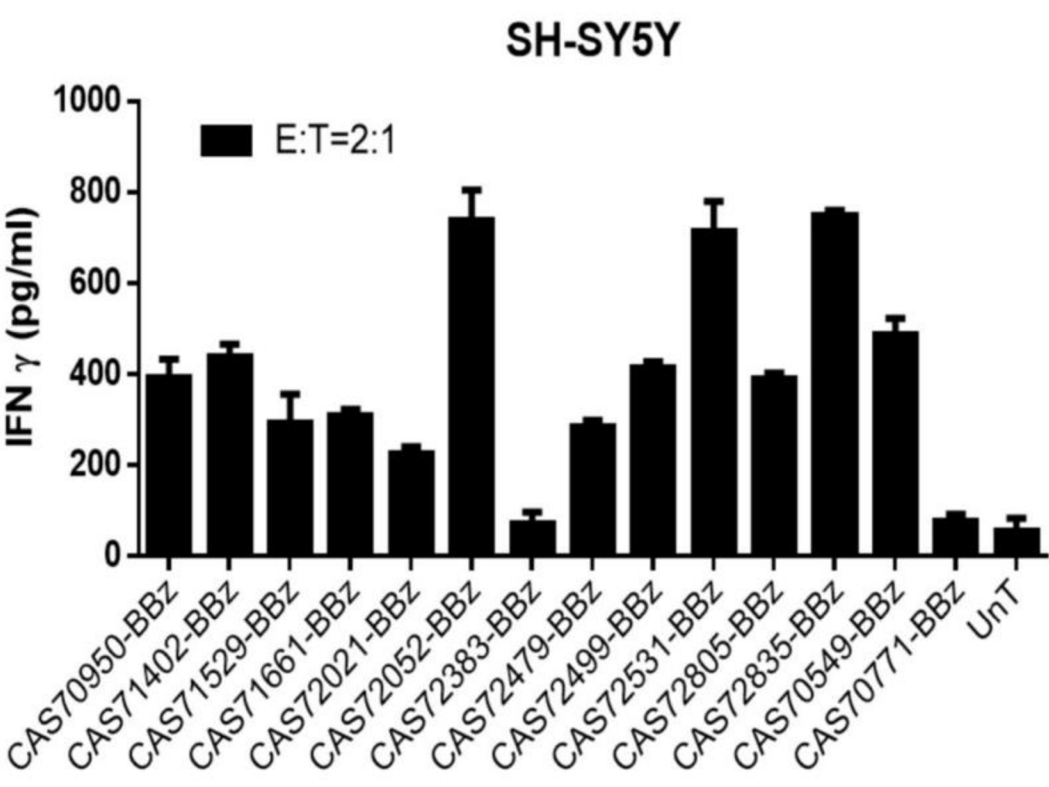
【圖4C】



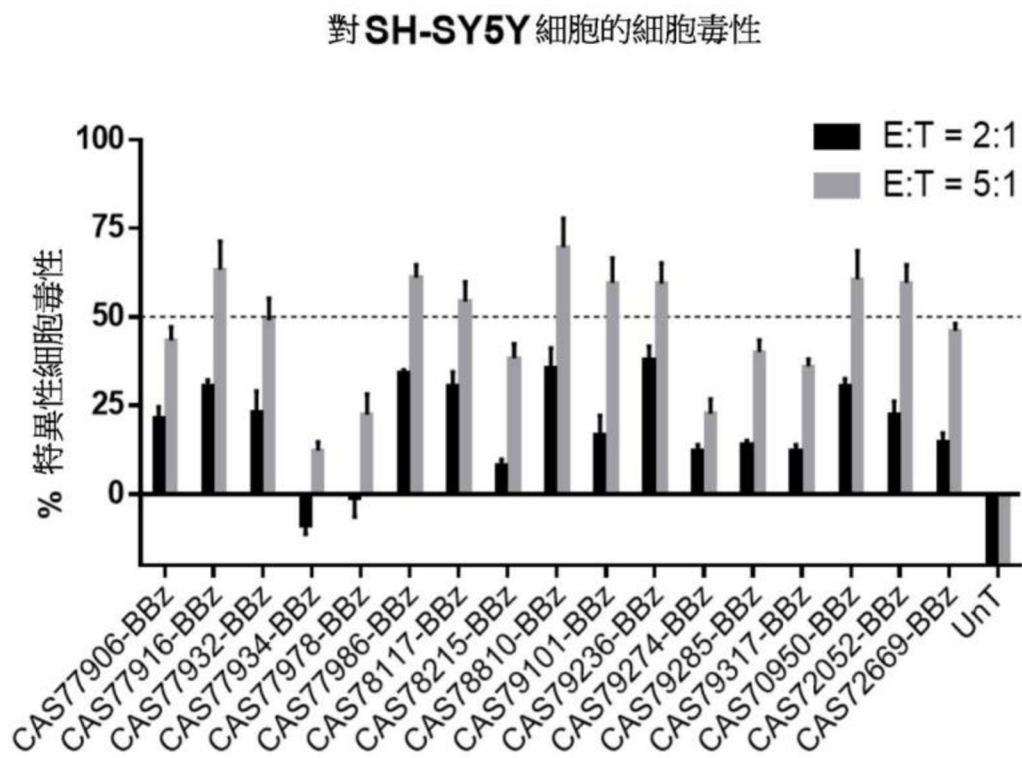
【圖5】



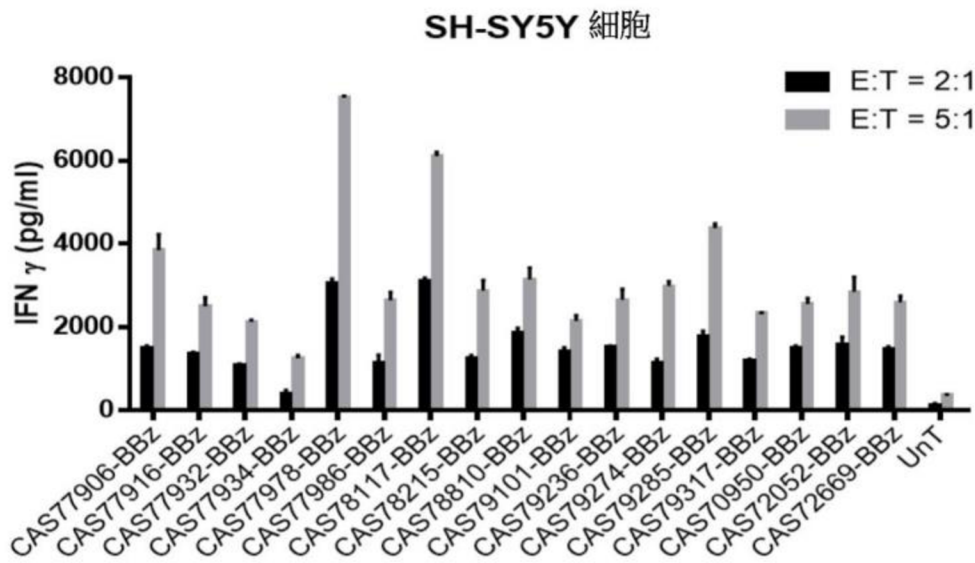
【圖6A】



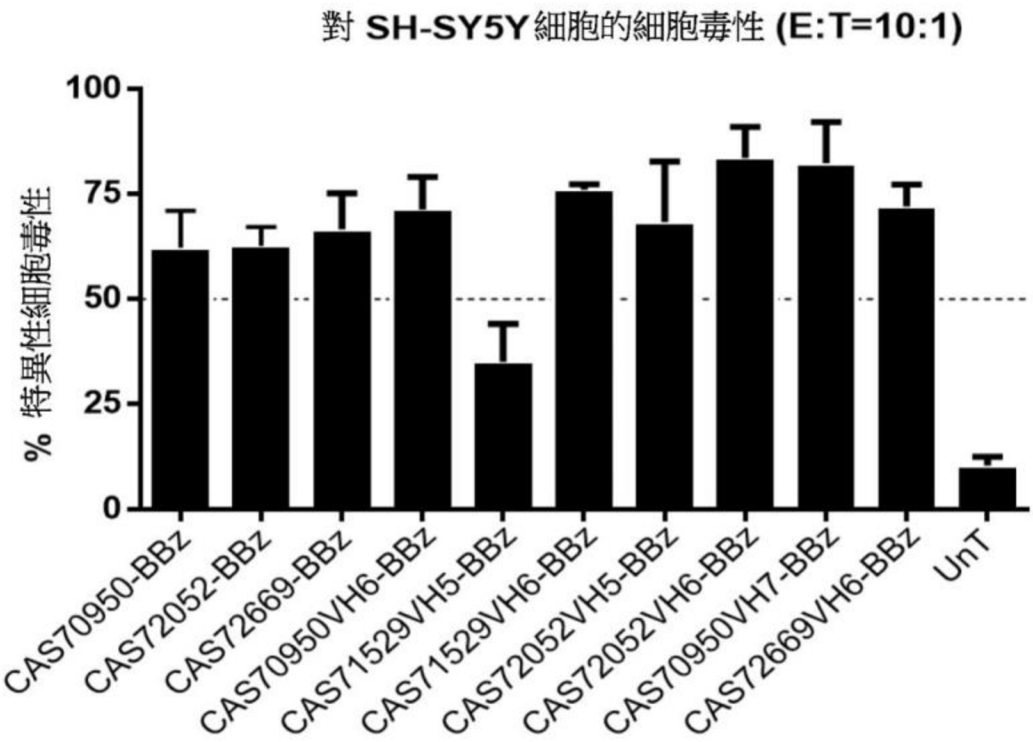
【圖6B】



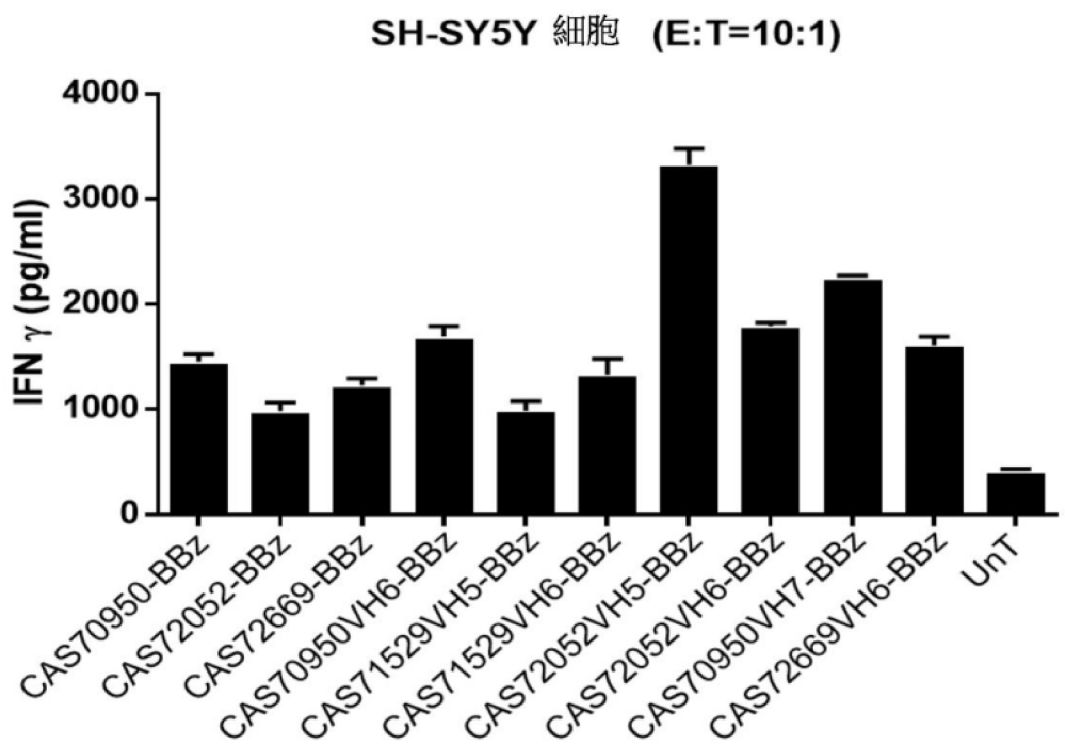
【圖6C】



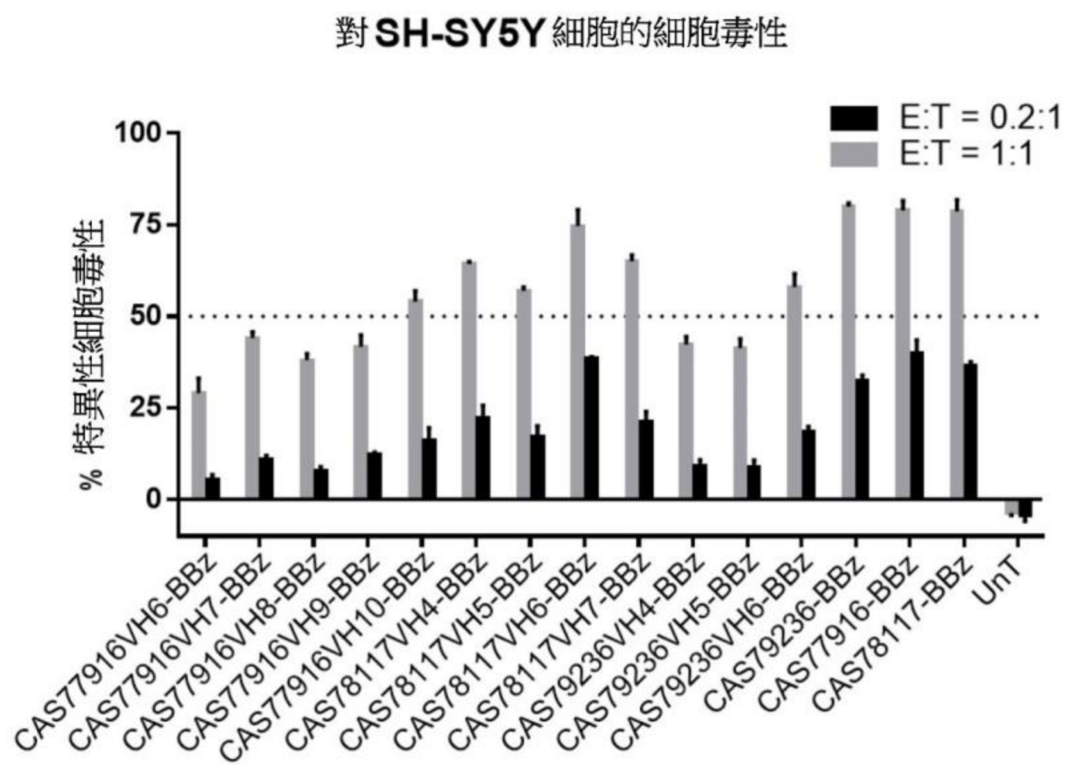
【圖6D】



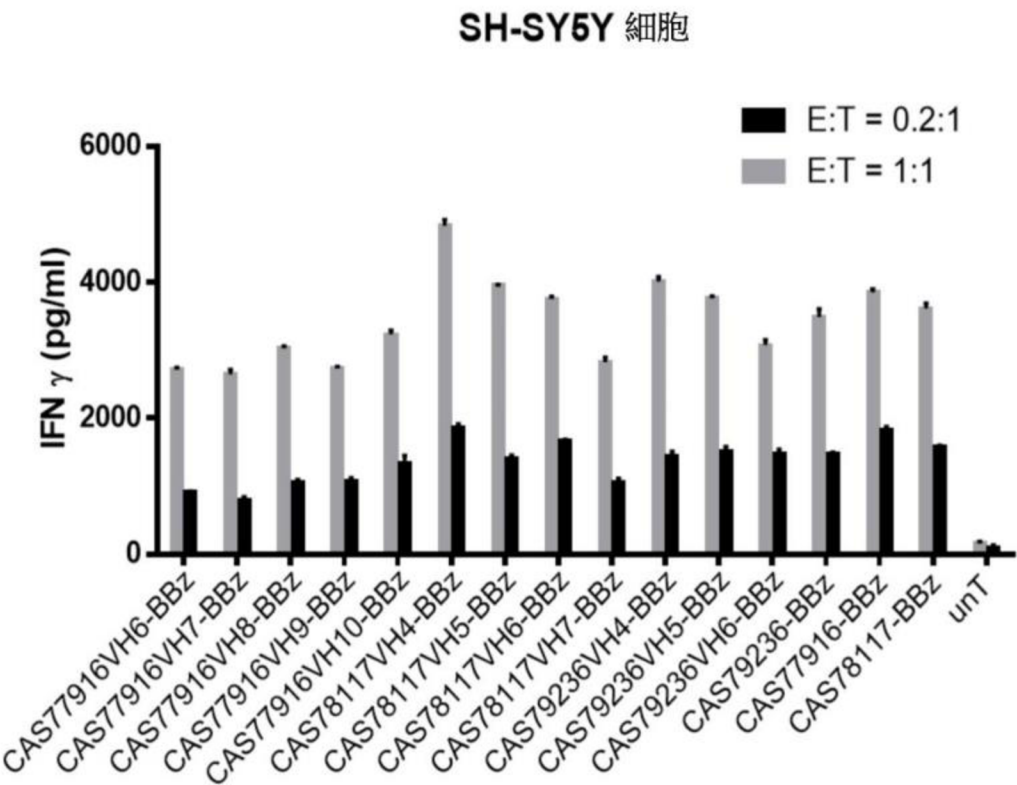
【圖7A】



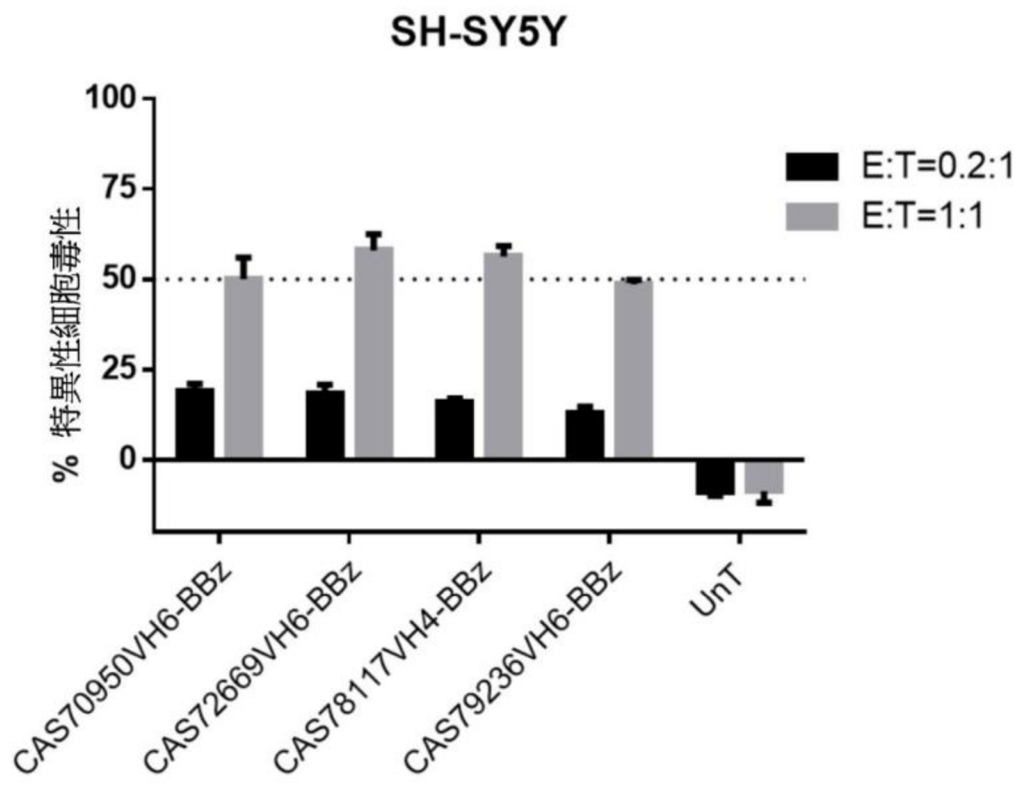
【圖7B】



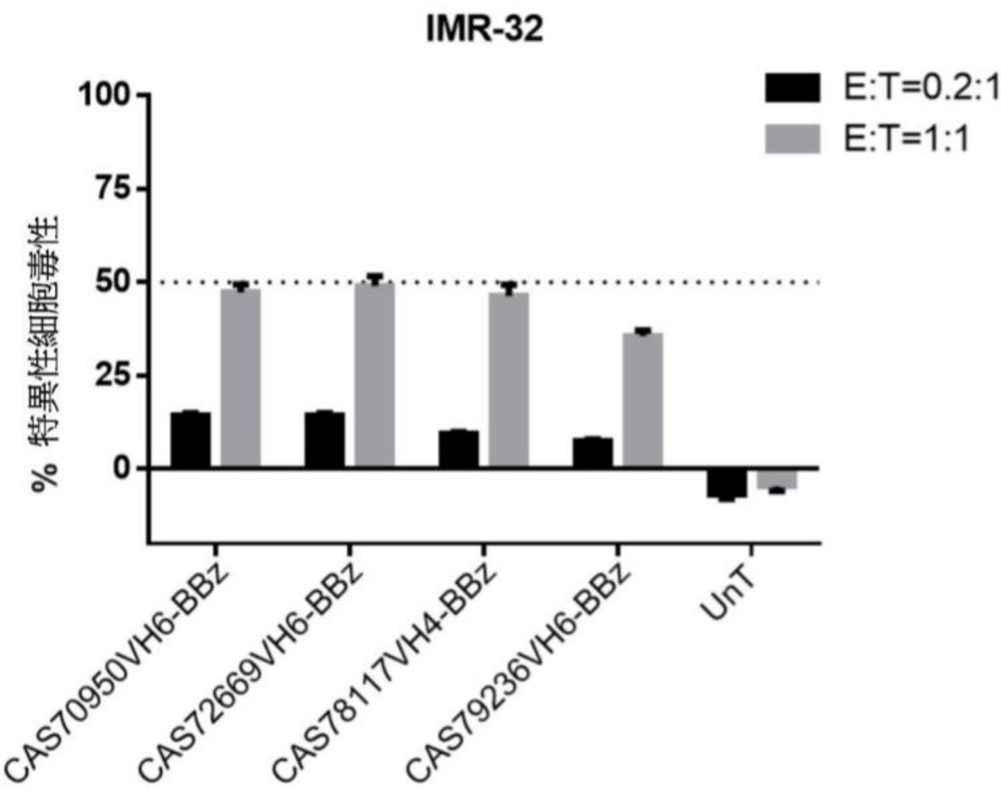
【圖7C】



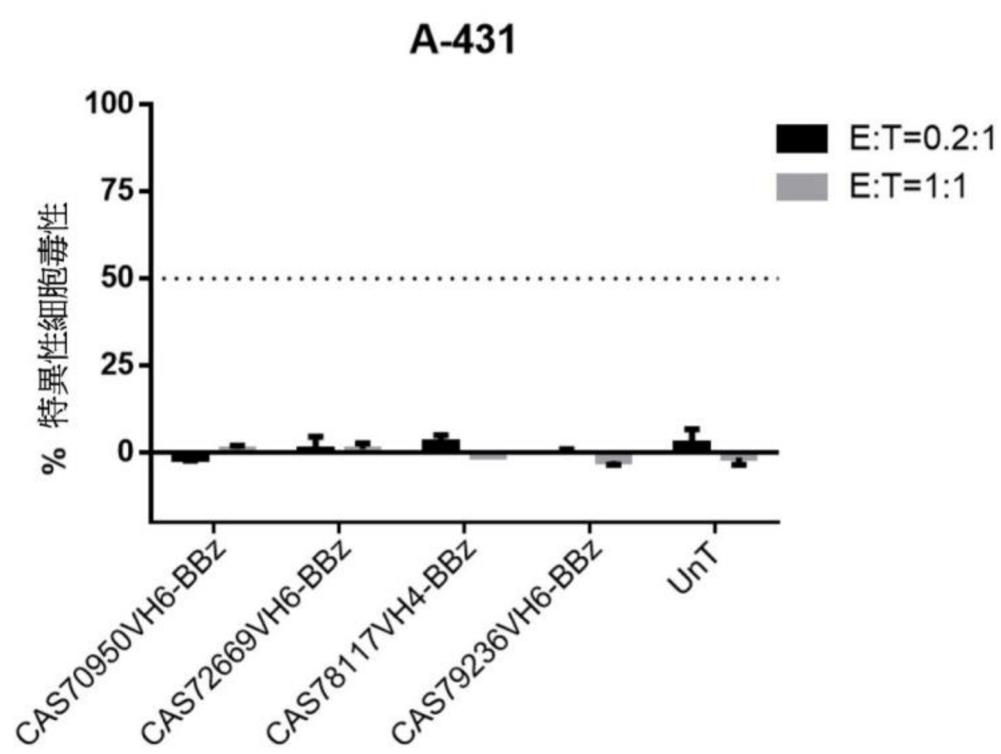
【圖7D】



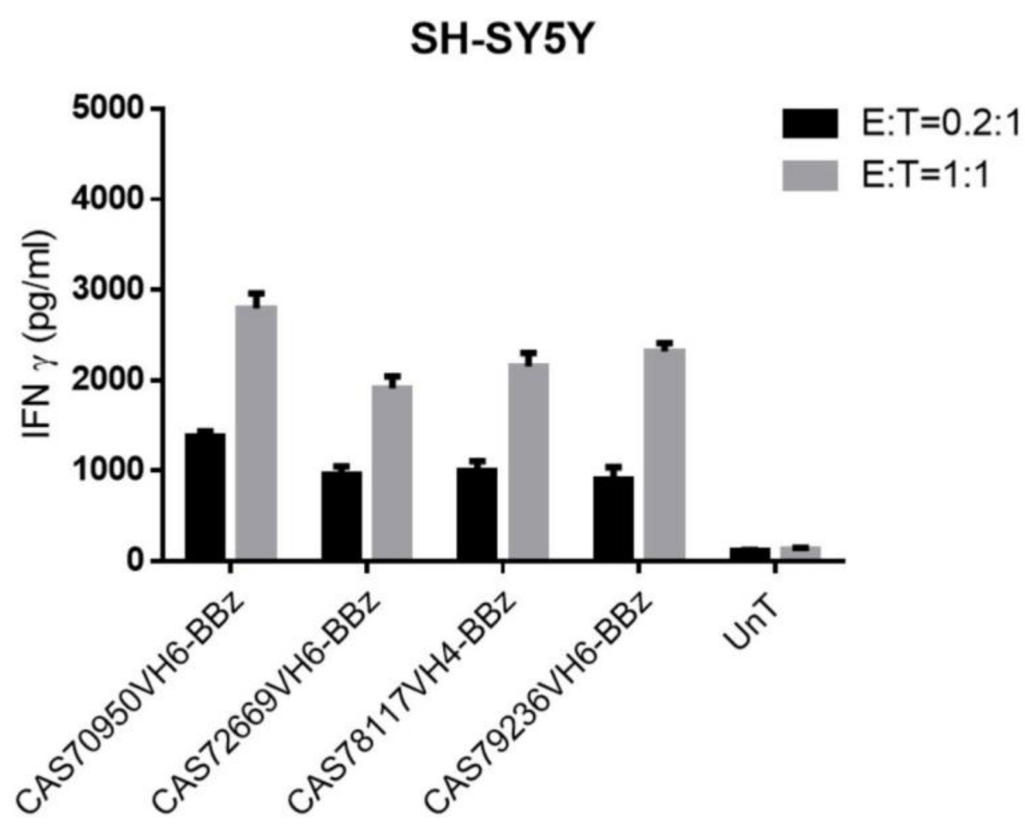
【圖7E】



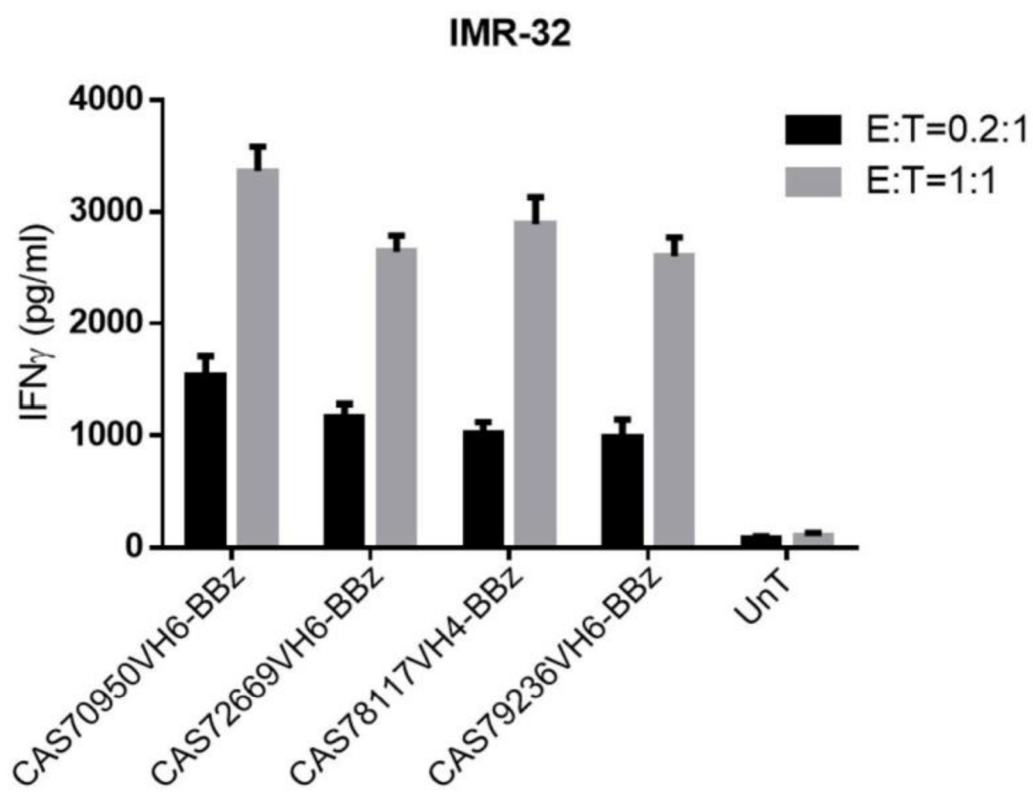
【圖7F】



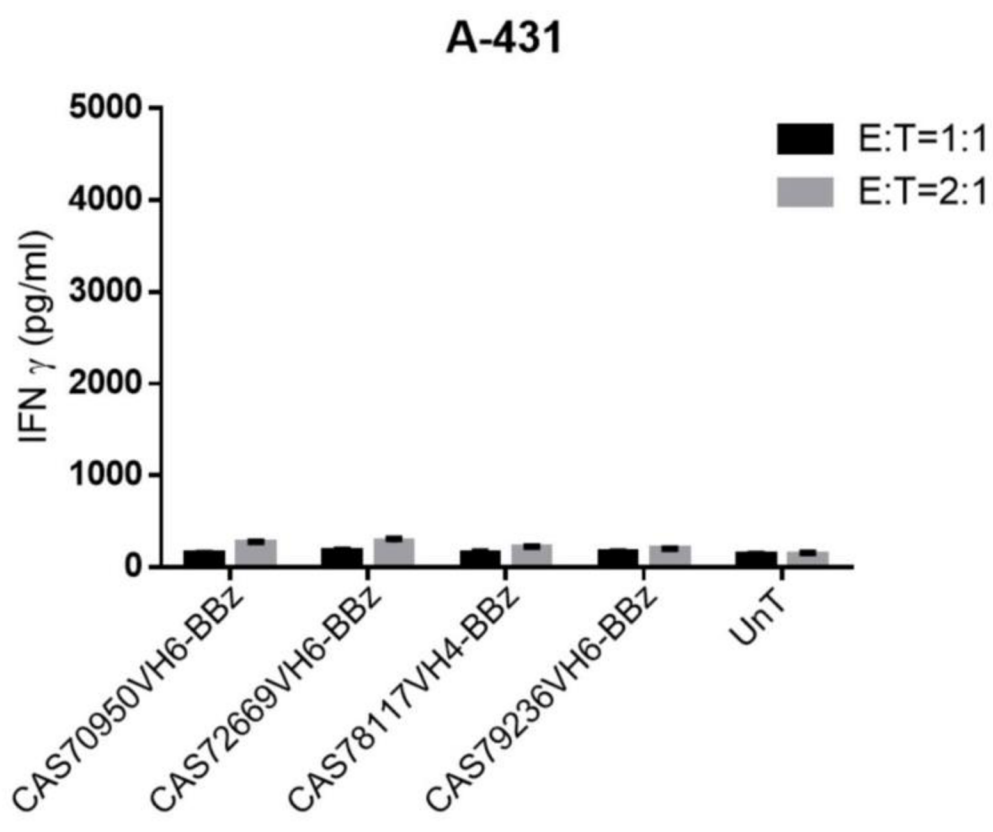
【圖7G】



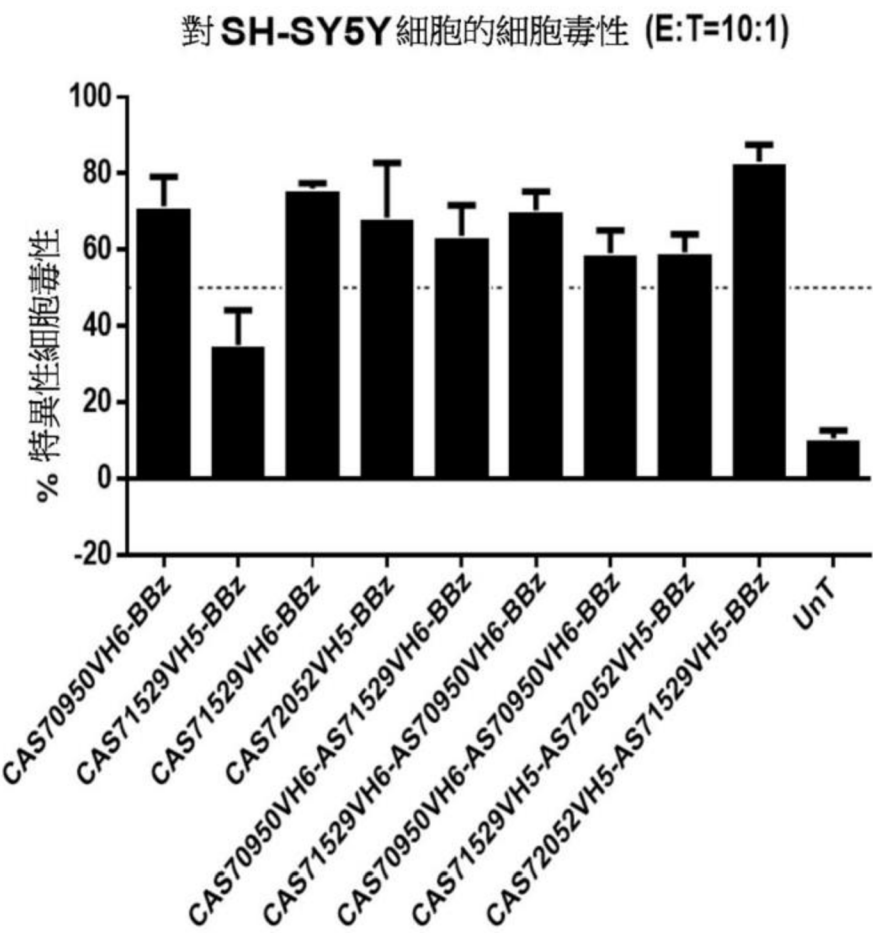
【圖7H】



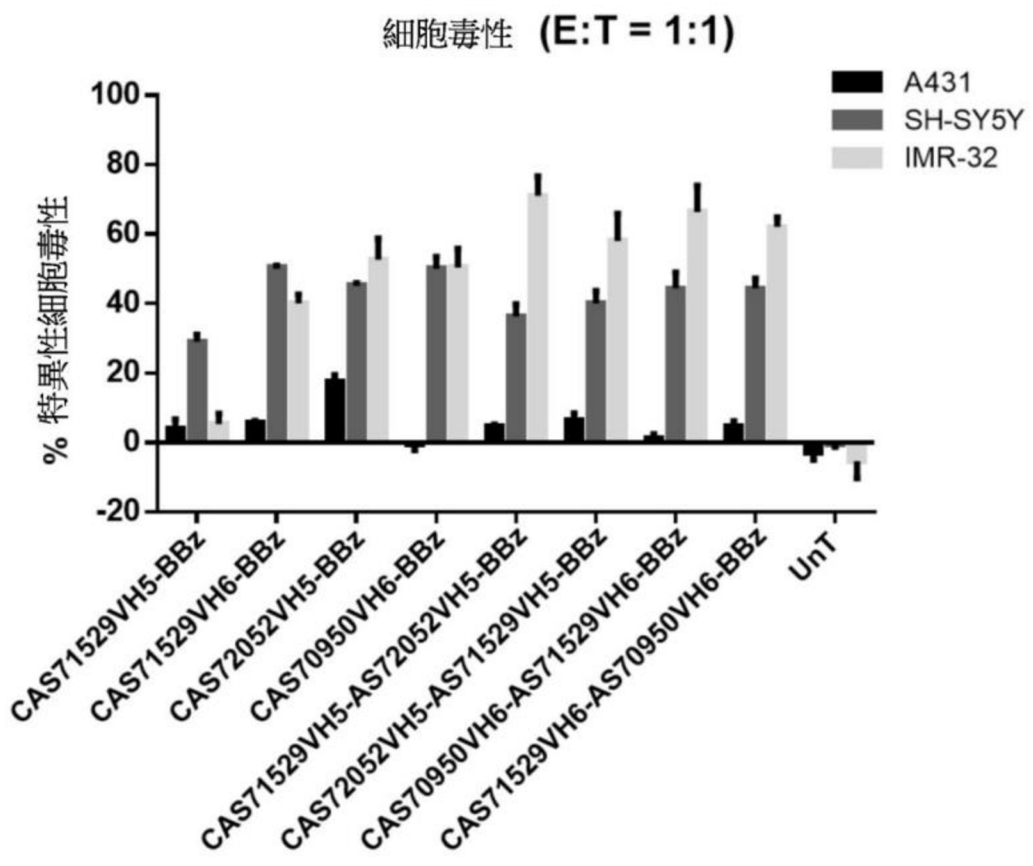
【圖7I】



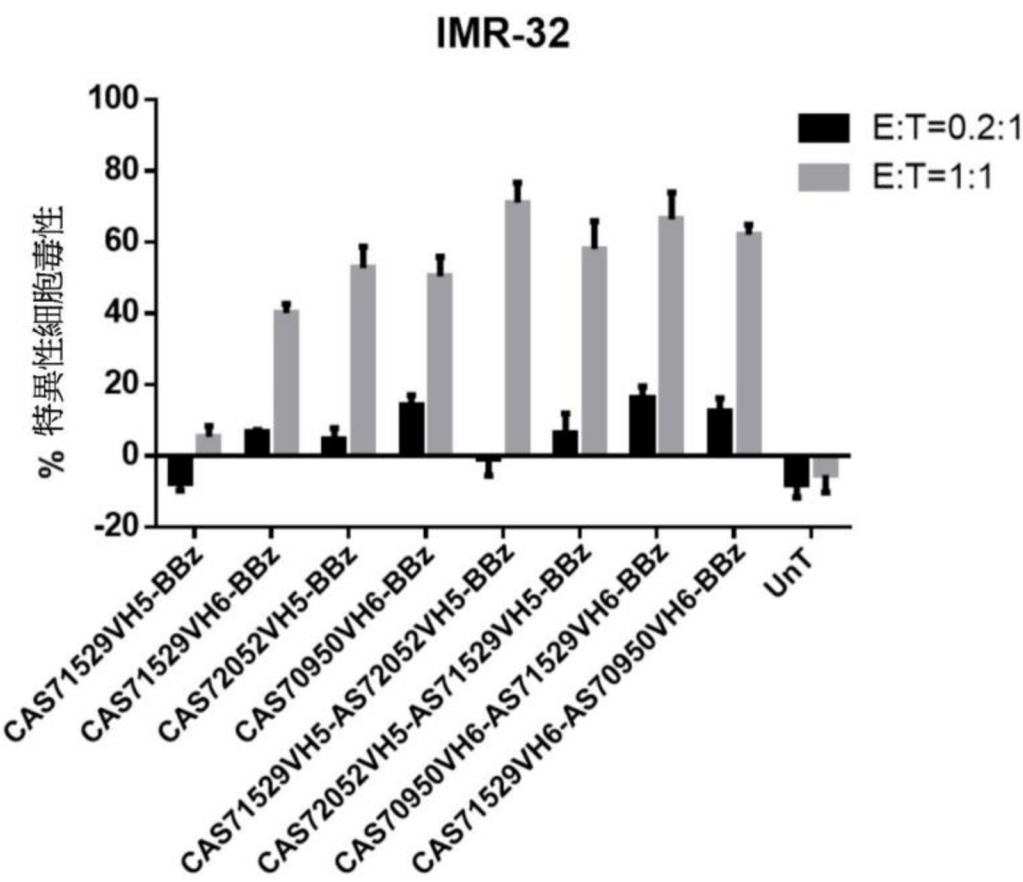
【圖7J】



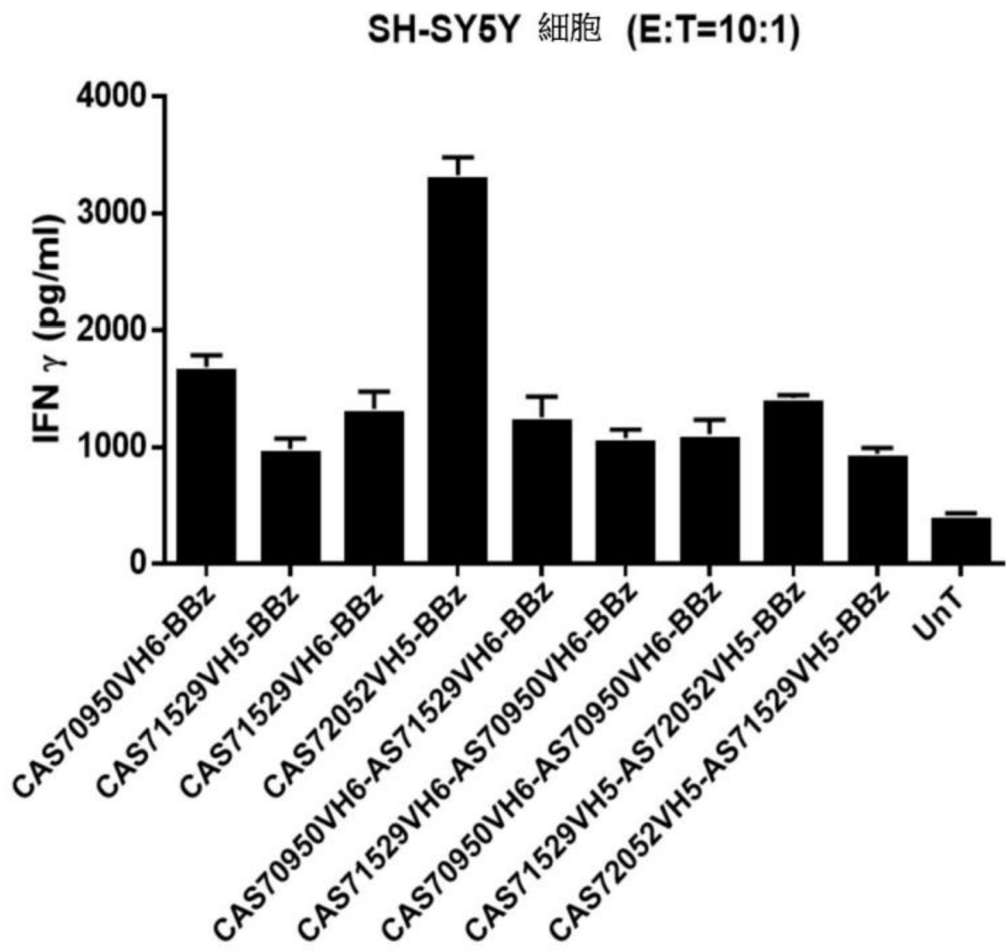
【圖8A】



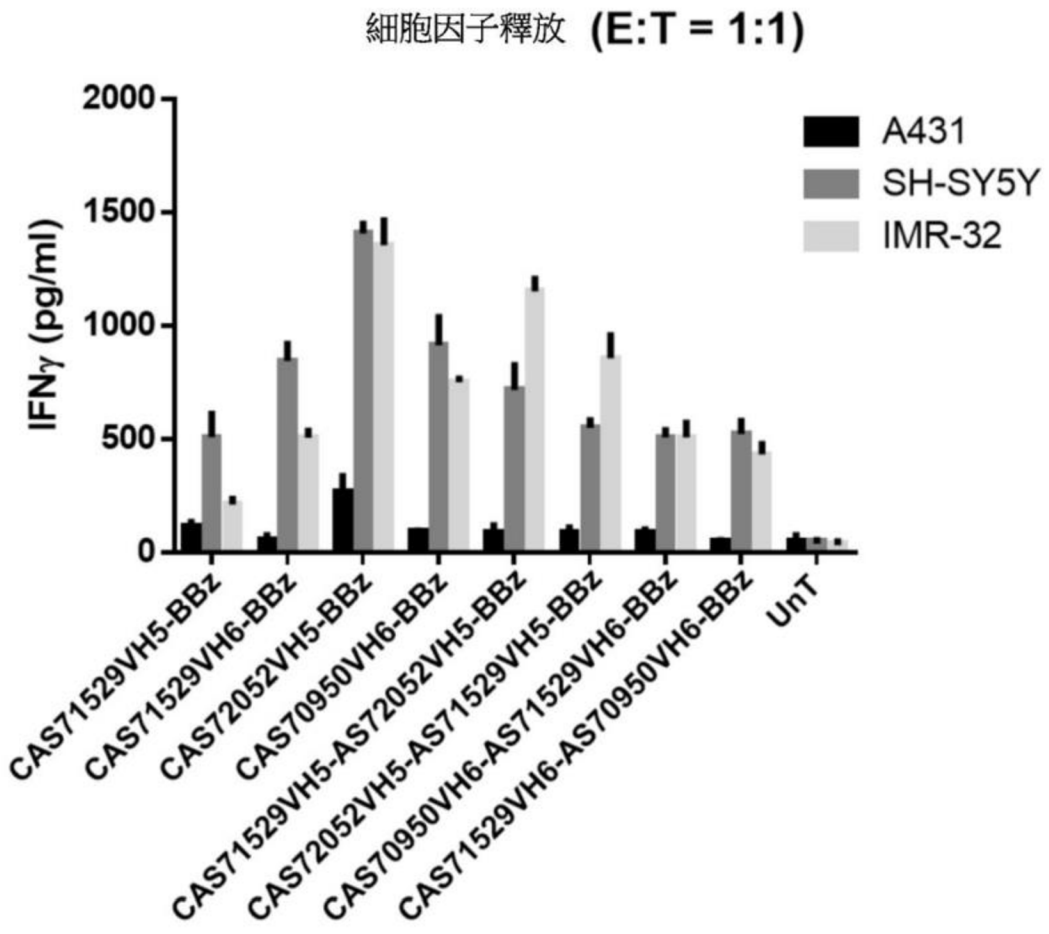
【圖8B】



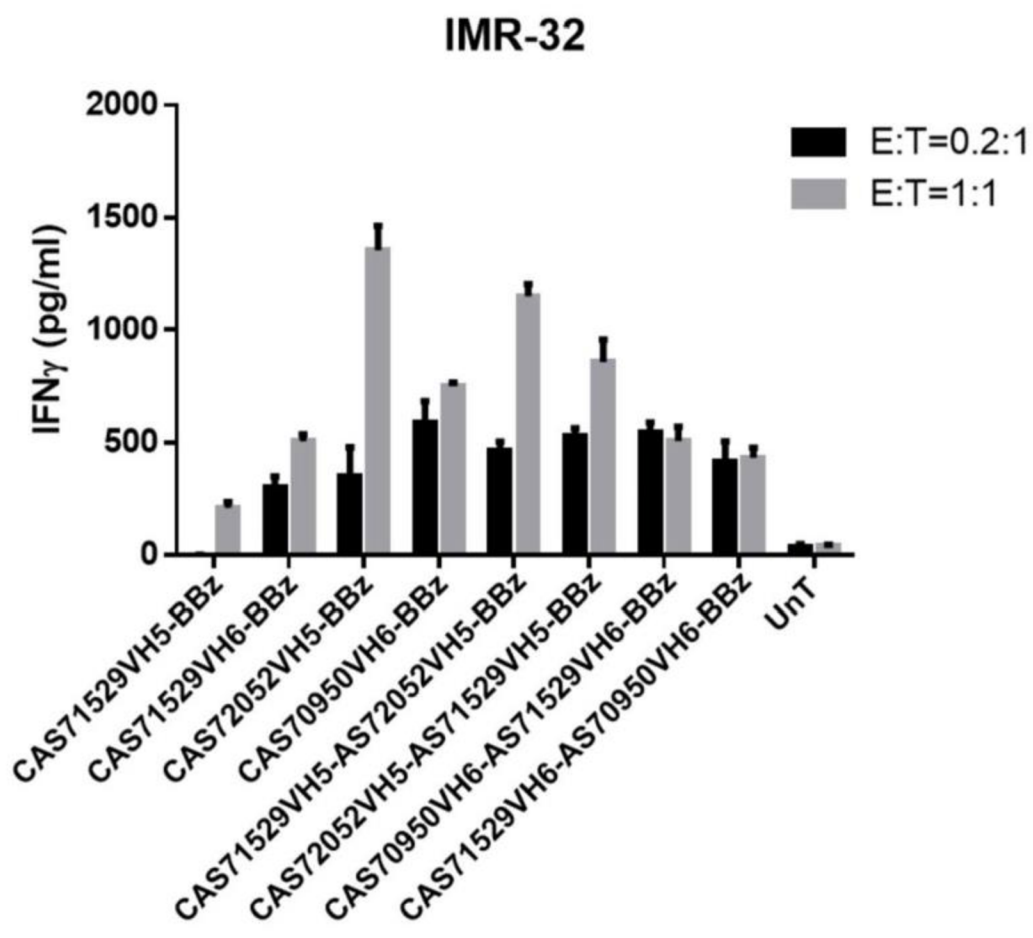
【圖8C】



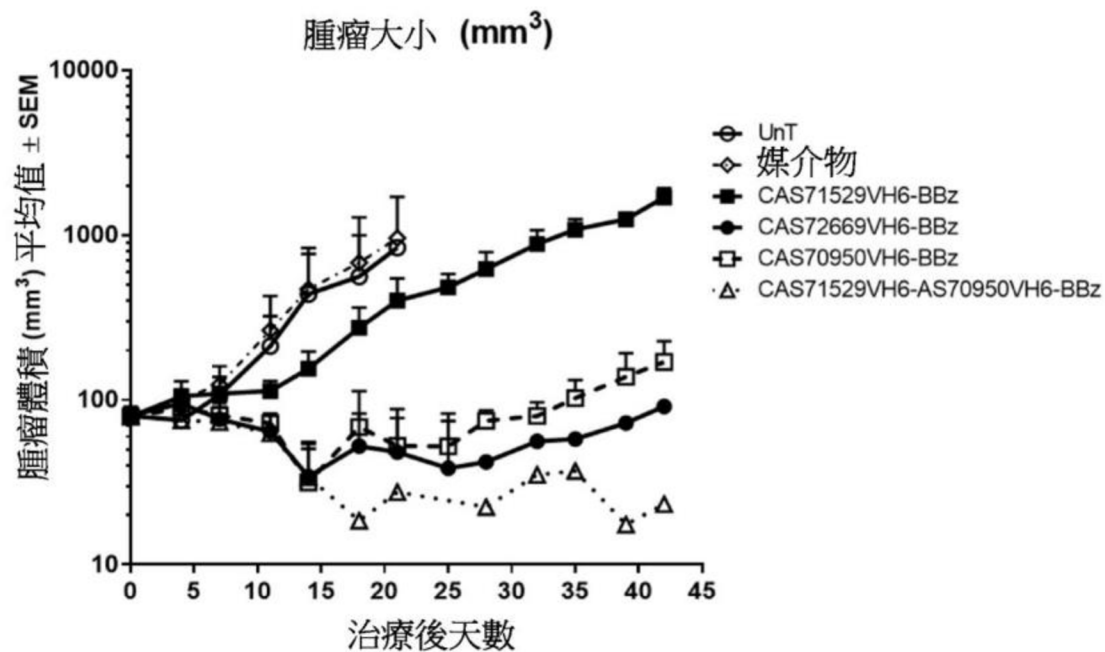
【圖8D】



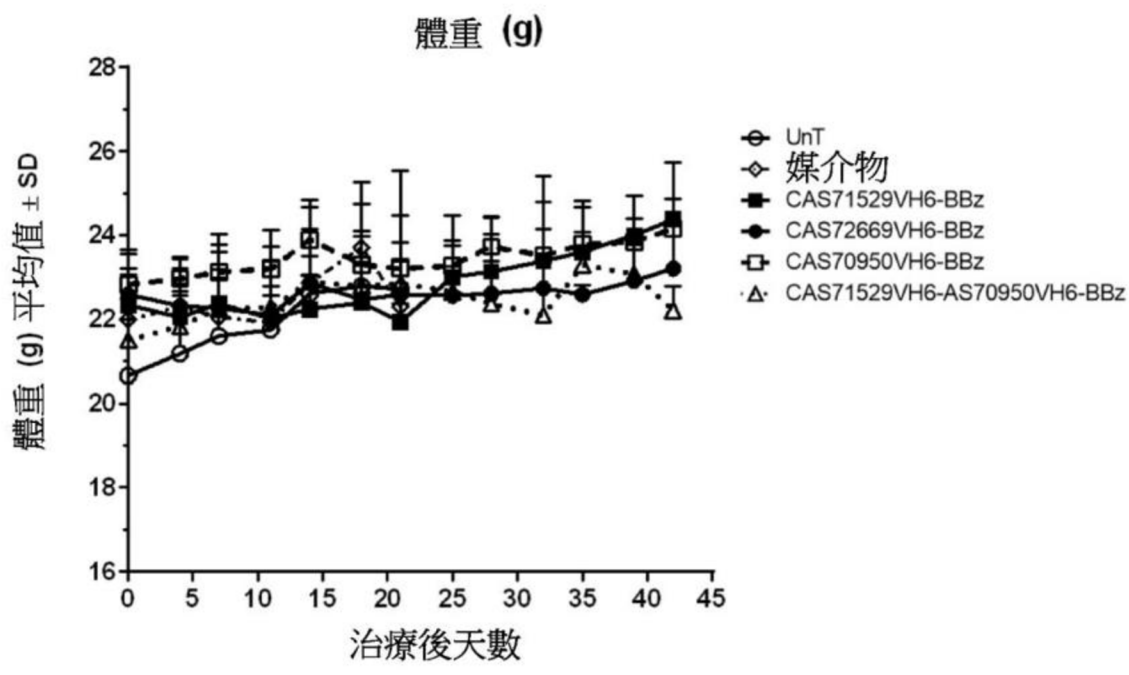
【圖8E】



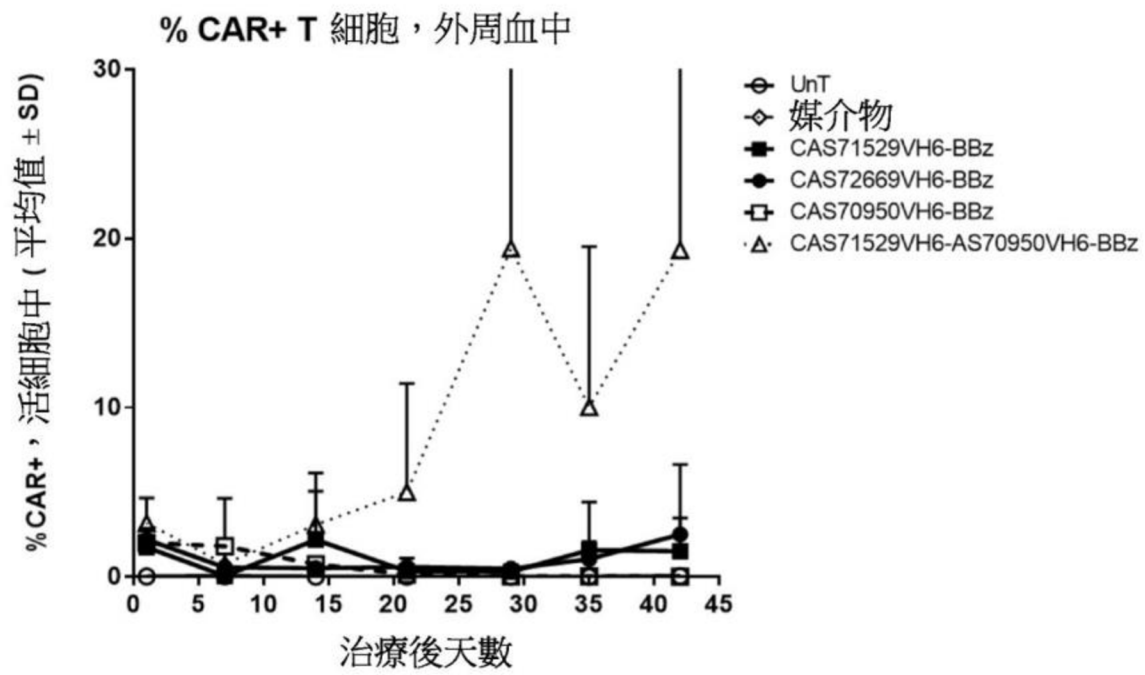
【圖8F】



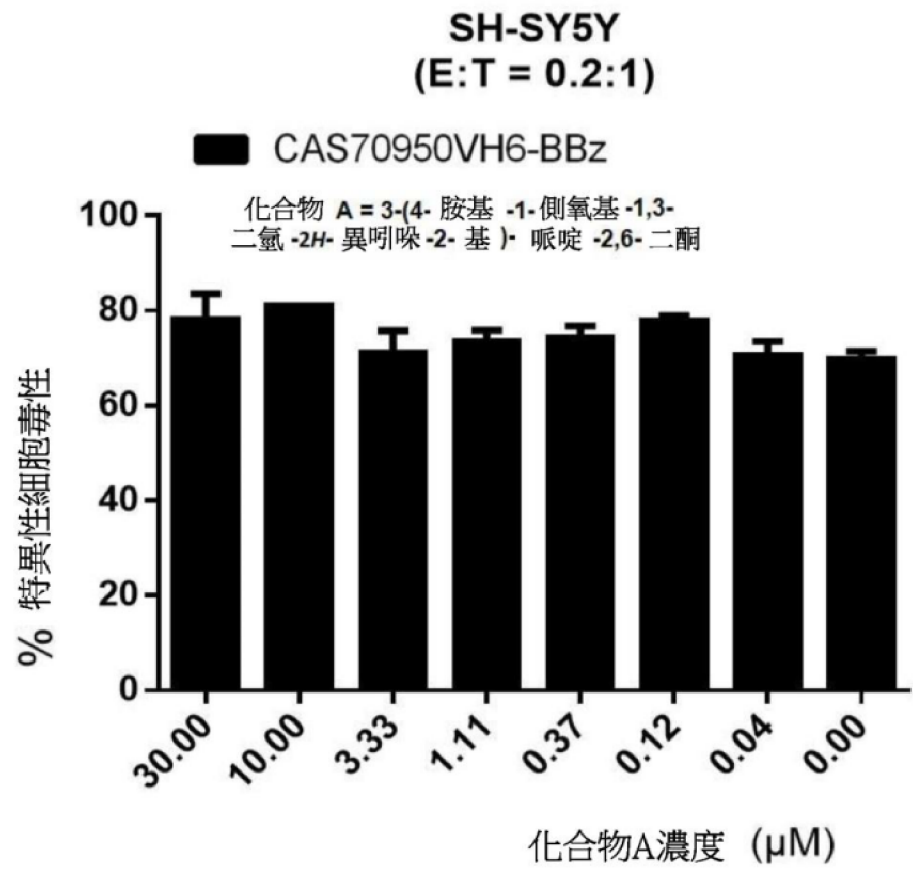
【圖9A】



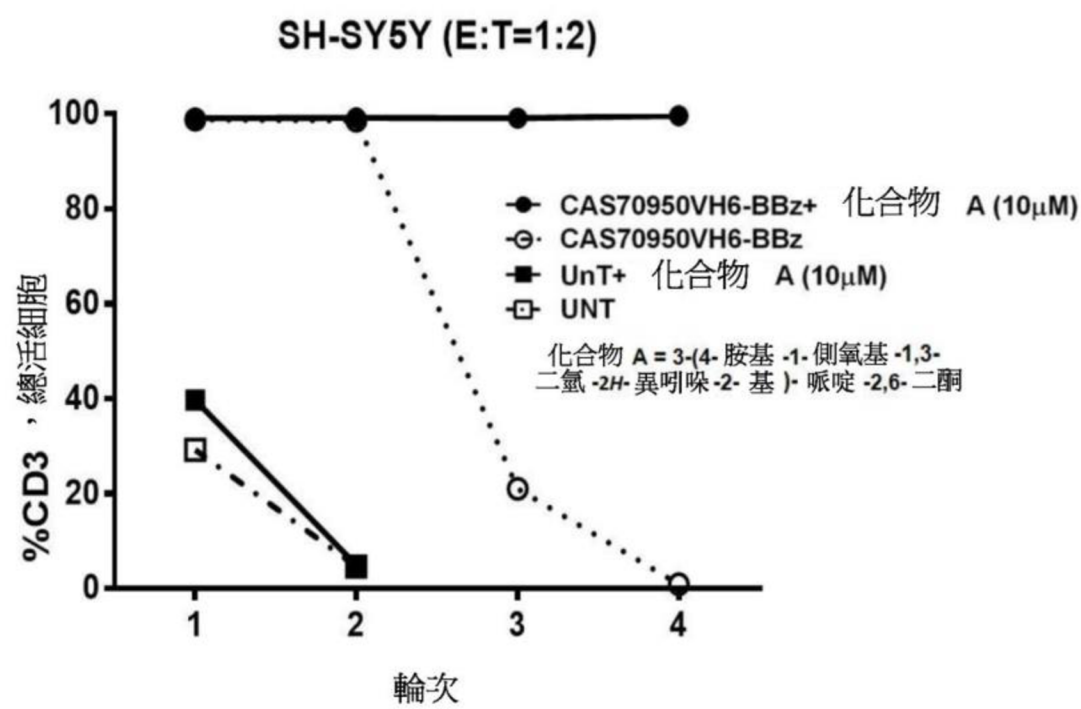
【圖9B】



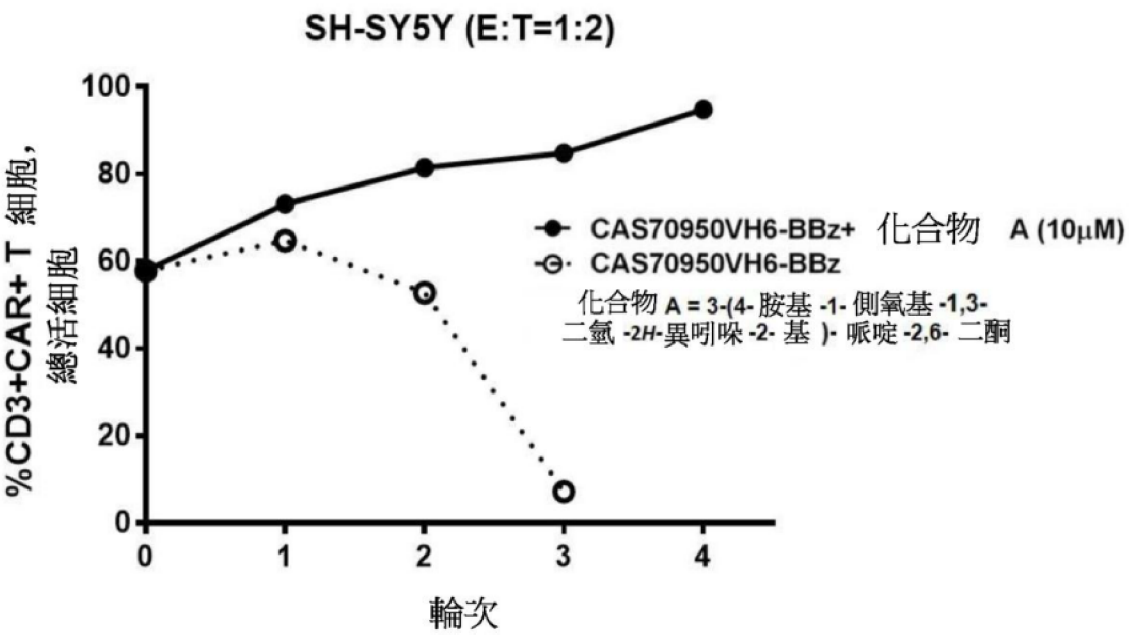
【圖9C】



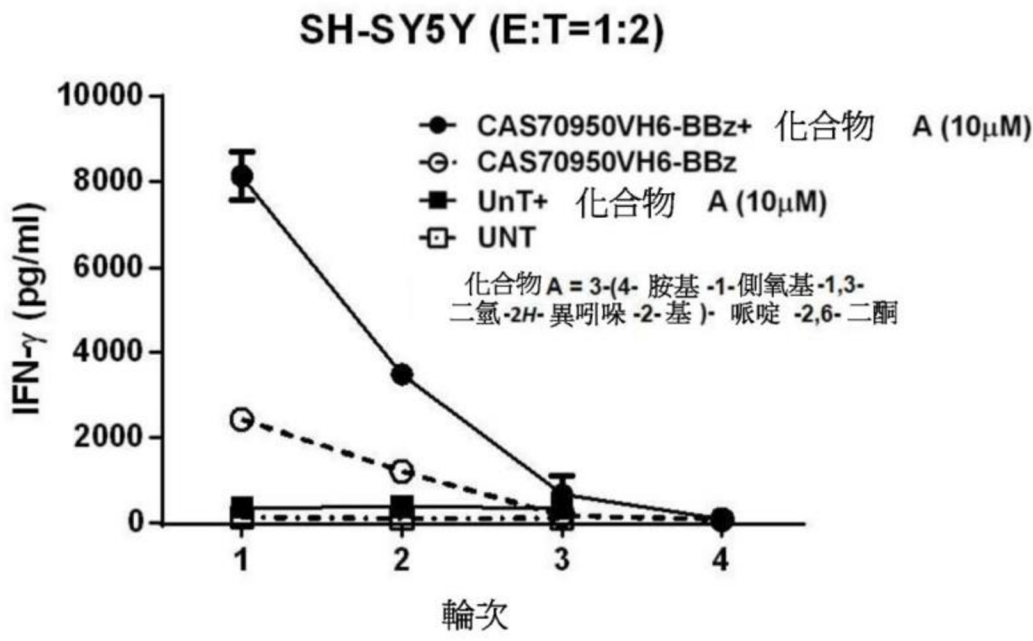
【圖10】



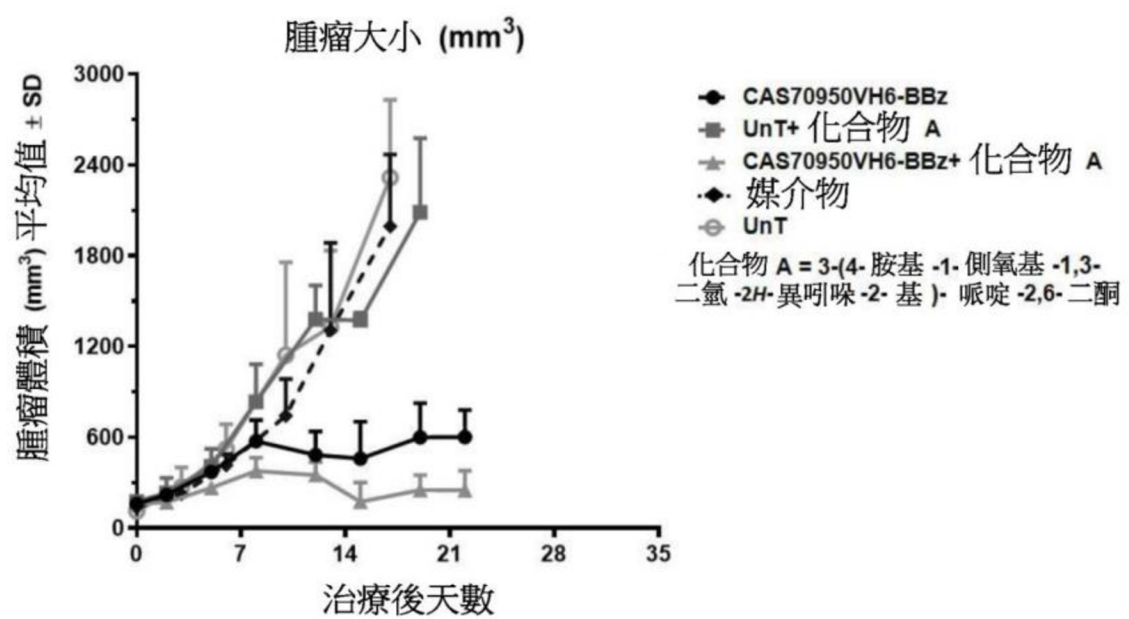
【圖11A】



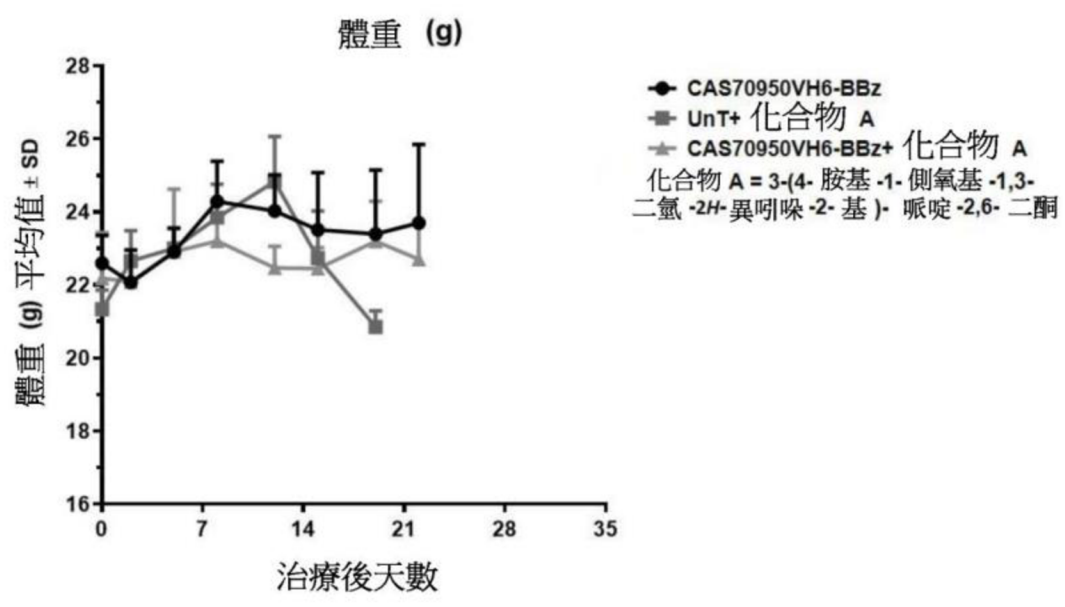
【圖11B】



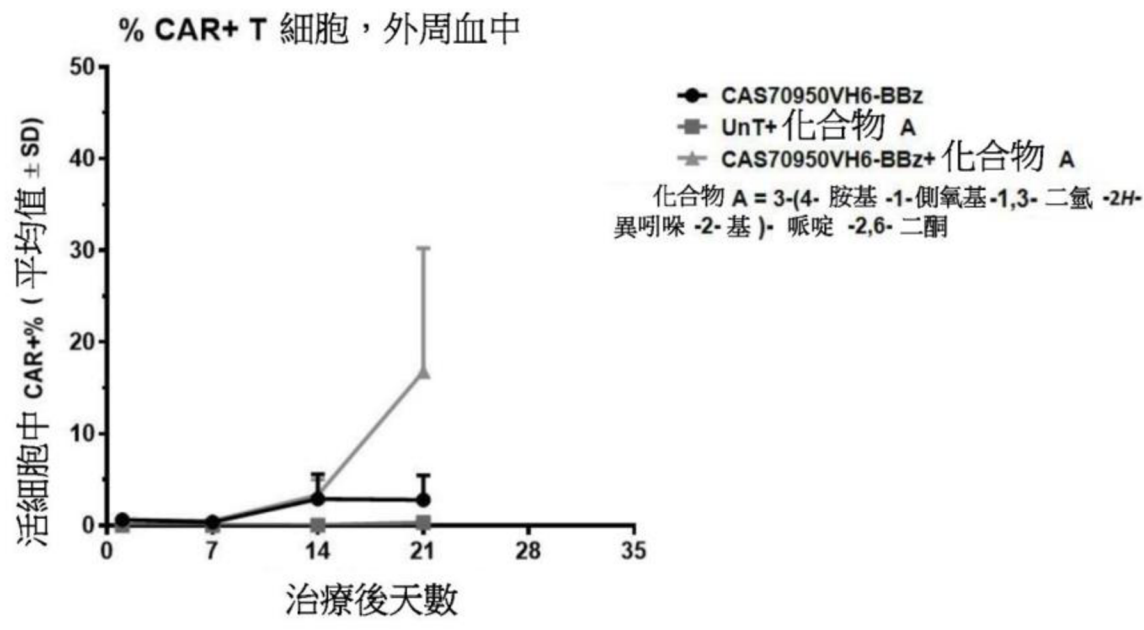
【圖11C】



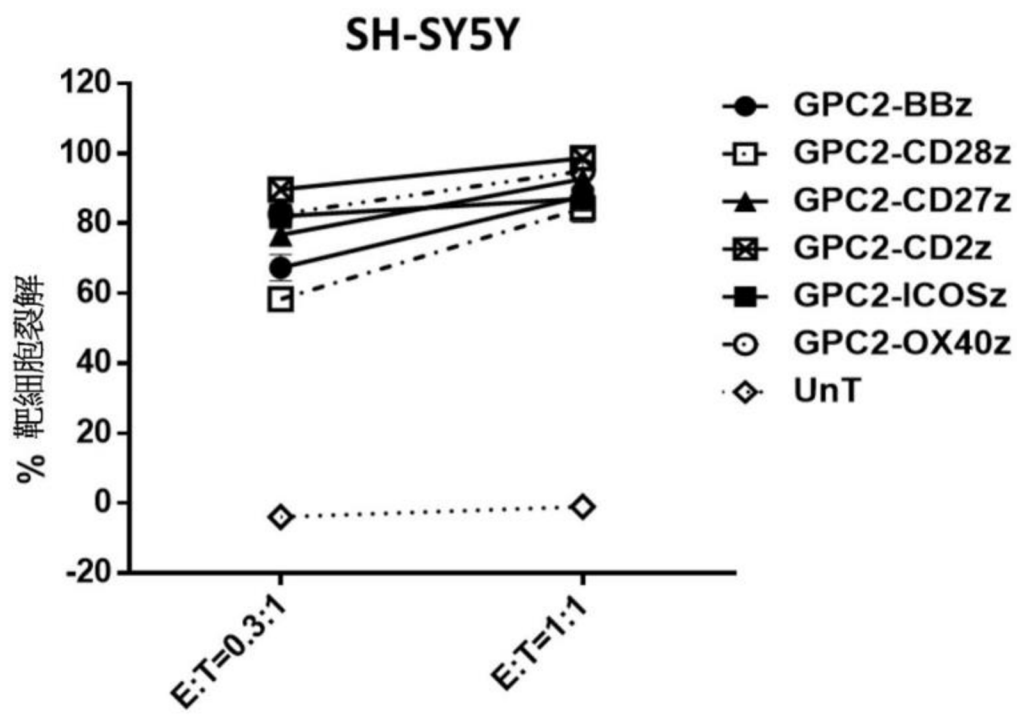
【圖12A】



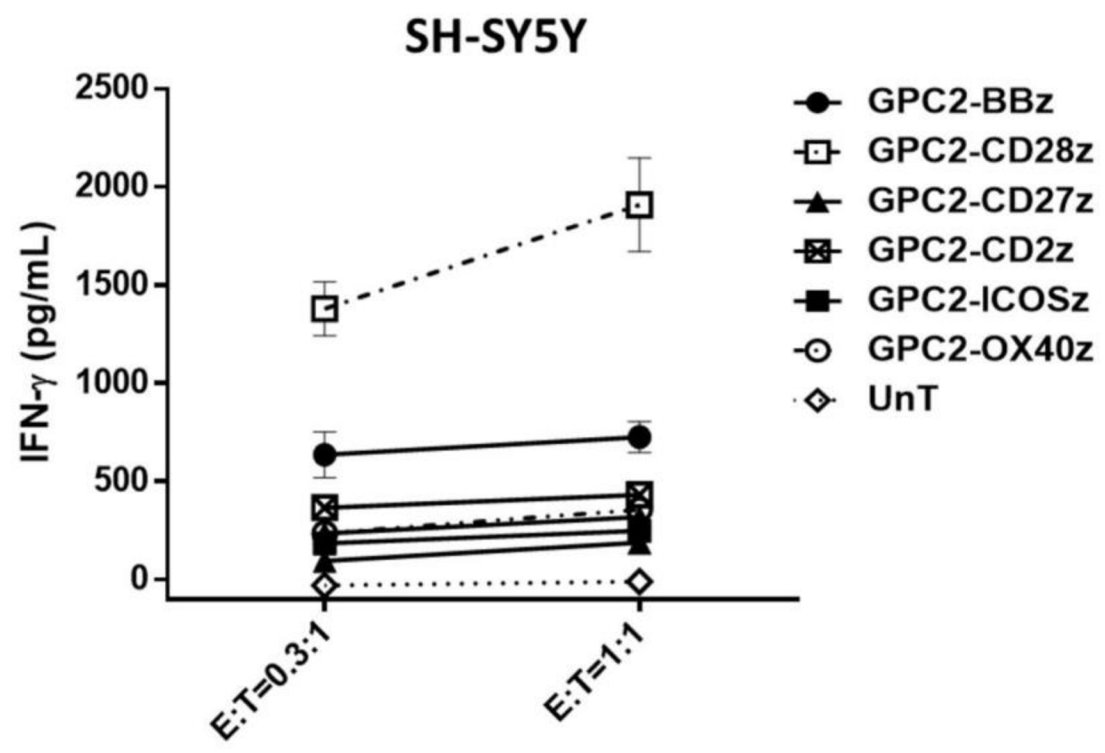
【圖12B】



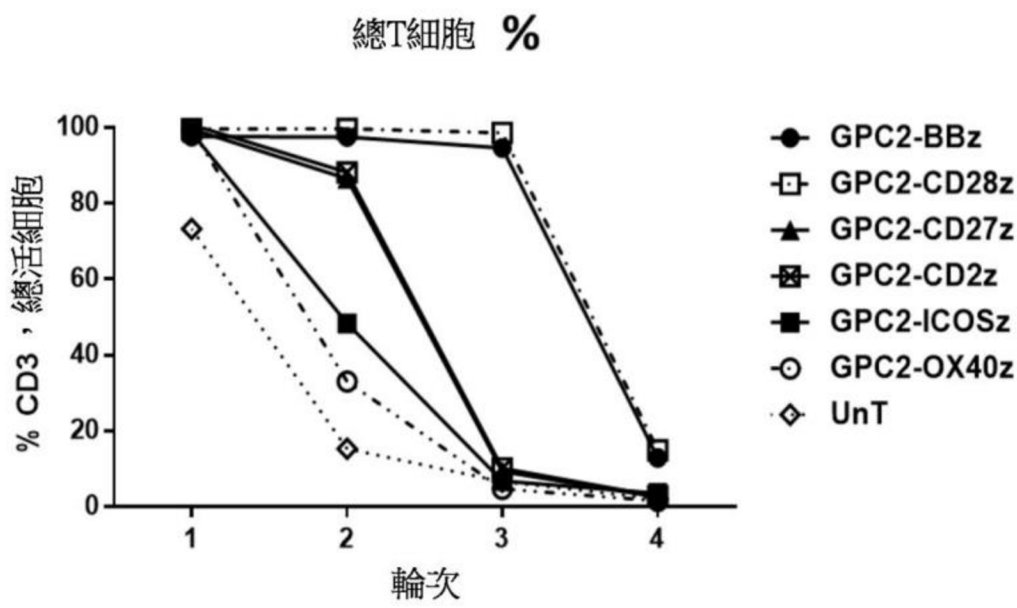
【圖12C】



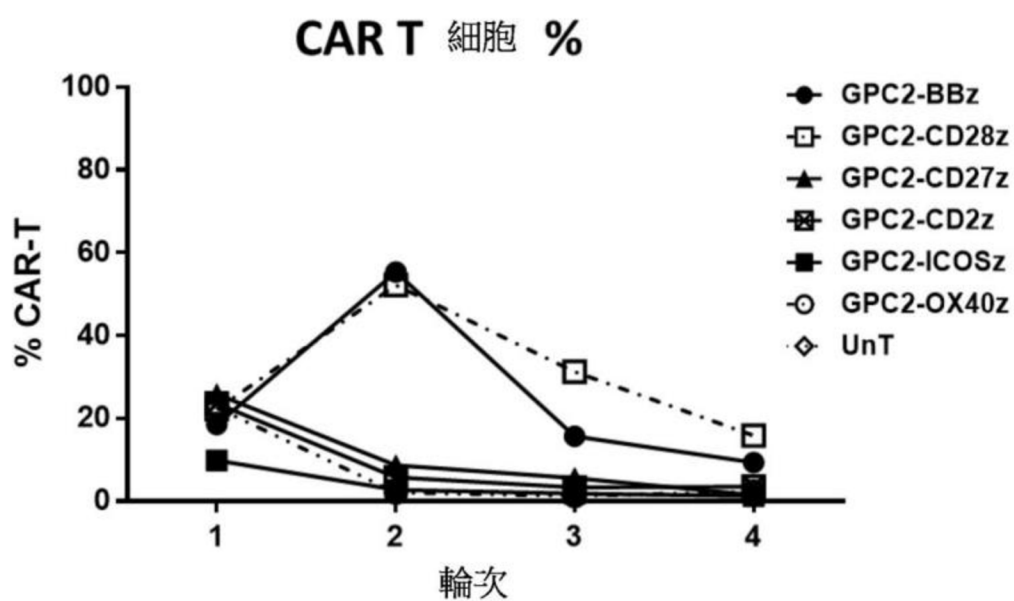
【圖13A】



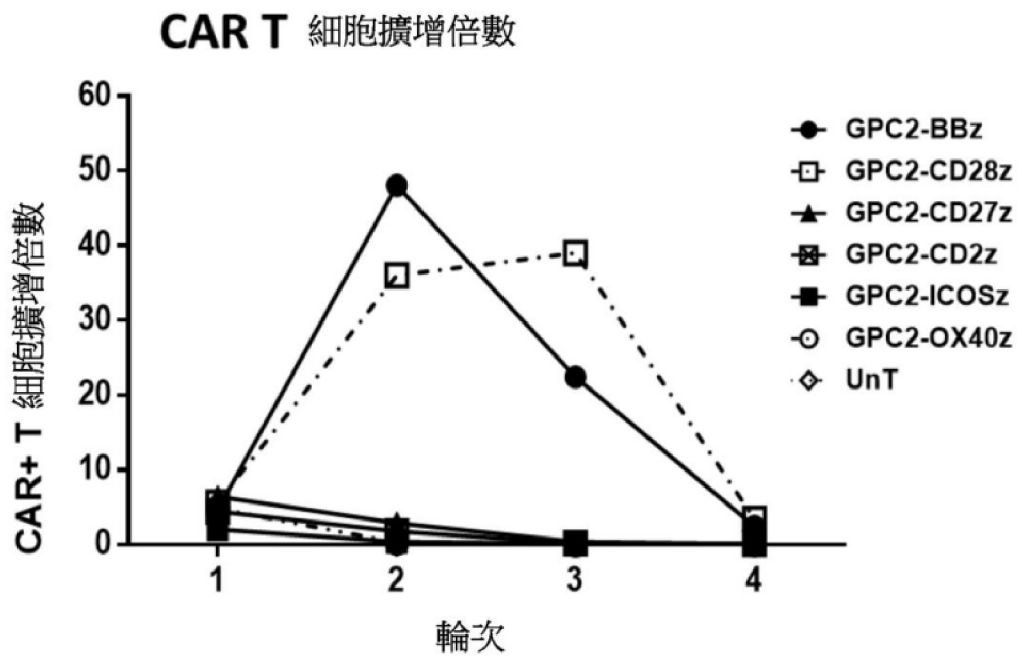
【圖13B】



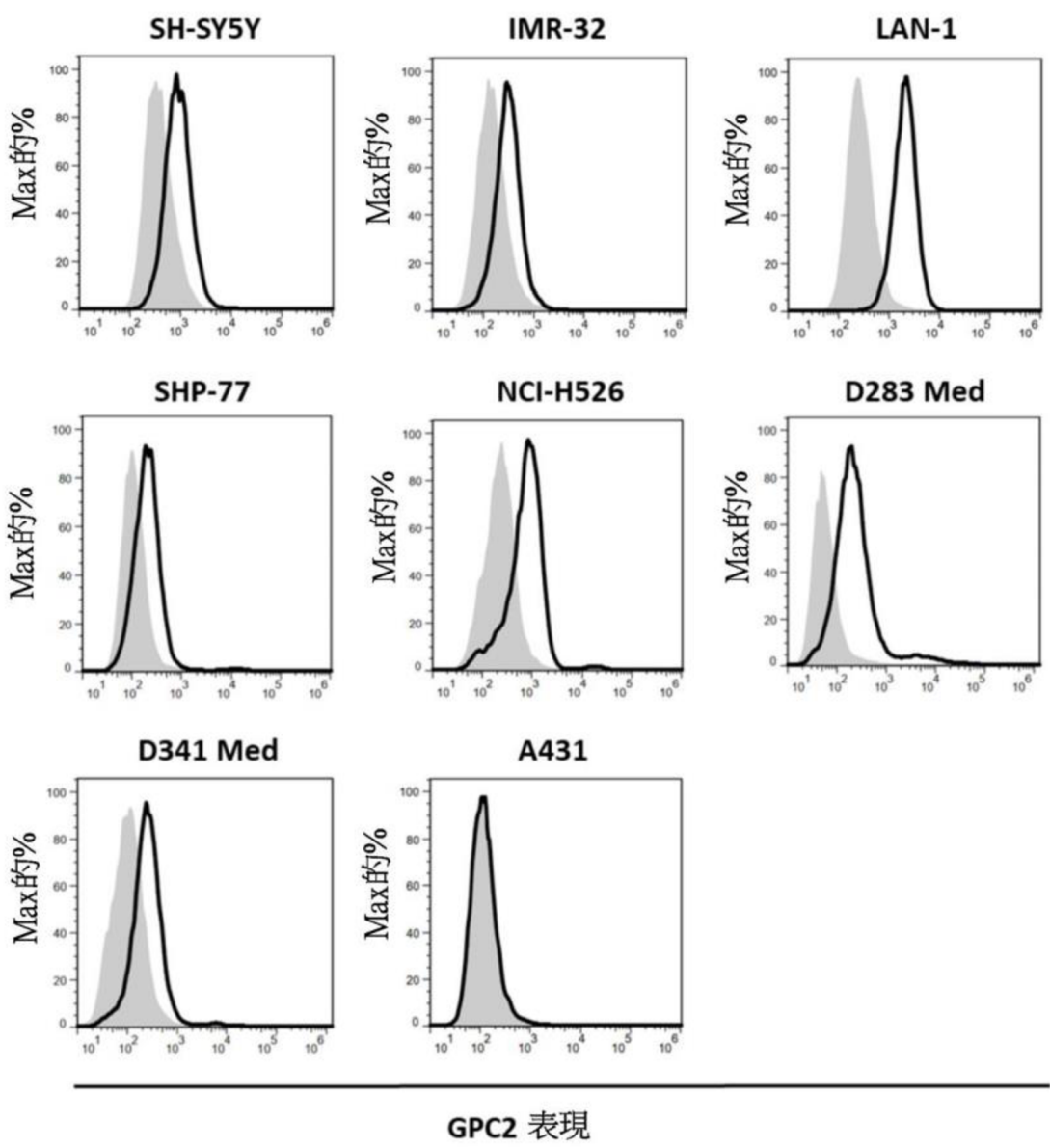
【圖14A】



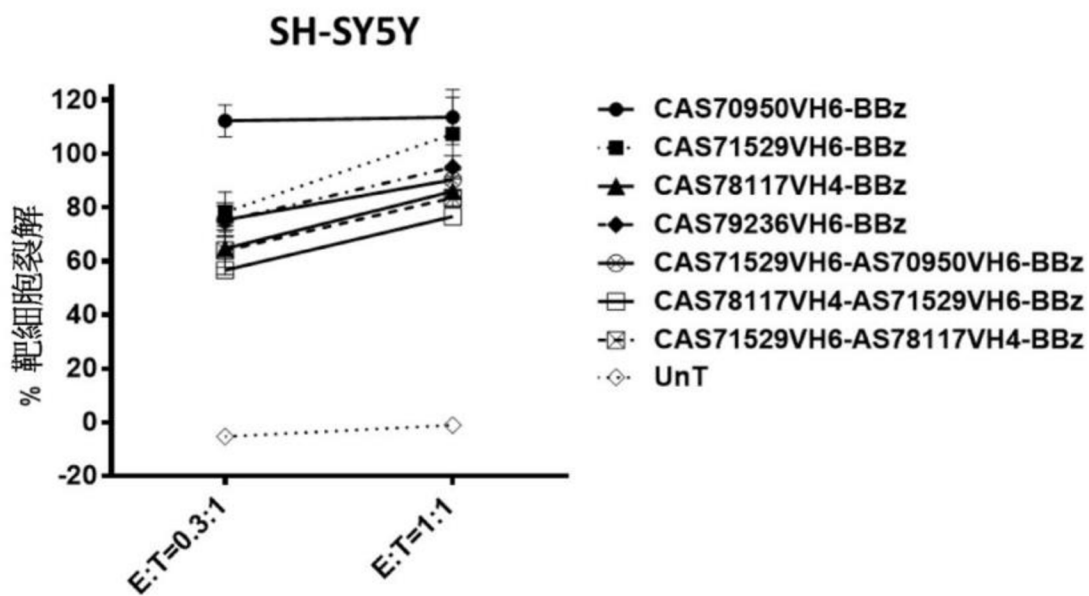
【圖14B】



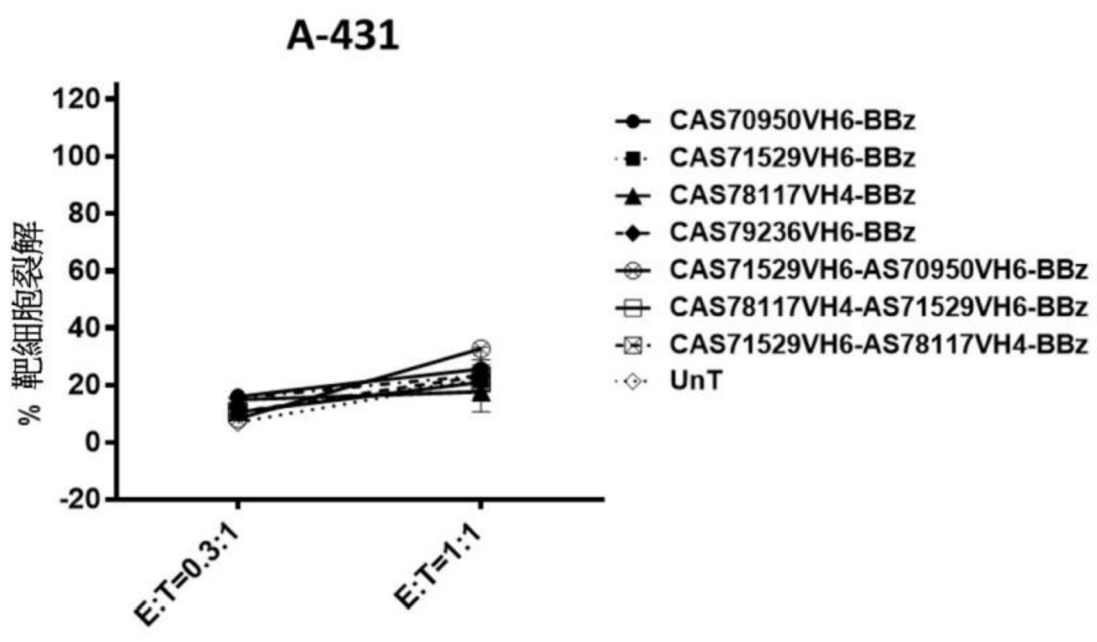
【圖14C】



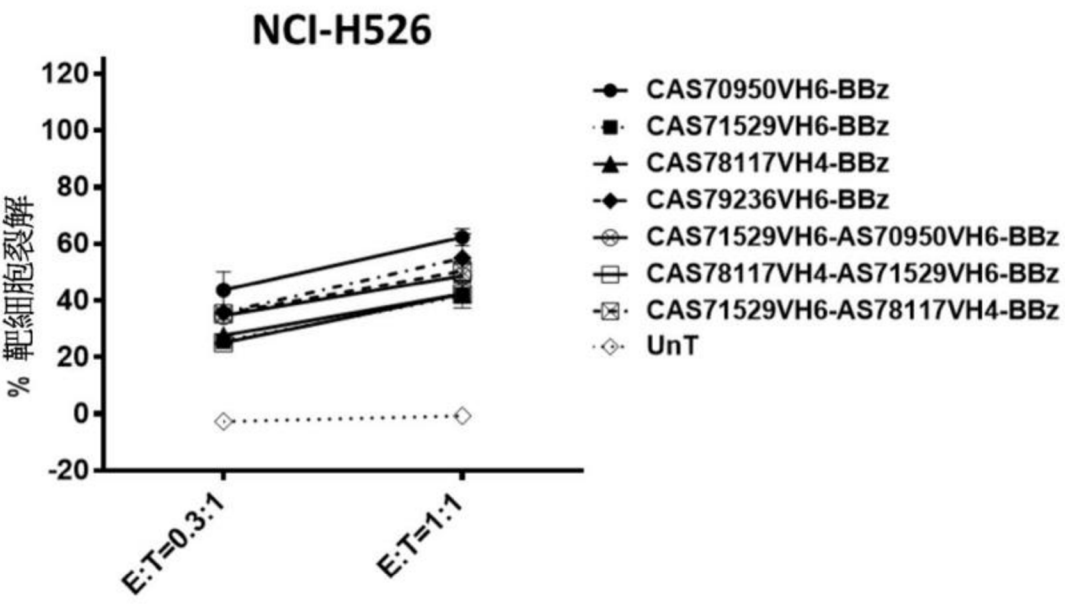
【圖15】



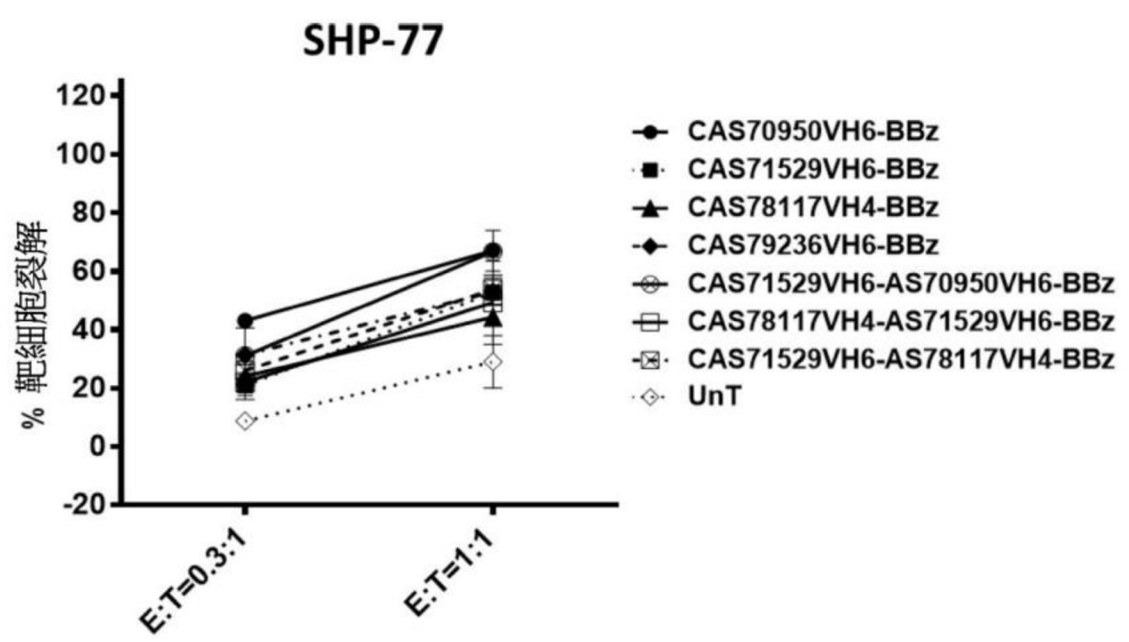
【圖16】



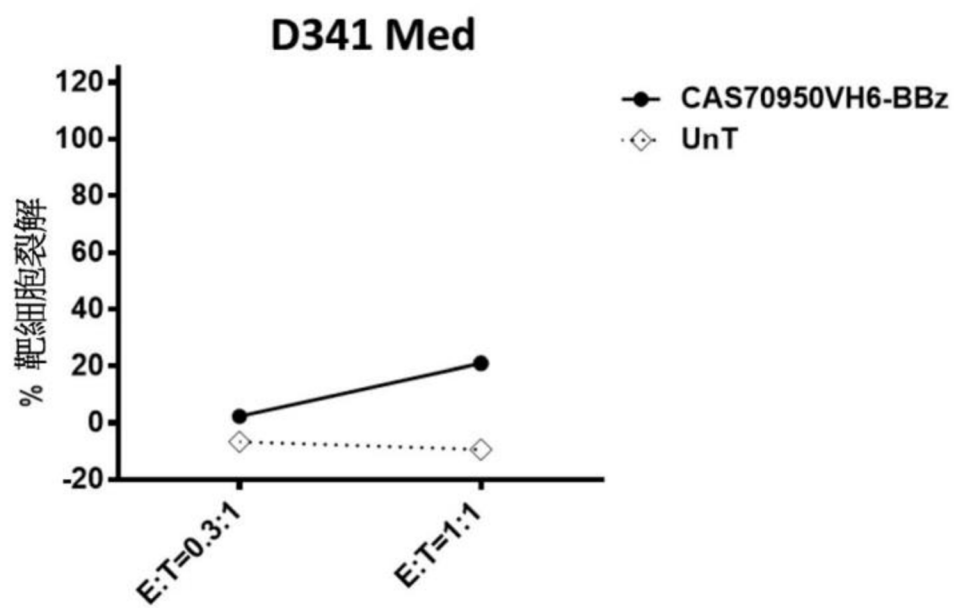
【圖17】



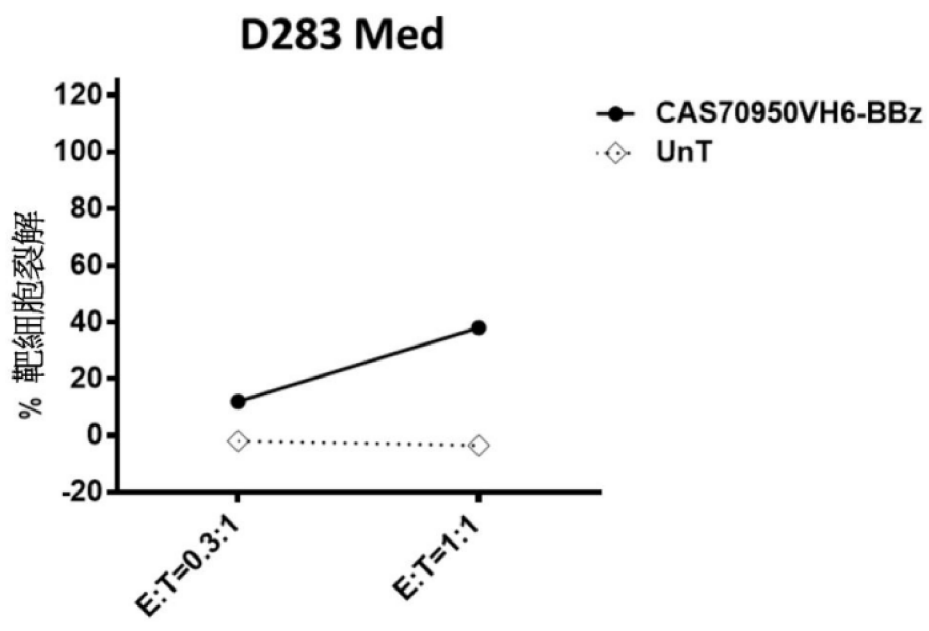
【圖18】



【圖19】



【圖20】



【圖21】