202340235

(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 202340235 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：111148586 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/79 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*
C40B40/10 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/17 美國 63/291,161
2022/11/07 美國 63/423,418

(71)申請人：美商戴納立製藥公司 (美國) DENALI THERAPEUTICS INC. (US)
美國

(72)發明人：阿卡佩迪 帕瑪 AKKAPEDDI, PADMA (IN)；契爾夫 傑拉德 麥斯威爾 CHERF, GERALD MAXWELL (US)；周 凱莉 S CHEW, KYLIE S. (US)；丹尼斯 馬克 S DENNIS, MARK S. (US)；顧振宇 GU, ZHENYU (CN)；卡里歐立斯 米漢利斯 S KARIOLIS, MIHALIS S. (US)；特蘭 哈伊 L TRAN, HAI L. (US)；威爾斯 羅伯特 C WELLS, ROBERT C. (US)；蘇奇洛 喬伊 瑜 ZUCHERO, JOY YU (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：287 項 圖式數：47 共 548 頁

(54)名稱

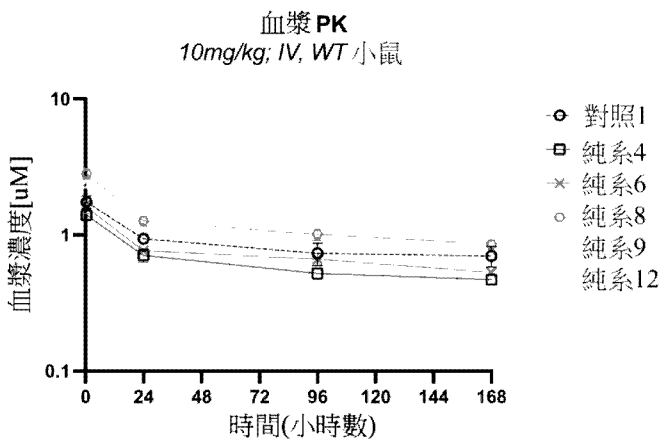
多肽工程、文庫及工程ＣＤ９８重鏈以及轉鐵蛋白受體結合多肽

(57)摘要

本揭露包括適用於將非天然結合位點引入多肽中之工程方法及多肽文庫。本文亦提供了與 CD98hc 或轉鐵蛋白受體(TfR)蛋白結合之多肽、生成此類多肽之方法以及使用該等多肽來將組合物靶向穿過血腦屏障或靶向 CD98hc 表現細胞或 TfR 表現細胞的方法。

The present dislcosure includes engineering methods and polypeptide libraries that are useful for introducing non-native binding sites into polypeptides. Also provided herein are polypeptides that bind to a CD98hc or transferrin receptor (TfR) protein, methods of generating such polypeptides, and methods of using the polypeptides to target a composition across the blood-brain barrier or to a CD98hc-expressing or TfR-expressing cell.

指定代表圖：



純系編號	純系名稱	CD98hc結合價	Fab	EF狀態	C_0 (uM)	AUC_{0-t} (hr*uM)	CL (mL/d/kg)
對照1	非結合Fab (陰性對照)	-	NBF	+	1.77 ± 0.19	142.8 ± 16.8	3.5 ± 1.6
純系4	LLB1-3 D380E	二價	NBF	+	1.42 ± 0.05	104.0 ± 4.5	6.9 ± 1.4
純系6	LLB1-3 D380E	單價	NBF	+	1.62 ± 0.17	121.5 ± 8.1	5.0 ± 0.1
純系8	LLB2-10-6	單價	NBF	+	2.87 ± 0.26	195.6 ± 4.5	3.2 ± 0.9
純系9	LLB2-10-8	單價	NBF	+	2.49 ± 0.21	190.1 ± 19.1	2.8 ± 0.3
純系12	LLB2-10-28	單價	NBF	+	2.47 ± 0.22	173.1 ± 14.8	3.8 ± 1.1

【圖 1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】多肽工程、文庫及工程 CD98 重鏈以及轉鐵蛋白受體結合多肽

【英文發明名稱】POLYPEPTIDE ENGINEERING, LIBRARIES, AND ENGINEERED CD98 HEAVY CHAIN AND TRANSFERRIN RECEPTOR BINDING POLYPEPTIDES

【中文】

本揭露包括適用於將非天然結合位點引入多肽中之工程方法及多肽文庫。本文亦提供了與 CD98hc 或轉鐵蛋白受體(TfR)蛋白結合之多肽、生成此類多肽之方法以及使用該等多肽來將組合物靶向穿過血腦屏障或靶向 CD98hc 表現細胞或 TfR 表現細胞的方法。

【英文】

The present dislcosure includes engineering methods and polypeptide libraries that are useful for introducing non-native binding sites into polypeptides. Also provided herein are polypeptides that bind to a CD98hc or transferrin receptor (TfR) protein, methods of generating such polypeptides, and methods of using the polypeptides to target a composition across the blood-brain barrier or to a CD98hc-expressing or TfR-expressing cell.

【指定代表圖】圖 1

【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】多肽工程、文庫及工程 CD98 重鏈以及轉鐵蛋白受體結合多肽

【英文發明名稱】POLYPEPTIDE ENGINEERING, LIBRARIES, AND ENGINEERED CD98 HEAVY CHAIN AND TRANSFERRIN RECEPTOR BINDING POLYPEPTIDES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 已開發出各種技術來工程改造蛋白質以使其與通常不會結合之靶標結合。舉例而言，可生成文庫以篩選具有所需結合或酶活性的工程蛋白質。

【發明內容】

【0002】 吾人已開發了若干種方法來發現具有新穎結合位點之多肽，特別是包括結合位點之 β-折疊部分的彼等多肽。此等方法包括開發 β-折疊文庫，以及採用「有限可靠性」方法來減少可產生具有非所需特徵之蛋白質的胺基酸之頻率的文庫。吾人已使用此等類型之文庫來發現與諸如 CD98 重鏈(CD98hc)及運鐵蛋白受體(TfR)之靶標結合的多肽，如下文詳述。吾人亦開發了使用 CD98hc 多肽之遞送方法(例如跨越血腦屏障)，特別是大腦中之細胞外靶標。

【0003】 在一個態樣中，本揭露提供了一種將非天然結合位點工程改造為多肽的方法，該方法包含：

(a) 生成多肽文庫，其中該等多肽之至少一部分包括至少七個隨機化位置，其中 10%-60%的隨機化位置具有限於排除以下胺基酸中之一或多者的多樣性：Cys、Trp、Met、Arg 或 Gly，但包括各位置處之至少八個胺基酸；

(b) 使該文庫與靶蛋白接觸；

(c) 選擇與該靶蛋白結合之文庫成員；以及

(d) 分離所選的文庫成員，從而將非天然結合位點工程改造為該多肽。

【0004】 在一些實施例中，方法包含使用自第一步驟(d)分離之文庫成員重複步驟(b)-(d)。在一些實施例中，文庫包括至少 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個或更多個隨機化位置。在一些實施例中，各多肽之一級胺基酸序列包含由不具有有限多樣性之位置間隔開的具有有限多樣性的位置。

【0005】 在一些實施例中，各多肽包括 β-折疊且隨機化位置中之至少三者存在於單一 β-折疊中。在某些實施例中，隨機化位置中之至少三者存在於形成 β-折疊之至少兩條 β-股內。在某些實施例中，隨機化位置中之至少三者存在於形成 β-折疊之至少一條 β-股內。在一些實施例中，隨機化位置中之至少三者在 β-折疊的一側形成表面。在特定實施例中，隨機化位置中之至少三者為表面暴露的。在一些實施例中，β-折疊包括具有有限多樣性的至少一個位置。在某些實施例中，β-折疊包括具有有限多樣性的至少兩個位置。在某些實施例中，具有有限多樣性的至少兩個位置由不具有有限多樣性之位置間隔開。在一些實施例中，β-折疊包括不具有有限多樣性的至少兩個位置。在某些實施例中，不具有有限多樣性的至少兩個位置由具有有限多樣性之位置間隔開。在特定實施例中，分離係相對於多肽之一級胺基酸序列或係相對於胺基酸在蛋白質結構中之空間三維定位。

【0006】 在一些實施例中，具有有限多樣性之位置由簡併密碼子編碼。在某些實施例中，簡併密碼子中之至少一者為 NHK。在一些實施例中，不具有有限多樣性之位置由簡併密碼子 NNK 編碼。

【0007】 在一些實施例中，多肽含有免疫球蛋白樣折疊。在某些實施例中，多肽包括免疫球蛋白(IgG)域。在某些實施例中，IgG 域係來自 IgG、IgA、IgE、IgM 或 IgD 家族。在某些實施例中，IgG 域選自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 分子。在特定實施例中，IgG 域包括 VH、CH1、CH2、CH3、VL 或 CL 域。在一些實施

例中，隨機化位置為表面可及的。在特定實施例中，隨機化位置選自表 1B 中所列之彼等位置中之任一者。在某些實施例中，多肽包括纖維連接蛋白或本文所描述之任何其他蛋白質骨架。

【0008】　在另一態樣中，本揭露提供了一種多肽文庫，其中該等多肽之至少一部分包括至少七個隨機化位置，其中 10%-60%的隨機化位置具有限於排除以下胺基酸中之一或多者的多樣性：Cys、Trp、Met、Arg 或 Gly，但包括各位置處之至少八個胺基酸。

【0009】　在一些實施例中，文庫包括至少 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個或更多個隨機化位置。在一些實施例中，各多肽之一級胺基酸序列包含由不具有有限多樣性之位置間隔開的具有有限多樣性的位置。

【0010】　在一些實施例中，各多肽包括 β-折疊且隨機化位置中之至少三者存在於單一 β-折疊中。在某些實施例中，隨機化位置中之至少三者存在於形成 β-折疊之至少兩條 β-股內。在某些實施例中，隨機化位置中之至少三者存在於形成 β-折疊之至少一條 β-股內。在一些實施例中，隨機化位置中之至少三者在 β-折疊的一側形成表面。在特定實施例中，隨機化位置中之至少三者為表面暴露的。在一些實施例中，β-折疊包括具有有限多樣性的至少一個位置。在某些實施例中，β-折疊包括具有有限多樣性的至少兩個位置。在某些實施例中，具有有限多樣性的至少兩個位置由不具有有限多樣性之位置間隔開。在特定實施例中，分離係相對於多肽之一級序列或係相對於胺基酸在蛋白質結構中之空間三維定位。在一些實施例中，β-折疊包括不具有有限多樣性的至少兩個位置。在某些實施例中，不具有有限多樣性的至少兩個位置由具有有限多樣性之位置間隔開。在特定實施例中，分離係相對於多肽之一級序列或係相對於胺基酸在蛋白質結構中之空間三維定位。

【0011】　在一些實施例中，多肽含有免疫球蛋白樣折疊。在某些實施例中，多肽包括免疫球蛋白(IgG)域。在某些實施例中，IgG 域係來自 IgG、IgA、IgE、IgM 或 IgD 家族。在某些實施例中，IgG 域選自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 分子。在特定實施例中，IgG 域包括 VH、CH1、CH2、CH3、VL 或 CL 域。在一些實施例中，隨機化位置為表面可及的。在特定實施例中，隨機化位置選自表 1B 中所列之彼等位置中之任一者。在某些實施例中，多肽包括纖維連接蛋白或本文所描述之任何其他蛋白質骨架。

【0012】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含免疫球蛋白之恆定域或可變域之非 CDR 部分的多肽，該免疫球蛋白在 β-折疊中具有至少三個經修飾的位置，其中：

(i) 經修飾的位置位於形成該 β-折疊之至少兩條 β-股中；

(ii) 經修飾的位置形成能夠與抗原結合之結合位點的至少一部分；並且

(iii) 在不具有經修飾的位置的情況下，β-折疊不與抗原結合。

【0013】　在一些實施例中，恆定域包含 Fc 多肽。在一些實施例中，至少兩條 β-股選自由以下組成之群：胺基酸位置 124-128、139-147、155-157、179-178、199-203、208-214、239-243、258-265、274-278、301-307、319-324、332-336、347-351、363-372、378-383、391-393、406-412、423-428 及 437-441，其中位置係根據 EU 編號確定的。在某些實施例中，位置為表面可及的。在特定實施例中，位置選自表 1B 中所列之彼等位置。

【0014】　在一些實施例中，經修飾的位置在 β-折疊上形成連續表面。在一些實施例中，經修飾的位置為表面可及的殘基。在某些實施例中，表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、349、351、362、364、366、368、370、378、380、382、405、407、409、411、424、426、428、436、438 及 440，其中位置係根據 EU 編號確定的。在某些實施例中，表面可及的殘基選自由以下組成

之群：胺基酸位置 347、362、378、380、382、411、424、426、428、436、438 及 440，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0015】　在一些實施例中，經修飾的位置包含有包含 380、382、383、424、426、438 及 440 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六或七個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，經修飾的位置包含有包含 378、380、382、383、422、424、426、428、438、440 及 442 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七、八、九、十或十一個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0016】　在一些實施例中，結合位點包括至少一個環區中之一或多個經修飾的位置。在某些實施例中，至少一個環區中之一或多個經修飾的位置選自由以下組成之群：胺基酸位置 387 及 422，其中位置係根據 EU 編號確定的。在特定實施例中，環區連接兩條 β-股。

【0017】　在另一態樣中，本揭露提供了一種將非天然結合位點引入免疫球蛋白之恆定域或可變域之非 CDR 區中的方法，該方法包含：

(a) 生成編碼免疫球蛋白序列之多核苷酸文庫，該免疫球蛋白序列在 β-折疊中具有至少三個經修飾的位置，其中文庫在編碼經修飾的位置處的胺基酸的密碼子處隨機化，其中經修飾的位置位於形成 β-折疊之至少兩條 β-股中；

(b) 表現文庫以產生序列變異體之文庫；

(c) 使序列變異體與靶蛋白接觸；以及

(d) 分離與靶蛋白結合之序列變異體，從而將非天然結合位點引入免疫球蛋白之恆定域或可變域之非 CDR 區中。

【0018】　在一些實施例中，免疫球蛋白序列包含 Fc 多肽。在一些實施例中，至少兩條 β-股選自由以下組成之群：胺基酸位置 239-243、258-265、274-278、

301-307、319-324、332-336、347-351、363-372、378-383、391-393、406-412、423-428 及 437-441，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0019】　在一些實施例中，經修飾的位置在 β-折疊上形成連續表面。在一些實施例中，經修飾的位置為表面可及的殘基。在某些實施例中，表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、349、351、362、364、366、368、370、378、380、382、405、407、409、411、424、426、428、436、438 及 440，其中位置係根據 EU 編號確定的。在某些實施例中，表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、362、378、380、382、411、424、426、428、436、438 及 440，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0020】　在一些實施例中，經修飾的位置包含有包含 380、382、383、424、426、438 及 440 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六或七個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，經修飾的位置包含有包含 378、380、382、383、422、424、426、428、438、440 及 442 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七、八、九、十或十一個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0021】　在一些實施例中，結合位點包括至少一個環區中之一或多個經修飾的位置。在某些實施例中，至少一個環區中之一或多個經修飾的位置選自由以下組成之群：胺基酸位置 387 及 422，其中位置係根據 EU 編號確定的。在特定實施例中，環區連接兩條 β-股。

【0022】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含至少十個成員的免疫球蛋白變異體之文庫，其中變異體在形成免疫球蛋白之恆定域或非 CDR 可變域之一部分的 β-折疊中各自包含至少三個經修飾的位置，其中經修飾的位置位於形成 β-折疊之至少兩條 β-股中。

【0023】 在一些實施例中，免疫球蛋白變異體之文庫包含至少 10^2、10^3、10^4、10^5、10^6、10^7、10^8、10^9、10^{10}、10^{11}、10^{12} 個或更多個成員。在一些實施例中，文庫係自一組編碼至少七個隨機化胺基酸位置之編碼多核苷酸產生，其中 10%-60%的隨機化位置具有限於排除以下胺基酸中之一或多者的多樣性：Cys、Trp、Met、Arg 或 Gly，但包括各位置處之至少八個胺基酸。在某些實施例中，多樣性受限位置中之至少一者不編碼色胺酸或半胱胺酸。在某些實施例中，至少兩個多樣性受限位置不編碼色胺酸或半胱胺酸。在特定實施例中，至少兩個多樣性受限位置不編碼色胺酸、半胱胺酸或精胺酸。

【0024】 在一些實施例中，多樣性受限位置由簡併密碼子編碼。在某些實施例中，至少一個多樣性受限位置由 NHK 密碼子編碼。在特定實施例中，NHK 密碼子在一級胺基酸序列中彼此不相鄰或在三維蛋白質結構中彼此不相鄰。在某些實施例中，NHK 密碼子與一或多個 NNK 密碼子以交替模式存在。

【0025】 在一些實施例中，本揭露提供了一種編碼來自本文所描述之文庫的免疫球蛋白變異體的多核苷酸文庫。

【0026】 在另一態樣中，本揭露提供了一種將運鐵蛋白受體(TfR)或 CD98hc 蛋白之非天然結合位點工程改造為多肽的方法，該方法包含：

(a) 生成多肽文庫，其中多肽之至少一部分包括至少七個隨機化位置，其中 10%-60%的隨機化位置具有限於排除以下胺基酸中之一或多者的多樣性：Cys、Trp、Met、Arg 或 Gly，但包括各位置處之至少八個胺基酸；

(b) 使文庫與靶蛋白接觸；

(c) 選擇與靶蛋白結合之文庫成員；以及

(d) 分離所選的文庫成員，從而將 TfR 或 CD98hc 之非天然結合位點工程改造為該多肽。

【0027】 在此態樣之一些實施例中，方法包含使用自第一步驟(d)分離之文庫成員重複步驟(b)-(d)。

【0028】 在一些實施例中，文庫包括至少 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個或更多個隨機化位置。

【0029】 在一些實施例中，各多肽之一級胺基酸序列包含由不具有有限多樣性之位置間隔開的具有有限多樣性的位置。在特定實施例中，各多肽包括 β-折疊且隨機化位置中之至少三者存在於單一 β-折疊中。在某些實施例中，隨機化位置中之至少三者存在於形成 β-折疊之至少兩條 β-股內。在特定實施例中，隨機化位置中之至少三者存在於形成 β-折疊之至少一條 β-股內。在特定實施例中，隨機化位置中之至少三者在 β-折疊的一側形成表面。在特定實施例中，隨機化位置中之至少三者為表面暴露的。

【0030】 在此態樣之一些實施例中，β-折疊包括具有有限多樣性的至少一個位置。在一些實施例中，β-折疊包括具有有限多樣性的至少兩個位置。在一些實施例中，具有有限多樣性的至少兩個位置由不具有有限多樣性之位置間隔開。

【0031】 在一些實施例中，β-折疊包括不具有有限多樣性的至少兩個位置。在特定實施例中，不具有有限多樣性的至少兩個位置由具有有限多樣性之位置間隔開。

【0032】 在一些實施例中，分離係相對於多肽之一級胺基酸序列或係相對於胺基酸在蛋白質結構中之空間三維定位。

【0033】 在一些實施例中，具有有限多樣性之位置由簡併密碼子編碼。在某些實施例中，簡併密碼子中之至少一者為 NHK。在某些實施例中，不具有有限多樣性之位置由簡併密碼子 NNK 編碼。

【0034】 在此態樣之一些實施例中，多肽含有免疫球蛋白樣折疊。在一些實施例中，多肽包括免疫球蛋白(IgG)域。在某些實施例中，IgG 域係來自 IgG、IgA、

IgE、IgM 或 IgD 家族。在某些實施例中，IgG 域選自 IgG1、及 IgG2、及 IgG3 或 IgG4 分子。在某些實施例中，IgG 域包括 VH、CH1、CH2、CH3、VL 或 CL 域。

【0035】 在一些實施例中，隨機化位置為表面可及的。在某些實施例中，隨機化位置選自表 1B 中所列之彼等位置中之任一者。在特定實施例中，多肽包括纖維連接蛋白或本文所描述之任何其他蛋白質骨架。

【0036】 在另一態樣中，本揭露提供了一種在 β-折疊部分中具有至少三個經修飾的位置的多肽，其中：

(i) 經修飾的位置位於形成 β-折疊之至少兩條 β-股中；

(ii) 經修飾的位置形成能夠與 CD98hc 結合之結合位點的至少一部分；並且

(iii) 在不具有經修飾的位置的情況下，β-折疊不與抗原結合。

【0037】 在此態樣之一些實施例中，多肽包含 β-折疊中之至少 4 或 5 個經修飾的位置。在一些實施例中，多肽包含形成能夠結合 CD98hc 之結合位點的至少一部分的至少七個經修飾的位置。在一些實施例中，多肽含有免疫球蛋白樣折疊。在某些實施例中，多肽包括免疫球蛋白(IgG)域。在某些實施例中，IgG 域係來自 IgG、IgA、IgE、IgM 或 IgD 家族。在特定實施例中，IgG 域選自 IgG1、及 IgG2、及 IgG3 或 IgG4 分子。在某些實施例中，IgG 域包括 VH、CH1、CH2、CH3、VL 或 CL 域。

【0038】 在一些實施例中，經修飾的位置為表面可及的。在一些實施例中，經修飾的位置選自表 1B 中所列之彼等位置中之任一者。在某些實施例中，多肽包括纖維連接蛋白或本文所描述之任何其他蛋白質骨架。

【0039】 在另一態樣中，本揭露提供了一種包含免疫球蛋白之恆定域或可變域之非 CDR 部分的多肽，該免疫球蛋白在 β-折疊中具有至少三個經修飾的位置，其中：

(i) 經修飾的位置位於形成 β-折疊之至少兩條 β-股中；

(ii) 經修飾的位置形成能夠與 TfR 或 CD98hc 蛋白結合之結合位點的至少一部分；並且

(iii) 在不具有經修飾的位置的情況下，β-折疊不與抗原結合。

【0040】 在此態樣之一些實施例中，恆定域包含 Fc 多肽。

【0041】 在一些實施例中，至少兩條 β-股選自由以下組成之群：胺基酸位置 124-128、139-147、155-157、179-178、199-203、208-214、239-243、258-265、274-278、301-307、319-324、332-336、347-351、363-372、378-383、391-393、406-412、423-428 及 437-441，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，位置為表面可及的。在某些實施例中，位置選自表 1B 中所列之彼等位置。

【0042】 在一些實施例中，經修飾的位置在 β-折疊上形成連續表面。

【0043】 在一些實施例中，經修飾的位置為表面可及的殘基。在某些實施例中，表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、349、351、362、364、366、368、370、378、380、382、405、407、409、411、424、426、428、436、438 及 440，其中位置係根據 EU 編號確定的。在某些實施例中，表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、362、378、380、382、411、424、426、428、436、438 及 440，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0044】 在一些實施例中，經修飾的位置包含有包含 380、382、383、424、426、438 及 440 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六或七個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，經修飾的位置包含有包含 378、380、382、383、422、424、426、428、438、440 及 442 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七、八、九、十或十一個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。在特定實施例中，結合位點包括至少一個環區中之一或多個經修飾的位置。在某些實施例中，至少一個環區中之一或多個經修飾的位置選自由以下組

成之群：胺基酸位置 387 及 422，其中位置係根據 EU 編號確定的。在某些實施例中，環區連接兩條 β-股。

【0045】　在另一態樣中，本揭露提供了一種將 TfR 或 CD98hc 蛋白之非天然結合位點引入免疫球蛋白之恆定域或可變域之非 CDR 區中的方法，該方法包含：

(a) 生成編碼免疫球蛋白序列之多核苷酸文庫，該免疫球蛋白序列在 β-折疊中具有至少三個經修飾的位置，其中文庫在編碼經修飾的位置處的胺基酸的密碼子處隨機化，其中經修飾的位置位於形成 β-折疊之至少兩條 β-股中；

(b) 表現文庫以產生序列變異體之文庫；

(c) 使該等序列變異體與 TfR 或 CD98hc 蛋白接觸；以及

(d) 分離與該 TfR 或 CD98hc 蛋白結合之序列變異體，從而將非天然結合位點引入免疫球蛋白之恆定域或可變域之非 CDR 區中。

【0046】　在此態樣之一些實施例中，免疫球蛋白序列包含 Fc 多肽。

【0047】　在一些實施例中，至少兩條 β-股選自由以下組成之群：胺基酸位置 239-243、258-265、274-278、301-307、319-324、332-336、347-351、363-372、378-383、391-393、406-412、423-428 及 437-441，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0048】　在一些實施例中，經修飾的位置在 β-折疊上形成連續表面。

【0049】　在一些實施例中，經修飾的位置為表面可及的殘基。在某些實施例中，表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、349、351、362、364、366、368、370、378、380、382、405、407、409、411、424、426、428、436、438 及 440，其中位置係根據 EU 編號確定的。在某些實施例中，表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、362、378、380、382、411、424、426、428、436、438 及 440，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0050】　在一些實施例中，經修飾的位置包含有包含 380、382、383、424、426、438 及 440 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六或七個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，經修飾的位置包含有包含 378、380、382、383、422、424、426、428、438、440 及 442 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七、八、九、十或十一個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0051】　在一些實施例中，結合位點包括至少一個環區中之一或多個經修飾的位置。在一些實施例中，至少一個環區中之一或多個經修飾的位置選自由以下組成之群：胺基酸位置 387 及 422，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0052】　在另一態樣中，本揭露提供了一種將 CD98hc 結合位點引入含有 β-折疊之多肽中的方法，該方法包含：

(a) 生成編碼多肽序列之多核苷酸文庫，該多肽序列在 β-折疊中具有至少三個經修飾的位置，其中該文庫在編碼該等經修飾的位置處的胺基酸的密碼子處隨機化，其中該等經修飾的位置位於形成該 β-折疊之至少兩條 β-股中；

(b) 表現文庫以產生序列變異體之文庫；

(c) 使該等序列變異體與 CD98hc 蛋白之至少一部分接觸；以及

(d) 分離與 Cd98hc 蛋白結合之序列變異體。

【0053】　在一些實施例中，多肽在 β-折疊中具有至少 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個經修飾的位置。在一些實施例中，多肽在 β-折疊中具有至少 7 個經修飾的位置。在一些實施例中，多肽在 β-折疊中具有至少 10 個經修飾的位置。

【0054】　在特定實施例中，結合位點包括至少一個環區中之一或多個經修飾的位置。

【0055】 在一些實施例中，結合位點包括一或多個 β-折疊及一或多個環區，以及一或多個 β-折疊及一或多個環區中之至少 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個經修飾的位置。

【0056】 在一些實施例中，多肽含有免疫球蛋白樣折疊。在某些實施例中，多肽包括免疫球蛋白(IgG)域。在某些實施例中，IgG 域係來自 IgG、IgA、IgE、IgM 或 IgD 家族。在某些實施例中，IgG 域選自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 分子。在特定實施例中，IgG 域包括 VH、CH1、CH2、CH3、VL 或 CL 域。在一些實施例中，隨機化位置為表面可及的。在特定實施例中，隨機化位置選自表 1B 中所列之彼等位置中之任一者。在某些實施例中，多肽包括纖維連接蛋白或本文所描述之任何其他蛋白質骨架。

【0057】 在另一態樣中，本揭露提供了一種包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域的多肽。在一些實施例中，經修飾的恆定域包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的 CH3 域。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域為 Fc 多肽之一部分。在特定實施例中，CD98hc 蛋白為人類 CD98hc 蛋白。在特定實施例中，CD98hc 蛋白與 LAT1 (SLC7A5)、LAT2 (SLC7A8)、y+LAT1 (SLC7A7)、y+LAT2 (SLC7A6)、Asc-1 (SLC7A10)或 xCT (SLC7A11)形成複合物。在某些實施例中，CD98hc 蛋白與 LAT1 (SLC7A5)形成複合物。

【0058】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含與 SEQ ID NO:28-45 中之任一者的序列的胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列。

【0059】 在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)的多肽，其中該經修飾的恆定域包含由 382、384、385、387、422、424、426、438、440 組成的一組胺基酸位置

中的至少五、六、七、八或九個取代；且其中位置係參考 EU 編號確定的。在另一態樣中，取代係參考 SEQ ID NO:1 確定的。

【0060】 在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)的多肽，其中該經修飾的恆定域包含由 380、382、384、385、386、387、421、422、424、426、428、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代；且其中位置係根據 EU 編號確定的。在另一態樣中，取代係參考 SEQ ID NO:1 確定的。

【0061】 在此態樣之一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含與 SEQ ID NO:28-43 中之任一者的序列的胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列，其中經修飾的恆定域包含由以下組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代：位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、H 或 Q、位置 385 處之 F 或 Y、位置 386 處之 V、L、I、F、Y 或 E、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、Q 或 A、位置 422 處之 I、T 或 P、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y 或 W、位置 436 處之 R 或 W、位置 438 處之 F 或 W、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A、Q、K、R、H 或 M。在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:28。

【0062】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、

位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:29。

【0063】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:30。

【0064】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 H、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:31。

【0065】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:32。

【0066】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:33。

【0067】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 N。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:34。

【0068】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:35。

【0069】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 H。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:36。

【0070】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 436 處之 R、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:37。

【0071】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 H、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、

位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:38。

【0072】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 F、位置 386 處之 H、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 L。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:39。

【0073】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 T、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:40。

【0074】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 K。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:41。

【0075】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 436 處之 W、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:42。

【0076】 在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 L、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:43。

【0077】 在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)的多肽，其中經修飾的恆定域包含：

(i) 第一胺基酸序列 $LX_1NX_2X_3X_4X_5L$ (SEQ ID NO:46)，其中 X_1 為任何胺基酸，X_2 為 R、H 或 Q，X_3 為 F 或 Y，X_4 為 V、L、I、F、Y 或 E，X_5 為任何胺基酸；

(ii) 第二胺基酸序列 $X_1X_2X_3AX_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO:47)，其中 X_1 為 E、N、Q 或 A，X_2 為 I、V、T 或 P，X_3 及 X_4 為任何胺基酸，X_5 為 N 或 S，X_6 為任何胺基酸，X_7 為 Y 或 W；以及

(iii) 第三胺基酸序列 $X_1X_2X_3X_4NX_5X_6$ (SEQ ID NO:48)，其中 X_1 為 Y、R 或 W，X_2 為任何胺基酸，X_3 為 F 或 W，X_4 及 X_5 為任何胺基酸，且 X_6 為 A、Q、K、R、H、M 或 S。

【0078】 在一些實施例中，多肽以 15 nM 至 5 μM (例如 15 nM、50 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、1.5 μM、2 μM、2.5 μM、3 μM、3.5 μM、4 μM、4.5 μM 或 5 μM)之親和力結合人類 CD98hc。在一些實施例中，多肽具有石蟹獼猴(cyno)交叉反應性。在特定實施例中，多肽以 80 nM 至 5 μM (例如 80 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、1.5 μM、

2 μM、2.5 μM、3 μM、3.5 μM、4 μM、4.5 μM 或 5 μM)之親和力與 cyno CD98hc 結合。

【0079】 在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)的多肽，其中該經修飾的恆定域包含由 380、382、384、385、386、387、422、424、426、428、434、438 及 440 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二或十三個取代；且其中取代係參考 SEQ ID NO:1 確定的且位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 380 處之 D、M、N、P、F 或 H、位置 382 處之 R、Y、F、S、W、Y、K 或 N、位置 384 處之 L、Y、A、S 或 F、位置 385 處之 F、K、D、M、I、N、Y、L 或 H、位置 386 處之 T、P、E、K、A、V、D、T 或 F、位置 387 處之 N、L、Y、R、G、S、D 或 T、位置 422 處之 I、K、R、T、F 或 H、位置 424 處之 V、W、G、L、I、P 或 Y、位置 426 處之 D、A、Q、W、L 或 P、位置 428 處之 L、位置 434 處之 S、位置 438 處之 I、F、N、P 或 S 及位置 440 處之 K、T、I 或 F。

【0080】 在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)的多肽，其中該經修飾的恆定域包含由 378、380、382、383、384、385、386、387、389、421、422、424、426、428、434、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個取代；且其中取代係參考 SEQ ID NO:1 確定的且位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 378 處之 S 或 V、位置 380 處之 D、位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、Y 或 F、位置 421 處之 D、E 或 Q、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L 或

Y、位置 434 處之 S、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 或 V、位置 440 處之 K 及位置 442 處之 Q 或 M。

【0081】 在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)的多肽，其中該經修飾的恆定域包含由 382、383、384、385、386、387、389、421、422、424、426、428、436、438 及 440 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個取代；且其中取代係參考 SEQ ID NO:1 確定的且位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含與 SEQ ID NO:44-45 中之任一者的序列的胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列，其中經修飾的恆定域包含由以下組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個取代：位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、位置 421 處之 D、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 及位置 440 處之 K。

【0082】 在此態樣之一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、位置 421 處之 D、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 及位置 440 處之 K。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:44。

【0083】 在此態樣之一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、位置 421 處之 D、位置 422

處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 及位置 440 處之 K。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)包含 SEQ ID NO:45。

【0084】 在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)的多肽，其中經修飾的恆定域包含：

(i) 第一胺基酸序列 $X_1X_2YKPYX_3T$ (SEQ ID NO:49)，其中 X_1 為 E 或 R，X_2 為 S 或 T，X_3 為任何胺基酸；

(ii) 第二胺基酸序列 $X_1X_2X_3VX_4DX_5X_6$ (SEQ ID NO:50)，其中 X_1 為 N 或 D，X_2 為 V 或 I，X_3、X_4 及 X_5 為任何胺基酸，X_6 為 M 或 L；以及

(iii) 第三胺基酸序列 $X_1X_2IX_3X_4$ (SEQ ID NO:51)，其中 X_1 為 Y 或 F，X_2 及 X_3 為任何胺基酸，且 X_4 為 S 或 K。

【0085】 在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含有包含 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代，其中經修飾的 CH3 域不具有位置 437 處之 G、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 D 的組合，且其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0086】 在另一態樣中，本揭露提供一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含有包含 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 380 及 382-389 的一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代及/或一或兩個胺基酸缺失；以及包含 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0087】 在另一態樣中，本揭露提供一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含有包含序列 VFSCSVMHEALHNHYTQKS (SEQ ID NO:57)中的至少一個(例如一、二、三、四、五、六或七個)胺基酸取代的序列，其中序列 SEQ ID NO:57 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 422 至位置 440，序列不具有位置 437 處之 G、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 D 的組合，且位置係根據 EU 編號確定的。在此態樣之一些實施例中，序列包含有包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代。

【0088】 在另一態樣中，本揭露提供一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含有包含序列 AVEWESNGQPENN (SEQ ID NO:56)中的至少一個胺基酸取代(例如一、二、三、四、五、六、七或八個胺基酸取代)及/或缺失的第一序列，以及包含序列 VFSCSVMHEALHNHYTQKS (SEQ ID NO:57)中的至少一個(例如一、二、三、四、五、六或七個)胺基酸取代的第二序列，其中序列 SEQ ID NO:56 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)的位置 378 至位置 390，序列 SEQ ID NO:57 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)的位置 422 至位置 440，且位置係根據 EU 編號確定的。在此態樣之一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含有包含 380 及 382-389 的一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含有包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含序列 SEQ ID NO:56 中的一或兩個胺基酸缺失。

【0089】 在上述四個態樣之一些實施例中，經修飾的 CH3 域為 Fc 多肽之一部分。

【0090】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 382 處之 F。

【0091】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 383 處之 A 或極性胺基酸(例如 Y 或 S)。

【0092】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 384 處之 G、N 或酸性胺基酸(例如 D 或 E)。

【0093】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 389 處之 N、R 或極性胺基酸(例如 S 或 T)。

【0094】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置處之至少一個胺基酸取代。

【0095】 在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置處之一、二或三個胺基酸取代。在一些實施例中，一或多個 β-折疊位置選自由以下組成之群：位置 380、382 及 383，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0096】 在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置 380 處之胺基酸取代。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 E、N、F 或 Y (例如 E)。

【0097】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置 382 處之胺基酸取代。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 382 處之 F。

【0098】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置 383 處之胺基酸取代或胺基酸缺失。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 383 處之 Y 或 A (例如 Y)。

【0099】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置處之至少一個胺基酸取代。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置處之一、二、三或四個胺基酸取代。

在特定實施例中，一或多個 β-折疊位置選自由以下組成之群：根據 EU 編號之位置 424、426、438 及 440。

【0100】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 424 處之胺基酸取代。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 424 處之 A。

【0101】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 426 處之胺基酸取代。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 426 處之 E。

【0102】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 438 處之胺基酸取代。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 438 處之 Y。

【0103】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 440 處之胺基酸取代。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 440 處之 L。

【0104】 在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 433 處之 H 或 E (例如 H)。

【0105】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 434 處之 N 或 G (例如 N)。

【0106】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含選自以下的至少一個位置：位置 380 處之 E、N、F 或 Y、位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、S、A 或胺基酸缺失、位置 384 處之 G、D、E 或 N、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S、G、A 或 N、位置 387 處之 K、I、R 或 G、位置 388 處之 E、L、D 或 Q 以及位置 389 處之 N、T、S 或 R。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含選自以下的五、六、七或八個位置：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y 或 S、位

置 384 處之 G、D 或 E、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S 或 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 E 或 L、位置 389 處之 N、T 或 S。

【0107】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含選自以下之至少一個位置：位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 433 處之 H 或 E、位置 434 處之 N 或 G、位置 438 處之 Y 以及位置 440 處之 L。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含選自以下的五個位置：位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y 以及位置 440 處之 L。

【0108】 在另一態樣中，本揭露提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含：(i)序列 $AVX_1WFX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8N$ (SEQ ID NO:65)，其中 X_1 為 E、N、F 或 Y；X_2 為 Y、S、A 或不存在(SEQ ID NO:139)；X_3 為 G、D、E 或 N；X_4 為 D、G、N 或 A；X_5 為 Q、S、G、A 或 N；X_6 為 K、I、R 或 G；X_7 為 E、L、D 或 Q；且 X_8 為 N、T、S 或 R；以及(ii)序列 $LFACEVMHEALX_1X_2HYTYKL$ (SEQ ID NO:67)，其中 X_1 為 H 或 E；且 X_2 為 N 或 G。

【0109】 在上述五個態樣之一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFYDDSKLTN (SEQ ID NO:58)、AVEWFYGNAKETN (SEQ ID NO:59)、AVEWFYEAQKLNN (SEQ ID NO:60)、AVEWFSEGSKETN (SEQ ID NO:61)、AVEWFSGAQKESN (SEQ ID NO:62)或 AVEWFSGAQKLTN (SEQ ID NO:63)。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【0110】 在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFYDDSKLTN (SEQ ID NO:58)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFYGNAKETN (SEQ ID NO:59)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。在某些實施例中，經修飾的

CH3 域包含序列 AVEWFYEAQKLNN (SEQ ID NO:60)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFSEGSKETN (SEQ ID NO:61)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFSGAQKESN (SEQ ID NO:62)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFSGAQKLTN (SEQ ID NO:63)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【0111】 在上述五個態樣之其他實施例中，經修飾的 CH3 域進一步包含有包含 419-421、442 及 443 之位置處之一、二、三、四或五個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 419 處之 Q 或 P、位置 420 處之 G 或 R、位置 421 處之 N 或 G、位置 442 處之 S 或 G，及/或位置 443 處之 L 或 E。

【0112】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的胺基酸 111-217 具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的序列。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的胺基酸 111-217。

【0113】 在一些實施例中，多肽包含與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的序列。在一些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列。

【0114】 在另一態樣中，本揭露提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 D、位置 385 處之 D、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 389 處之 T、位置 419 處之 P、位置 420 處之 R、

位置 421 處之 G、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L、位置 442 處之 G 以及位置 443 處之 E，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0115】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 G、位置 385 處之 N、位置 386 處之 A、位置 387 處之 K、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0116】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 E、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0117】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 384 處之 E、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0118】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 389 處之 S、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0119】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0120】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含 SEQ ID NO:72、78、84、90、96、102、108、114 及 120 中之任一者的序列的多肽。

【0121】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含 SEQ ID NO:73、79、85、91、97、103、109、115 及 121 中之任一者的序列的多肽。

【0122】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含 SEQ ID NO:74、80、86、92、98、104、110、116 及 122 中之任一者的序列的多肽。

【0123】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含 SEQ ID NO:75、81、87、93、99、105、111、117 及 123 中之任一者的序列的多肽。

【0124】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含 SEQ ID NO:76、82、88、94、100、106、112、118 及 124 中之任一者的序列的多肽。

【0125】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含 SEQ ID NO:77、83、89、95、101、107、113、119 及 125 中之任一者的序列的多肽。

【0126】　在另一態樣中，本揭露提供了一種與 TfR 特異性結合的 Fc 多肽，其包含經修飾的 CH3 域，其中經修飾的 CH3 域包含與序列 SEQ ID NO:137 之胺基酸 111-217 至少 85%(*例如*至少 90%、91%、93%、95%、97%、98%或 99%)一致的序列，其中經修飾的 CH3 域包含位置 378 處之 Ala、Asp、His、Tyr 或 Phe；位置 380 處之 Ala、Asp、Phe、Leu、Gln、Glu 或 Lys；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu、Ala 或 Glu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln 或 Ala；位置 422 處之 Val、Ile、Phe 或 Leu；位置 424 處之 Ser、Ala 或 Pro；位置 426 處之 Thr

或 Ile；位置 438 處之 Ile 或 Tyr；以及位置 440 處之 Gly、Ser、Thr 或 Val。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域具有位置 428 處之 Met 或 Leu。

【0127】　在另一態樣中，本揭露提供了一種與 TfR 特異性結合的 Fc 多肽，其包含經修飾的 CH3 域，其中經修飾的 CH3 域包含與序列 SEQ ID NO:137 之胺基酸 111-217 至少 85%(*例如*至少 90%、91%、93%、95%、97%、98%或 99%)一致的序列，其中經修飾的 CH3 域包含表 32B-1、表 32C、表 32D、表 32E、表 32F、表 323G、表 32H、表 32H-1、表 32J 及表 32K 中之純系中之任一者所提供的任一組取代，或包含表 32I 中所示之可能的胺基酸。

【0128】　在上述兩個態樣之一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 Ala 或 His；位置 380 處之 Asp 或 Glu；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln 或 Ala；位置 422 處之 Ile 或 Val；位置 424 處之 Ala 或 Pro；位置 426 處之 Thr 或 Ile；位置 438 處之 Ile；以及位置 440 處之 Gly 或 Thr。經修飾的 CH3 域亦可包括位置 428 處之 Met 或 Leu。

【0129】　在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 His；位置 380 處之 Glu；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln；位置 422 處之 Ile；位置 424 處之 Pro；位置 426 處之 Ile；位置 438 處之 Ile；以及位置 440 處之 Thr。經修飾的 CH3 域亦可包括位置 428 處之 Met 或 Leu。

【0130】　在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 His；位置 380 處之 Glu；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln；位置 422 處之 Ile；位置 424 處之 Pro；位置 426 處之 Ile；位置 428 處之 Leu；位置 438 處之 Ile；以及位置 440 處之 Thr。

【0131】　在另一態樣中，本揭露提供了一種與 TfR 特異性結合的 Fc 多肽，其包含經修飾的 CH3 域，其中經修飾的 CH3 域包含與序列 SEQ ID NO:137 之胺基酸 111-217 至少 85%(*例如*至少 90%、91%、93%、95%、97%、98%或 99%)一致的序列，其中經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 His；位置 380 處之 Glu；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln；位置 422 處之 Ile；位置 424 處之 Pro；位置 426 處之 Ile；位置 438 處之 Ile；以及位置 440 處之 Thr。經修飾的 CH3 域亦可包括位置 428 處之 Met 或 Leu。

【0132】　在另一態樣中，本揭露提供了一種與 TfR 特異性結合的 Fc 多肽，其包含經修飾的 CH3 域，其中經修飾的 CH3 域包含與序列 SEQ ID NO:138 之胺基酸 111-217 至少 85%(*例如*至少 90%、91%、93%、95%、97%、98%或 99%)一致的序列，其中經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 His；位置 380 處之 Glu；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln；位置 422 處之 Ile；位置 424 處之 Pro；位置 426 處之 Ile；位置 428 處之 Leu；位置 438 處之 Ile；以及位置 440 處之 Thr。在本文所提供之揭露之一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)進一步包含促進異二聚化的至少一個修飾。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)進一步包含根據 EU 編號之 T366W 取代。在特定實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)進一步包含根據 EU 編號之 T366S、L368A 及 Y407V 取代。

【0133】　在本文所提供之揭露之一些實施例中，經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)進一步包含 CH2 域(例如經修飾的 CH2 域)。在一些實施例中，經修飾的 CH2 域及 CH3 域形成 Fc 多肽。在特定實施例中，經修飾的 CH2 域包含降低效應功能之修飾。在特定實施例中，CH2 域包含根據 EU 編號之位置 234 處之 Ala 及位置 235 處之 Ala。在特定實施例中，CH2 域包含根據 EU 編號之位置 234

處之 Ala、位置 235 處之 Ala 及位置 329 處之 Gly。在特定實施例中，CH2 域包含根據 EU 編號之位置 234 處之 Ala、位置 235 處之 Ala 及位置 329 處之 Ser。

【0134】　在一些實施例中，CH2 域為人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 CH2 域。

【0135】　在本文所描述之任何態樣之一些實施例中，多肽為二聚體之一部分。在一些實施例中，二聚體為 Fc 二聚體。在一些實施例中，多肽進一步與 Fab 接合。

【0136】　在本文所描述之任何態樣之一些實施例中，多肽為二聚體之第一多肽，使得二聚體對於 CD98hc 結合為單價的。在其他實施例中，多肽為二聚體之第一多肽，使得二聚體對於 CD98hc 結合為二價的。

【0137】　在本文所描述之任何態樣之一些實施例中，多肽為二聚體之第一多肽，使得二聚體對於 TfR 結合為單價的。在其他實施例中，多肽為二聚體之第一多肽，使得二聚體對於 TfR 結合為二價的。

【0138】　在本文所描述之任何態樣之一些實施例中，移除多肽之 C 端離胺酸。

【0139】　在另一態樣中，本揭露提供一種包含編碼本文所描述之多肽的核酸序列。

【0140】　在另一態樣中，本揭露提供一種包含多核苷酸之載體，該多核苷酸包含編碼本文所描述之多肽的核酸序列。

【0141】　在另一態樣中，本揭露提供一種包含多核苷酸之宿主細胞，該多核苷酸包含編碼本文所描述之多肽的核酸序列。

【0142】　在另一態樣中，本揭露提供了一種用於產生包含經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)之多肽的方法，該方法包含在表現由本文所描述之多核苷酸編碼之多肽的條件下培養宿主細胞。

【0143】　在另一態樣中，本揭露提供了一種包含本文所描述之多肽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0144】 在另一態樣中，本揭露提供了一種跨內皮細胞胞吞轉送治療劑之方法。在一些實施例中，該方法包含使內皮細胞與組合物接觸，該組合物包含與治療劑融合的能夠結合 CD98hc 的多肽二聚體(例如本文所描述之多肽二聚體)。在一些實施例中，該方法包含使內皮細胞與組合物接觸，該組合物包含與治療劑融合的能夠結合 TfR 的多肽二聚體(例如本文所描述之多肽二聚體)。在一些實施例中，內皮細胞為 BBB。

【0145】 在另一態樣中，本揭露提供了一種用於工程改造包含經修飾的 CH3 域以與 CD98hc 蛋白特異性結合的多肽的方法，該方法包含：

(a) 修飾編碼經修飾的 CH3 域之多核苷酸以包含：(i)包含相對於序列 EWESNGQP (SEQ ID NO:52)之至少一個取代的第一序列；(ii)包含相對於序列 NVFSCSVM (SEQ ID NO:53)之至少一個取代的第二序列；以及(iii)包含相對於序列 YTQKSLS (SEQ ID NO:54)之至少一個取代的第三序列；

(b) 表現及回收包含經修飾的 CH3 域的多肽；以及

(c) 確定多肽是否與 CD98hc 蛋白結合，

其中序列 SEQ ID NO:52 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)的位置 380 至位置 387，序列 SEQ ID NO:53 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 421 至位置 428，序列 SEQ ID NO:54 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 436 至位置 442，且位置係根據 EU 編號確定的。

【0146】 在另一態樣中，本揭露提供了一種用於工程改造包含經修飾的 CH3 域以與 TfR 蛋白特異性結合的多肽的方法，該方法包含：

(a) 修飾編碼經修飾的 CH3 域之多核苷酸以包含：(i)包含相對於序列 AVEWESNGQPENN (SEQ ID NO:56)之至少一個胺基酸取代及/或缺失的第一序列；以及(ii)包含序列 VFSCSVMHEALHNHYTQKS (SEQ ID NO:57)中之至少一個胺基酸取代的第二序列；

(b) 表現及回收包含經修飾的 CH3 域的多肽；以及

(c) 確定多肽是否與 TfR 蛋白結合，

其中序列 SEQ ID NO:56 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 378 至位置 390，且序列 SEQ ID NO:57 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 422 至位置 440，且位置係根據 EU 編號確定的。

【0147】 在此態樣之一些實施例中，表現包含經修飾的 CH3 域之多肽及確定經修飾的 CH3 域是否與 CD98hc 或 TfR 結合之步驟係使用顯示系統進行的。在特定實施例中，顯示系統為細胞表面顯示系統、病毒顯示系統、mRNA 顯示系統、多核糖體顯示系統或核糖體顯示系統。

【0148】 在另一態樣中，本揭露提供了一種將治療劑跨 BBB 遞送至腦實質之方法，該方法包含使 BBB 與包含與治療劑融合的本文所描述之多肽二聚體的組合物接觸。

【0149】 在另一態樣中，本揭露提供了一種跨 BBB 遞送治療劑以靶向細胞外靶標之方法，該方法包含使 BBB 與包含與治療劑融合的本文所描述之多肽二聚體的組合物接觸。

【0150】 在上述兩個態樣之一些實施例中，多肽二聚體中之一種多肽包含由根據 EU 編號之 378、380、382、383、384、385、386、387、389、391、421、422、424、426、428、434、436、438、440、441 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代。

【0151】 在上述兩個態樣之一些實施例中，多肽二聚體中之一種多肽包含由根據 EU 編號之 378、380、382、383、384、385、386、387、389、421、422、424、426、428、434、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個取代。

【0152】　在一些實施例中，多肽二聚體中之兩種多肽均不具有取代 L234A、L235A 及 P329G。

【0153】　在另一實施例中，本揭露提供了一種跨 BBB 遞送至大腦中之生物靶標之方法，該方法包含：(a)本文所描述之 CD98hc 結合多肽；以及(b)用於結合大腦中之生物靶標的裝置。

【0154】　在一些實施例中，生物靶標為大腦中，諸如小神經膠質細胞、星狀細胞、寡樹突細胞、神經元及癌細胞上之細胞表面靶標。在一些實施例中，細胞表面靶標選自由以下組成之群：TREM2、PILRA、CD33、CR1、ABCA1、ABCA7、MS4A4A、MS4A6A、MS4A4E、HLA-DR5、HLA-DR1、IL1RAP、TREML2、IL-34、SORL1、ADAM17 及 Siglec11。

【0155】　在一些實施例中，生物靶標為血液癌細胞上之細胞表面靶標。在某些實施例中，細胞表面靶標選自由以下組成之群：B7H3、BCMA、CD125、CD166、CD19、CD20、CD205、CD22、CD25、CD30、CD37、CD39、CD73 及 CD79b。

【0156】　在一些實施例中，靶標位於腫瘤細胞上。在某些實施例中，靶標選自由以下組成之群：ALK、AXL、CD25、CD44v6、CD46、CD56 (NCAM)、CDH6 (鈣黏蛋白 6)、CEACAM 5 (CD66E)、EGFR、EGFR viii、ETBR、FGFR (1-4)、葉酸受體 α、GAL-3BP (半乳糖凝集素結合蛋白)、GD2、GD3、GloboH (球六醯基神經醯胺)、gp100、gpNMB、HER2、HER3、HER4、IGFR1、KIT、LIV1A、LRRC15 (含有富含白胺酸重複序列的 15)、MET、NaPi2B、PDL1、PMEL17、PRAME、PSMA、PTK7 (CCK4；結腸癌激酶)、RON、ROR1、TF (組織因子)及 TROP2。

【0157】　在一些實施例中，靶標可包括 α-突觸核蛋白或其衍生物或片段、β 澱粉樣肽或其衍生物或片段、Tau 或其衍生物或片段、pTau、杭丁頓蛋白、運甲狀腺素蛋白或 TAR DNA 結合蛋白 43 (TDP-43)或其衍生物或片段。

【0158】　在另一態樣中，本揭露提供了一種藉由 CD98hc 結合多肽靶向大腦中之細胞外靶標之方法，該方法包含向患者投與 CD98hc 結合多肽，其中該多肽跨 BBB 轉運且轉運至實質中，而不胞吞轉送至大腦內之細胞中。在一些實施例中，細胞外靶標係在星狀細胞、小神經膠質細胞、寡樹突細胞或癌細胞上或附近。在某些實施例中，細胞外靶標為大腦中之抗原。在某些實施例中，抗原為溶菌斑、纏結或其他非細胞靶標。在一些實施例中，細胞外靶標為非神經元靶標。在某些實施例中，方法包含將治療劑遞送至細胞外靶標。

【0159】　在另一態樣中，本揭露提供了一種將治療劑跨 BBB 遞送至星狀細胞之方法，該方法包含使 BBB 與包含與治療劑融合的本文所描述之多肽二聚體的組合物接觸。在一些實施例中，多肽二聚體中之兩種多肽均包含由根據 EU 編號之 378、380、382、383、384、385、386、387、389、391、421、422、424、426、428、434、436、438、440、441 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代。

【0160】　在另一態樣中，本揭露提供了一種將治療劑遞送至周邊 CD98hc 表現器官之方法，該方法包含向受試者投與包含與治療劑融合的本文所描述之多肽二聚體的組合物。在某些實施例中，周邊 CD98hc 表現器官為腎臟、睾丸、骨髓、脾臟或胰臟。

【0161】　在另一態樣中，本揭露提供了一種 CD98hc 結合多肽，其中當與人類 CD98hc 結合時，該多肽與選自由以下組成之群的位置的殘基中之至少 7、8、9、10、11、12、13 或 14 者結合：SEQ ID NO: 134 之 477、478、479、480、481、482、483、486、499、497、498、500、501 及 502。在某些實施例中，當與人類 CD98hc 結合時，該多肽與 SEQ ID NO: 134 之位置 477、478、479、480、481、482、483、486、499、497、498、500、501 及 502 結合。在某些實施例中，當與人類 CD98hc 結合時，該多肽另外與選自由以下組成之群的位置的至少 1 個額外

殘基結合：SEQ ID NO: 134 之 229、231、232、236、235、488、495 及 496。在某些實施例中，當與人類 CD98hc 結合時，該多肽另外與選自由以下組成之群的位置的至少 1 個額外殘基結合：SEQ ID NO: 134 之 312、315、348、381、439、444、443、485、484、476、475 及 442。

【0162】　在另一態樣中，本揭露提供了一種 CD98hc 結合多肽，其中當與人類 CD98hc 結合時，該多肽與選自由以下組成之群的位置的殘基中之至少 11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 者結合：SEQ ID NO: 134 之 229、231、232、236、235、486、488、495、496、498、500、499、497、482、481、483、477、480、501、502、478 及 479。

【0163】　在另一態樣中，本揭露提供了一種 CD98hc 結合多肽，其中當與人類 CD98hc 結合時，該多肽與選自由以下組成之群的位置的殘基中之至少 13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25 或 26 者結合：SEQ ID NO: 134 之 312、315、348、381、439、444、443、485、484、477、483、481、480、478、476、502、499、501、500、498、497、486、479、482、475 及 442。在某些實施例中，多肽為抗體或其片段、VHH 域或包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域的多肽。

【0164】　在另一態樣中，本揭露提供了一種相對於參考分子增加受試者之大腦對治療劑之暴露的方法，該方法包含向受試者投與以約 20 nM 至約 550 nM 之結合親和力與 CD98hc 結合的單價分子，其中分子與治療劑連接，且其中參考分子包含治療劑但不包含 CD98hc 結合部分。

【0165】　在另一態樣中，本揭露提供了一種相對於參考分子增加受試者之大腦對治療劑之暴露的方法，該方法包含向受試者投與以約 275nM 至約 2100 nM 之結合親和力與 CD98hc 結合的二價分子，其中分子與治療劑連接，且其中參考分子包含治療劑但不包含 CD98hc 結合部分。

【0166】　在另一態樣中，本揭露提供了一種用於跨 BBB 遞送至大腦中之生物靶標的組合物，該組合物包含：(a)本文所描述之 CD98hc 結合多肽，以及(b)用於結合大腦中之生物靶標的裝置。

【0167】　在一些實施例中，生物靶標為大腦中，諸如小神經膠質細胞、星狀細胞、寡樹突細胞、神經元及癌細胞上之細胞表面靶標。在一些實施例中，細胞表面靶標選自由以下組成之群：TREM2、PILRA、CD33、CR1、ABCA1、ABCA7、MS4A4A、MS4A6A、MS4A4E、HLA-DR5、HLA-DR1、IL1RAP、TREML2、IL-34、SORL1、ADAM17 及 Siglec11。

【0168】　在一些實施例中，生物靶標為血液癌細胞上之細胞表面靶標。在某些實施例中，細胞表面靶標選自由以下組成之群：B7H3、BCMA、CD125、CD166、CD19、CD20、CD205、CD22、CD25、CD30、CD37、CD39、CD73 及 CD79b。

【0169】　在一些實施例中，靶標位於腫瘤細胞上。在某些實施例中，靶標選自由以下組成之群：ALK、AXL、CD25、CD44v6、CD46、CD56 (NCAM)、CDH6 (鈣黏蛋白 6)、CEACAM 5 (CD66E)、EGFR、EGFR viii、ETBR、FGFR (1-4)、葉酸受體 α、GAL-3BP (半乳糖凝集素結合蛋白)、GD2、GD3、GloboH (球六醯基神經醯胺)、gp100、gpNMB、HER2、HER3、HER4、IGFR1、KIT、LIV1A、LRRC15 (含有富含白胺酸重複序列的 15)、MET、NaPi2B、PDL1、PMEL17、PRAME、PSMA、PTK7 (CCK4；結腸癌激酶)、RON、ROR1、TF (組織因子)及 TROP2。

【0170】　在一些實施例中，靶標可包括 α-突觸核蛋白或其衍生物或片段、β 澱粉樣肽或其衍生物或片段、Tau 或其衍生物或片段、pTau、杭丁頓蛋白、運甲狀腺素蛋白或 TAR DNA 結合蛋白 43 (TDP-43)或其衍生物或片段。

【0171】　在另一態樣中，本揭露提供了一種用於跨 BBB 遞送至受試者之大腦中之生物靶標的方法，該方法包含：

(a) 提供包含以下之組合物：(i)本文所描述之 CD98hc 結合多肽，以及(ii)用於結合生物靶標之裝置；以及

(b) 向受試者外周投與步驟(a)之組合物。

【0172】　在另一態樣中，本揭露提供了一種用於結合受試者之大腦中之生物靶標的方法，該方法包含：

(a) 提供包含以下之組合物：(i)本文所描述之 CD98hc 結合多肽，以及(ii)用於結合生物靶標之裝置；

(b) 向受試者外周投與步驟(a)之組合物；

其中組合物結合受試者之大腦中的生物靶標。

【0173】　除非另外說明或自上下文中顯而易見，否則貫穿本文檔之 Fc、CH2 或 CH3 多肽的所有位置編號(*例如*「位置 x」)均基於 EU 編號系統。

【圖式簡單說明】

【0174】

圖 1 示出了 C57/B6 (WT)小鼠中 LLB2 及 LLB1 CD98hc 結合分子之血漿藥物動力學。

圖 2 示出了 C57/B6 (WT)小鼠中額外 LLB2 及 LLB1 CD98hc 結合分子之血漿藥物動力學。

圖 3 示出了 C57/B6 (WT)小鼠中親和力成熟的 LLB2 CD98hc 結合分子之血漿藥物動力學。

圖 4 示出了 C57/B6 (WT)小鼠中去親和力成熟的 LLB2 CD98hc 結合分子之血漿藥物動力學。

圖 5A 至圖 5C 示出了 $CD98hc^{mu/hu}$ KI 小鼠中 LLB2 及 LLB1 CD98hc 結合分子之腦吸收。(A)給藥後 48 小時血漿中之 huIgG。(B)全腦裂解物中之 huIgG。(C)大腦中 huIgG 與血漿之比率。

圖 6 示出了表明 CD98hc 結合分子跨 BBB 進入 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠之腦實質中的毛細管耗竭。

圖 7 示出了 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中 LLB2 及 LLB1 變異體之 CNS 生物分佈。

圖 8 示出了藉由免疫組織化學的 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中 CD98h 結合分子:IBA1 (小神經膠質細胞)之細胞特異性生物分佈。

圖 9 示出了藉由免疫組織化學的 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中 CD98hc 結合分子:AQPN4 (星狀細胞)之細胞特異性生物分佈。

圖 10A 及圖 10B 示出了 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中額外 LLB2 及 LLB1 變異體之腦吸收。(A)給藥後 48 小時血漿中之 huIgG。(B)全腦裂解物中之 huIgG。

圖 11A 至圖 11F 示出了 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中 LLB2 及 LLB1 變異體之周邊組織定位。

圖 12A 及圖 12B 示出了 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中單價及二價 LLB2 變異體之腦吸收時間過程。(A)給藥後 10 天血漿中之 huIgG PK。(B)全腦裂解物中之 huIgG PK。

圖 13 示出了表明單價及二價 LLB2 變異體跨 BBB 進入 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠之腦實質中的毛細管耗竭。

圖 14A 至圖 14H 示出了 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中單價及二價 LLB2 變異體之在周邊組織中之 huIgG 藥物動力學(PK)。

圖 15 示出了藉由 huIgG 之免疫組織化學的單價及二價 LLB2-10-8 之生物分佈時間過程。

圖 16 示出了藉由 huIgG 及 Iba1 (小神經膠質細胞)之免疫組織化學的單價及二價 LLB2-10-8 之生物分佈時間過程。

圖 17A 及圖 17B 示出了重複給藥單價 LLB2 變異體後之(A)血漿及(B)大腦暴露。

圖 18 示出了重複給藥單價 LLB2-10-8 變異體後之生物分佈時間過程。

圖 19A 及圖 19B 示出了以野生型 IgG1 Fc 主鏈(PDB 1hzh)為模型之酵母顯示文庫表面。

圖 20A 至圖 20C 示出了以 50 mg/kg 劑量向小鼠投與純系或對照後 24 小時時，嵌合 huTfR^{頂端}基因敲入小鼠之血漿(圖 20A)及全血(圖 20B)中純系及對照之濃度。圖 20C 示出了小鼠大腦中 Aβ40 水準之降低。

圖 21A 至圖 21G 示出了野生型小鼠中在 10 mg/kg 劑量之情況下，純系及對照之血漿 PK (圖 21A)。嵌合 huTfR ^{頂端}基因敲入小鼠中在 50 mg/kg 劑量之情況下，單價純系 6.5.11.5.42.2、二價純系 6.5.11.5.42.2 及對照的腦 PK (圖 21B)、腦 PD (圖 21C)及血漿 PK (圖 21D)。圖 3E 及圖 3F 示出了表明對於抗 BACE1 對照或二價純系 6.5.11.5.42.2，總血漿細胞群中 Ter119^{+}紅血球(圖 21E)或 CD71^{+}骨髓網狀紅血球(圖 21F)之百分比的安全性資料。圖 21G 示出了治療後 24 小時與負載對照 GAPDH 相比的全腦 TfR 之水準。

圖 22 示出了在低 pH 及控制條件下純系 6.5.11.5.42.2 之粒徑排阻層析(SEC)分析。

圖 23A 至圖 23C 示出了具有人類 TfR 循環排列頂端域之純系 6.5.11.5.42 的結構，其中文庫殘基呈棒狀(圖 23A)。具有 TfR 頂端域及模型化全長人類 TfR 域之純系 6.5.11.5.42 的結構(圖 23B)。圖 23B 之縮放示出了人類 TfR 域之間的衝突(圖 23C)。

圖 24A 及圖 24B 示出了以 50 mg/kg 劑量向小鼠投與純系或對照後 24 小時時，嵌合 huTfR ^{頂端}基因敲入小鼠之單價及二價純系 42.2.1.2、單價及二價純系 6.5.11.5.42.2 以及對照在全腦(圖 24A)及血漿(圖 24B)中之濃度。

圖 25 示出了表明單價及二價純系 42.2.1.2、單價及二價純系 6.5.11.5.42.2 以及對照之網狀紅血球水準的安全性資料。

圖 26A 至圖 26D 示出了嵌合 huTfR ^{頂端}基因敲入小鼠中在 50 mg/kg 劑量之情況下，單價及二價純系 42.8.17、42.8.15、42.8.80、42.8.196、42.2.3-1H 及 42.2.19 以及對照的血漿 PK (圖 26A 及圖 26B)及大腦 PK (圖 26C 及圖 26D)。

圖 27A 及圖 27B 示出了重複給藥二價 LLB2 變異體後 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中之(A)血漿及(B)大腦暴露。

圖 28A 及圖 28B 示出了具有 CD98hc 之二價 CD98hc 結合分子之晶體結構：(A) LLB2-10-6 二聚體(B) LLB1-3-16 二聚體。

圖 29A 及圖 29B 示出了具有 CD98hc 且用兩種 FcRn-B2M 模型化之 CD98hc 結合分子晶體結構之共複合物：(A) LLB2-10-6 二聚體(B) LLB1-3-16 二聚體。

圖 30A 至圖 30C 示出了二價 CD98hc 結合分子晶體結構相對於模型化的 CD98hc-LAT1 複合物之取向：(A)二價 LLB2-10-6 二聚體、(B)二價 LLB1-3-16 二聚體以及(C)單價 LLB2-10-6 二聚體。

圖 31A 至圖 31F 示出了用單價 LLB2 變異體給藥後 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中之血漿及大腦 PK 以及毛細管耗竭結果：(A)血漿 PK、(B)大腦 PK、(C)實質級分、(D)脈管系統級分、(E)細胞締合級分以及(F)非細胞締合級分。

圖 32A 至圖 32F 示出了用二價 LLB2 變異體給藥後 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中之血漿及大腦 PK 以及毛細管耗竭結果：(A)血漿 PK、(B)大腦 PK、(C)實質級分、(D)脈管系統級分、(E)細胞締合級分以及(F)非細胞締合級分。

圖 33A 及圖 33B 示出了給藥後 21 天親和力匹配的 LLB1 及 LLB2 變異體中(A)血漿及(B)全腦裂解物中之 huIgG PK。

圖 34A 至圖 34F 示出了用 LLB2-10-8 變異體給藥後 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中之血漿及大腦 PK 以及毛細管耗竭結果：(A)血漿 PK、(B)大腦 PK、(C)實質級分、(D)脈管系統級分、(E)細胞締合級分以及(F)非細胞締合級分。

圖 35 示出了 50mpk 劑量之 LLB2-10-8 變異體後 1、7、14 及 21 天，來自 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠的大腦切片上之 huIgG 的免疫組織化學。

圖 36A 至圖 36C 示出了 50mpk 劑量之 LLB2-10-8 變異體後 7 天，來自 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 的大腦切片上之 huIgG 及 CNS 細胞類型標記的免疫組織化學：(A)對於小神經膠質細胞為 Iba1、(B)對於星狀細胞過程為 AQP4 及(C)對於神經元為 NeuN。

圖 37A 至圖 37C 示出了(A)血漿 PK、(B)大腦 PK 以及(C) Abeta 降低(PD)，其中 CD98hc TV 具有 BACE1 Fab。

圖 38A 及圖 38B 示出了給藥具有 BACE1 Fab 之 CD98hc TV 後 7 天，來自 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 的大腦切片上之 huIgG、NeuN (神經元)及 LAMP2 (溶酶體)的免疫組織化學。

圖 39A 至圖 39D 示出了以 15mpk 給藥之小鼠中血漿及全血裂解物中之 huIgG PK：(A)對於單價變異體之血漿 PK、(B)對於單價變異體之大腦 PK、(C)對於二價變異體之血漿 PK 以及(D)對於二價變異體之大腦 PK。

圖 40A 至圖 40F 示出了 NHP 中之血漿及大腦暴露以及 NHP 腦組織中之毛細管耗竭結果：(A)血漿暴露，(B)大腦暴露、(C)腦實質級分、(D)脈管系統級分、(E)細胞締合級分以及(F)非細胞締合級分。

圖 41A 至圖 41C 示出了 NHP 大腦切片上之 huIgG 及 CNS 細胞類型標記的免疫組織化學：(A)對於小神經膠質細胞為 Iba1、(B)對於星狀細胞過程為 AQP4 及(C)對於神經元為 NeuN。

圖 42A 及圖 42B 示出了 CD98hc 結合分子之結合抗原決定基：(A) LLB2 家族及(B) LLB1 家族。

圖 43A 及圖 43B 示出了在 37°C下具有 LALA 之純系 1、具有 LALA 之純系 3 及對照在 HEK293T 人類 TfR 陽性細胞(圖 43A)及異位表現石蟹獼猴 TfR 之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞(圖 43B)中之細胞吸收的定量。

圖 44 示出了具有 LALA 之純系 1 及具有 LALA 之純系 3 之血漿 PK。

圖 45A 及圖 45B 示出了以 50 mg/kg 劑量向小鼠投與純系或對照後 24 小時時，嵌合 huTfR 頂端基因敲入小鼠之單價純系 1-112_L、單價純系 1-112_LS、單價純系 1-292、單價純系 1-321 以及對照在全腦(圖 45A)及血漿(圖 45B)中之濃度。

圖 46 示出了最終劑量後 24 小時時，嵌合 huTfR 頂端基因敲入小鼠中第 0 天、第 3 天及第 5 天時以 50 mg/kg 給藥的純系及對照之多劑量研究，其示出了大腦 Aβ40 水準。

圖 47A 至圖 47C 示出了具有 TfR 頂端域及模型化全長人類 TfR 域之純系 6.5.11.5.42 的結構(圖 47A)；圖 47A 之縮放示出了人類 TfR 域之間的衝突(圖 47B)；具有 LALA 及 M428L 之具有 TfR 頂端域及模型化全長人類 TfR 域的純系 1-112 的結構(圖 47C)。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0175】　本申請案主張 2021 年 12 月 17 日提出申請之美國臨時專利申請案第 63/291,161 號及 2022 年 11 月 7 日提出申請之美國臨時專利申請案第 63/423,418 號之優先權，該等申請案之揭示內容出於所有目的以全文引用之方式併入本文。

I. 簡介

【0176】　吾人已開發了許多種藉由篩選新穎結合物之多肽文庫來在多肽中產生非天然結合位點的方法。引入非天然結合位點之一個挑戰為此類文庫通常含有大量具有非所需特性(例如非特異性結合或缺乏可開發性)之序列。如下文所描述，「有限可靠性」方法可降低與此等非所需特性相關之胺基酸的頻率，從而使文庫產生更多適用的序列。此種有限可靠性方法可用於多種蛋白質骨架中，包括免疫球蛋白(亦即在 CDR 及非 CDR 部分中)及其他骨架，諸如纖維連接蛋白或本文所描述之任何其他蛋白質骨架，以增強且加速新穎多肽結合物之發現。在某些

情況下，其可用於文庫中，其中多肽之工程部分包括如下文所描述之多肽內 β-折疊之暴露側。

【0177】 吾人亦開發了已用 β-折疊表面中之修飾工程改造的免疫球蛋白文庫。此等文庫已用於在免疫球蛋白之非 CDR 部分中生成新穎結合位點，且尤其已用於生成與 CD98 重鏈(CD98hc)及運鐵蛋白受體(TfR)結合的新穎分子。本揭露部分基於以下發現：某些胺基酸(尤其 Fc 多肽之 CH3 域中的 β-折疊位置處之彼等胺基酸)可經取代以生成含有對 CD98hc 具有特異性之新穎結合位點(*例如* CD98hc 結合位點)的經修飾的 CH3 域。CH3 域中之 β-折疊位置包括根據 EU 編號之位置 347-351、363-372、378-383、391-393、406-412、422-428 及 437-441，且恆定域中之其他 β-折疊殘基在本文中，*例如*在表 1B 中描述。取代 β-折疊位置處之胺基酸可在生成含有非天然結合位點之免疫球蛋白域方面提供若干個優勢。首先，域中之 β-折疊表面為穩定的且允許表面處之胺基酸取代的多樣性，而不會破壞域結構折疊。在一些實施例中，胺基酸取代位於域 β-折疊表面之溶劑暴露側。其次，在 β-折疊位置處進行胺基酸取代避免改變域中之柔性環區，在一些情況下，此可引入非所需構形柔性。此外，域中 β-折疊結構之凹面極適合形成蛋白質-蛋白質相互作用，β-折疊結構亦不同於 CH3 域中之 FcRn 及 FcγR 結合位點。

【0178】 本文所描述之工程方法已用於發現與 CD98hc 或 TfR 結合之特定多肽。此等多肽經胞吞轉送穿過如本文所描述之哺乳動物中之血腦屏障。CD98 在大腦內皮細胞上高度表現，且因此為受體介導之胞吞轉送(RMT)的有希望的靶標。CD98 為在 CD98hc (4F2 重鏈)與 CD98 輕鏈之間形成的異二聚體。迄今為止，已鑑別出六條 CD98 輕鏈，*亦即* LAT1 (SLC7A5，4F2 輕鏈)、LAT2 (SLC7A8)、y^+LAT1 (SLC7A7)、y^+LAT2 (SLC7A6)、Asc-1 (SLC7A10)或 xCT (SLC7A11)。在複雜情況下，CD98 重鏈將輕鏈轉運至細胞表面，在該細胞表面處該重鏈作為較

大中性胺基酸轉運子發揮作用，該轉運子優先轉運支鏈(纈胺酸、白胺酸、異白胺酸)及芳族(色胺酸、酪胺酸、苯丙胺酸)胺基酸。利用 CD98 受體介導的胞吞轉送途徑，含有本文所描述之 CD98hc 結合位點之多肽可用於跨 BBB 轉運治療劑。此種方法可顯著改善大腦對治療劑之吸收，且因此對於治療大腦遞送有利的病症及疾病極適用。另外，此種方法可用於為大腦中之特定細胞外或神經腫瘤學靶標提供腦吸收及遞送。舉例而言，若需要，本文所提供之 CD98hc 結合多肽可用於靶向此類細胞外靶標或神經腫瘤學靶標，同時保留野生型效應功能。另外，本文所提供之此類 CD98hc 結合多肽可用於在神經元吸收並不合乎需要之情況下靶向此類細胞外靶標(例如，靶標為抗原或菌斑，諸如 Abeta、Tau 或 α-突觸核蛋白)。本文所提供之 CD98hc 結合多肽具有獨特的可為基於蛋白質之治療劑提供經優化且適合目的的 BBB 轉運平台之動力學、生物分佈及安全特性。

【0179】 本文亦描述了結合運鐵蛋白受體(TfR)之多肽。TfR 在血腦屏障(BBB)上高度表現且自然地將運鐵蛋白自血液移動至大腦中。利用 TfR 已提供的此等優勢，含有本文所描述之 TfR 結合位點之多肽可用於跨 BBB 轉運治療劑。此種方法可顯著改善大腦對治療劑之吸收，且因此對於治療大腦遞送有利的病症及疾病極適用。

【0180】 本文亦提供了生成包含與 CD98hc 或 TfR 結合之經修飾的 CH3 域之多肽的方法。可分析包含本文所描述之經修飾的 CH3 域之多肽的 CD98hc 結合或 TfR 結合且如本文所描述進一步突變以增強結合。

【0181】 在另一態樣中，本文亦提供了治療方法及使用 CD98hc 結合或 TfR 結合多肽將組合物靶向 CD98hc 表現細胞或 TfR 表現細胞(*例如*將組合物遞送至細胞，或將組合物跨內皮細胞諸如 BBB 遞送)之方法。

II. 定義

【0182】　除非上下文另外明確指示，否則如本文所用，單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，對「抗體」之提及視情況包括兩種或更多種此等分子之組合及其類似者。

【0183】　如本文所用，術語「約」及「大約」在用於修飾以數值或範圍指定之量時，指示該數值以及熟習此項技術者已知之自該值之合理偏差(例如± 20%、± 10%或± 5%)係在所列舉值之預期含義內。

【0184】　如本文所用，術語「CD98hc」或「CD98 重鏈」係指 4F2 細胞表面抗原重鏈且係由 *SLC3A2* 基因編碼。CD98hc 亦稱為 4F2 重鏈。人類 CD98hc 序列在 SEQ ID NO:55 及 UNIPROT 登錄號 P08195 中列出。來自其他物種之 CD98hc 序列亦係已知的(*例如*小鼠，UNIPROT 登錄號 P10852 及石蟹獼猴，UNIPROT 登錄號 G8F3Z0)。

【0185】　如本文所用，術語「運鐵蛋白受體」或「TfR」係指運鐵蛋白受體蛋白 1。人類運鐵蛋白受體 1 多肽序列在 SEQ ID NO:127 中列出。亦已知來自其他物種之運鐵蛋白受體蛋白 1 序列(例如黑猩猩，登錄號 XP_003310238.1；恆河猴，NP_001244232.1；狗，NP_001003111.1；牛，NP_001193506.1；小鼠，NP_035768.1；大鼠，NP_073203.1；及雞，NP_990587.1)。術語「運鐵蛋白受體」亦涵蓋示範性參考序列(例如人類序列)之對偶基因變異體，其由運鐵蛋白受體蛋白 1 染色體基因座處之基因編碼。全長運鐵蛋白受體蛋白包括短的 N 端細胞內區、跨膜區及大的細胞外域。細胞外域之特徵在於三個域：蛋白酶樣域、螺旋域及頂端域。

【0186】　如本文所用，術語「CH3 域」及「CH2 域」係指免疫球蛋白恆定區域多肽。出於本申請案之目的，CH3 域多肽係指如根據 EU 編號方案所編號自約位置 341 至約位置 447 之胺基酸區段，且 CH2 域多肽係指如根據 EU 編號方案所編號自約位置 231 至約位置 340 之胺基酸區段且不包括鉸鏈區序列。CH2 及 CH3 域多肽亦可藉由 IMGT (ImMunoGeneTics)編號方案進行編號，其中根據

IMGT Scientific 圖表編號(IMGT 網站)，CH2 域編號係 1-110 且 CH3 域編號係 1-107。CH2 及 CH3 域係免疫球蛋白 Fc 區之一部分。Fc 區係指如根據 EU 編號方案所編號自約位置 231 至約位置 447 之胺基酸區段，但如本文所用，可包括抗體鉸鏈區之至少一部分。說明性鉸鏈區序列為人類 IgG1 鉸鏈序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:4)。

【0187】 如本文所用，關於 CH3 或 CH2 域所用之術語「野生型」、「天然」及「天然存在」係指具有自然界中存在之序列的域。

【0188】 如本文所用，關於突變體多肽或突變體多核苷酸所用之術語「突變體」可與「變異體」互換使用。關於給定野生型 CH3 或 CH2 域參考序列之變異體可包括天然存在之對偶基因變異體。「非天然」存在之 CH3 或 CH2 域係指不天然存在於細胞中且係藉由天然 CH3 域或 CH2 域多核苷酸或多肽之基因改造，*例如*使用基因工程技術或突變誘發技術產生的變異或突變域。「變異體」包括包含相對於野生型之至少一個胺基酸突變的任何域。突變可包括取代、插入及缺失。

【0189】 如本文所用，術語「胺基酸」係指天然存在之胺基酸及合成胺基酸，以及作用方式與天然存在之胺基酸類似之胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然存在之胺基酸係由遺傳密碼編碼之彼等胺基酸，以及隨後經修飾之彼等胺基酸，例如羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及 O-磷酸絲胺酸。天然存在之 α-胺基酸包括但不限於丙胺酸(Ala)、半胱胺酸(Cys)、天冬胺酸(Asp)、麩胺酸(Glu)、苯丙胺酸(Phe)、甘胺酸(Gly)、組胺酸(His)、異白胺酸(Ile)、精胺酸(Arg)、離胺酸(Lys)、白胺酸(Leu)、甲硫胺酸(Met)、天冬醯胺(Asn)、脯胺酸(Pro)、麩醯胺酸(Gln)、絲胺酸(Ser)、蘇胺酸(Thr)、纈胺酸(Val)、色胺酸(Trp)、酪胺酸(Tyr)及其組合。天然存在之 α-胺基酸之立體異構物包括但不限於 D-丙胺酸(D-Ala)、D-半胱胺酸(D-Cys)、D-天冬胺酸(D-Asp)、D-麩胺酸(D-Glu)、D-苯丙胺酸(D-Phe)、D-組胺酸(D-His)、D-異

白胺酸(D-Ile)、D-精胺酸(D-Arg)、D-離胺酸(D-Lys)、D-白胺酸(D-Leu)、D-甲硫胺酸(D-Met)、D-天冬醯胺(D-Asn)、D-脯胺酸(D-Pro)、D-麩醯胺酸(D-Gln)、D-絲胺酸(D-Ser)、D-蘇胺酸(D-Thr)、D-纈胺酸(D-Val)、D-色胺酸(D-Trp)、D-酪胺酸(D-Tyr)及其組合。「胺基酸類似物」係指與天然存在之胺基酸具有相同基礎化學結構(*亦即*，與氫、羧基、胺基及 R 基結合之 α 碳)之化合物，*例如*高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。此等類似物具有經修飾之 R 基(*例如*正白胺酸)或經修飾之肽主鏈，但保留與天然存在之胺基酸相同之基礎化學結構。「胺基酸模擬物」係指結構與胺基酸之一般化學結構不同，但作用方式與天然存在之胺基酸類似之化合物。胺基酸在本文中可由其通常已知之三字母符號或由 IUPAC-IUB 生化命名委員會(Biochemical Nomenclature Commission)推薦之單字母符號來提及。

【0190】　如本文所用，在多核苷酸文庫內之隨機化密碼子或本文所描述之多肽文庫內之任何胺基酸位置的上下文中，「有限多樣性」係指限制為允許少於所有 20 個天然存在之胺基酸的密碼子或位置。

【0191】　如本文所用，在多肽之上下文中，「β-折疊位置」意謂落入其結構主要是 β-折疊之多肽的一部分內的胺基酸。

【0192】　如本文所用，術語「免疫球蛋白樣折疊」係指約 80-150 個胺基酸殘基的蛋白質域，包括兩層反向平行之 β-折疊，且其中兩個 β-折疊之平坦的疏水面彼此相對。

【0193】　如本文所用，術語「多肽」及「肽」可互換地用於指呈單鏈之胺基酸殘基的聚合物。該等術語適用於其中一或多個胺基酸殘基係對應天然存在之胺基酸之人工化學模擬物之胺基酸聚合物，以及天然存在之胺基酸聚合物及非天然存在之胺基酸聚合物。胺基酸聚合物可包含完全 L-胺基酸、完全 D-胺基酸或 L 及 D 胺基酸之混合物。

【0194】　如本文所用，術語「恆定域」係指免疫球蛋白分子之恆定區中的域(*例如*CH1、CH2、CH3、CH4、Cκ、Cλ)。

【0195】　如本文所用，術語「經修飾的恆定域」係指與野生型免疫球蛋白恆定域序列相比具有至少一個突變，*例如*取代、缺失或插入，但保留整體 Ig 折疊或天然恆定域之結構的恆定域。

【0196】　如本文所用，術語「Fc 多肽」係指天然存在之免疫球蛋白重鏈多肽之 C 端區，其特徵在於呈結構域之 Ig 折疊。Fc 多肽含有包括至少 CH2 域及/或 CH3 域之恆定區序列，且可含有鉸鏈區之至少一部分，但不含可變區。

【0197】　如本文所用，術語「蛋白質」係指多肽或單鏈多肽之二聚物(*亦即*兩種)或多聚物(*亦即*三種或更多種)。蛋白質之單鏈多肽可藉由共價鍵(*例如*二硫鍵)或非共價相互作用接合。

【0198】　如本文所用，在兩個或更多個多肽序列之情況下，術語「一致」或百分比「一致性」係指當在比較窗口或指定區域內進行比較及比對以獲得最大對應時，如使用序列比較演算法或藉由人工比對及目視檢查所量測，在指定區域內相同或具有指定百分比(*例如*至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%或更大)之一致胺基酸殘基的兩個或更多個序列或子序列。

【0199】　對於多肽之序列比較，通常一個胺基酸序列用作參考序列，候選序列與其進行比較。可使用熟習此項技術者可獲得之各種方法來實施比對，*例如*目視比對或使用可公開獲得之軟體使用已知演算法來達成最大比對。此類程序包括 BLAST 程序、ALIGN、ALIGN-2 (Genentech, South San Francisco, Calif.)或 Megalign (DNASTAR)。熟習此項技術者可確定用於比對以達成最大比對之參數。出於本申請案之目的，對於多肽序列之序列比較，使用用於以預設參數比對兩個蛋白質序列的 BLASTP 演算法標準蛋白質 BLAST。

【0200】　如本文所用，術語「結合親和力」係指兩種分子之間(*例如* Fab 或 scFv 與抗原之間或本文所描述之多肽(或其靶標結合部分)與靶標之間)的非共價相互作用之強度。因此，舉例而言，除非另外指示或自上下文明顯可見，否則該術語可指 Fab 或 scFv 與抗原之間或本文所描述之多肽(或其靶標結合部分)與靶標之間的 1:1 相互作用。結合親和力可藉由量測平衡解離常數(K_D)來量化，該常數係指解離速率常數(k_d，時間$^{-1}$)除以締合速率常數(k_a，時間$^{-1}$ M^{-1})。K_D 可藉由量測複合物形成及解離之動力學來測定，例如使用表面電漿子共振(SPR)方法，例如 Biacore™系統；動力學排斥檢定(kinetic exclusion assay)，諸如 KinExA®；及生物層干涉(例如使用 ForteBio® Octet 平台)。如本文所用，「結合親和力」不僅包括正式的結合親和力，諸如反映 Fab 或 scFv 與抗原之間或本文所描述之多肽(或其靶標結合部分)與靶標之間的 1:1 相互作用之彼等親和力，且亦包括 K_D 經計算可反映親合結合之表觀親和力。

【0201】　如本文所用，術語「特異性結合」係指與抗原決定基或靶標結合之分子(*例如* Fab、scFv 或本文所描述之多肽(或其靶標結合部分))以相較於其與另一抗原決定基或非靶標化合物(*例如*在結構上不同的抗原)之結合更大之親和力、更大之親合力及/或更長之持續時間結合至樣品中之該抗原決定基或靶標。在一些實施例中，與抗原決定基或靶標特異性結合之 Fab、scFv 或本文所描述之多肽(或其靶標結合部分)為如下 Fab、scFv 或本文所描述之多肽(或其靶標結合部分)：其與該抗原決定基或靶標之結合親和力為與其他抗原決定基或非靶標化合物之親和力的至少 5 倍，*例如*至少 6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、25 倍、50 倍、100 倍、1000 倍、10,000 倍或更大。如本文所用，術語「特異性結合特定抗原決定基或靶標」、「與特定抗原決定基或靶標特異性結合」或「對特定抗原決定基或靶標具有特異性」可例如藉由分子對其所結合抗原決定基或靶標之平衡解離常數 K_D 為例如 10^{-4} M 或更小(例如 10^{-5} M、10^{-6} M、10^{-7} M、10^{-8} M、10^{-9} M、10^{-10} M、

10^{-11} M 或 10^{-12} M)來展現。熟習此項技術者將認識到，與來自一種物種之靶標特異性結合之 Fab 或 scFv 亦可與該靶標之異種同源物特異性結合。

【0202】 如本文所用，術語「受試者」、「個體」及「患者」可互換地用於指哺乳動物，包括但不限於人類、非人類靈長類動物、齧齒動物(*例如*大鼠、小鼠及天竺鼠)及其他哺乳動物物種。在一個實施例中，患者為人類。

【0203】 如本文所用，術語「治療(treatment/treating)」及其類似術語一般來說意謂獲得所需藥理學及/或生理學效應。「治療(treating/treatment)」可指在治療或改善神經退化性疾病(*例如*阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)或本文所描述之另一神經退化性疾病)方面獲得成功之任何指標，包括任何客觀或主觀參數，諸如減輕、緩解、患者存活改良、存活時間或存活率增加、症狀減少或使患者更能耐受該疾病、使退化或衰退之速率減緩或改良患者之身體或精神健康狀況。症狀之治療或改善可基於客觀或主觀參數。可將治療效應與未接受該治療之個體或個體群進行比較，或與在治療之前或在治療期間之不同時間之同一患者進行比較。

【0204】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指在生物學上或藥理學上適用於人類或動物之非活性醫藥成分，諸如但不限於緩衝劑、載劑或防腐劑。

【0205】 如本文所用，術語「治療劑」係指用於治療及/或預防疾病之任何分子、藥物或劑。治療劑可為有機小分子或化合物、多肽、蛋白質、核酸及/或上述中之任何組合。在一些實施例中，治療劑可為已知的分子、藥物或劑。在一些實施例中，治療劑為含有抗原結合域之多肽，例如具有一或多個互補決定區(CDR)之抗體可變域多肽，或其抗原結合片段。在特定實施例中，治療劑可為 Fab (例如與不為 TfR 或 CD98hc 之靶標結合的 Fab)。在一些實施例中，視待治療之疾病而定，治療劑可與靶標(例如生物靶標、治療靶標、不為 TfR 或 CD98hc 之靶標)結合以治療及/或預防疾病。此類靶標可包括大腦中，諸如小神經膠質細胞、

星狀細胞、寡樹突細胞、神經元及癌細胞上之細胞表面靶標。舉例而言，此類靶標包括 TREM2、PILRA、CD33、CR1、ABCA1、ABCA7、MS4A4A、MS4A6A、MS4A4E、HLA-DR5、HLA-DR1、IL1RAP、TREML2、IL-34、SORL1、ADAM17 及 Siglec11。在一些實施例中，靶標可包括 α-突觸核蛋白或其衍生物或片段、β澱粉樣肽或其衍生物或片段、Tau 或其衍生物或片段、pTau、杭丁頓蛋白、運甲狀腺素蛋白或 TAR DNA 結合蛋白 43 (TDP-43)或其衍生物或片段。在一些實施例中，靶標位於腫瘤細胞上且選自由以下組成之群：ALK、AXL、CD25、CD44v6、CD46、CD56 (NCAM)、CDH6 (鈣黏蛋白 6)、CEACAM 5 (CD66E)、EGFR、EGFR viii、ETBR、FGFR (1-4)、葉酸受體 α、GAL-3BP (半乳糖凝集素結合蛋白)、GD2、GD3、GloboH (球六醯基神經醯胺)、gp100、gpNMB、HER2、HER3、HER4、IGFR1、KIT、LIV1A、LRRC15 (含有富含白胺酸重複序列的 15)、MET、NaPi2B、PDL1、PMEL17、PRAME、PSMA、PTK7 (CCK4；結腸癌激酶)、RON、ROR1、TF (組織因子)及 TROP2。在一些實施例中，細胞為血液癌細胞且細胞表面受體選自由以下組成之群：B7H3、BCMA、CD125、CD166、CD19、CD20、CD205、CD22、CD25、CD30、CD37、CD39、CD73 及 CD79b。用於治療癌症之已知治療劑包括例如勞拉替尼(lorlatinib)、克唑替尼(crizotinib)、卡博替尼、巴利昔單抗、達利珠單抗、比伐珠單抗、普羅米單抗(promiximab)、洛沃妥珠單抗(lorvotuzumab)、泊洛妥珠單抗(polatuzumab)、特賽妥單抗(tusamitamab)、舒尼替尼、西妥昔單抗、帕尼單抗(panitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、rindopepimut (CDX-110)、埃萬妥單抗(amivantamab)、培米替尼(pemigatinib)、厄達替尼(erdafitinib)、STRO-002、貝伐珠單抗(bevacizumab)、那昔妥單抗(naxitamab)、伊匹單抗(ipilimumab)、替本福司(tebentafusp)、格巴妥木單抗(glembatumumab)、瑪格妥昔單抗-cmkb、enhertu、曲妥昔單抗(trastuzumab)、帕妥昔單抗(pertuzumab)、帕曲妥單抗(patritumab)、瑟德

妥單抗(seribantumab)、魯妥珠單抗(lumretuzumab)、依更妥單抗(elgemtumab)、U3-1402、AV-203、KTN3379、AVE1642、MK-0646、西妥木單抗(cixutumumab)、拉妥珠單抗(ladiratuzumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、賽妥珠單抗(sacituzumab)、沙馬妥單抗(samrotamab)、埃萬妥單抗-vmjw、TEPMETKO、利法妥珠單抗(lifastuzumab)、^{177}鐿-PSMA-617、考非妥珠單抗(cofetuzumab)、Zt/g4-MMAE、VLS-101、brexucabtagene、CS5001、替索妥單抗(tisotumab)、賽妥珠單抗、特立妥單抗(teclistamab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、柯希利單抗(cosibelimab)、度伐魯單抗(durvalumab)、貝蘭妥單抗(belantamab)、貝那利珠單抗(benralizumab)、他法替他單抗(tafasitamab)、朗妥昔單抗(loncastuximab)、奧妥珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、MEN1309/OBT076、奧英妥珠單抗(inotuzumab)及本妥昔單抗(brentuximab)。

【0206】 大腦中之額外已知的靶標，以及結合此類靶標之劑在特此以引用之方式併入本文之以下參考文獻中描述：WO 2016/023019；WO 2017/062672；WO 2018/195506；WO 2019/118513；WO 2019/023292；WO 2019/079529；WO 2019/180224；US2019/0040130；US2019/0174730；WO 2020/069050；US2017/0137518；US2012/0258110；WO 2019/126472；US 8,691,227；WO 2019/152715；US 2007/026425；WO 2019/028283；US2018/016066, US 9,079,958；WO 2020/069050；WO 2022/258841；J Immunol 2000 165:1197-1209；Translational Neurodegeneration, 11, 18 (2022)。

【0207】 如本文所用，劑之「治療量」或「治療有效量」係該劑(例如本文所描述之蛋白質中之任一者)治療受試者疾病之量。

【0208】 如本文所用，術語「投與」係指將劑、化合物或組合物遞送至生物作用之所需部位之方法。此等方法包括但不限於局部遞送、經口遞送、非經腸遞送、

靜脈內遞送、真皮內遞送、肌肉內遞送、鞘內遞送、結腸遞送、直腸遞送或腹膜內遞送。在一個實施例中，靜脈內投與如本文所描述之蛋白質。

III. 多肽工程

【0209】 吾人已開發了用於多肽文庫，以及包括大量的 β-折疊組分之多肽(尤其免疫球蛋白分子)中之文庫的「有限可靠性」設計方法。此等方法在以下章節中詳細說明。亦描述了可與此等文庫及文庫設計方法一起使用以生成具有非天然結合位點(包括例如結合 CD98hc 或 TfR 之位點)之多肽的工程方法。

具有有限可靠性之文庫

【0210】 吾人已觀測到，當用於篩選潛在靶標時，多肽中之大的(≥9 個位置)組合文庫產生大量非特異性結合的多肽(例如，通過疏水性相互作用)，或具有使其難以使用的傾向(例如表現差、過度疏水、穩定性差)。為了減少但不消除與吾等文庫中之此等特性相關的胺基殘基的出現，吾人採取了吾人稱之為「有限可靠性」的方法。此種方法涉及減少某些胺基酸(例如 Cys、Trp、Met、Arg 及 Gly)在文庫中出現之頻率，但並不完全消除其存在，同時亦在此等有限位置處保持可變性，例如，允許在此等位置處至少存在 8、10、12、14、15 或 16 個胺基酸。特定言之，此涉及將此等胺基酸中之至少一種在庫中隨機化位置之 10%-60%(例如 20%-60%、30%-60%或 40%-60%)處之出現減少，特別是在一些或甚至所有其他隨機化位置允許所有二十種天然存在之胺基酸的情況下。在特定情況下，具有有限多樣性之位置與允許所有二十個胺基酸之位置交替。此可避免具有太多非常接近的可導致非所需特性之胺基酸。在一些情況下，交替序列相對於多肽之一級序列定位。在蛋白質結構已知之情況下(例如若晶體結構已解析)，有限可靠性位置之置放可相對於三維空間中具有更大或完全多樣性之位置間隔開。如以下實例中所解釋的，此方法已導致發現本文所描述之特異性 CD98hc 結合多肽。

【0211】　可使用任何已知的肽文庫開發方法來生成有限可靠性文庫。本文實例中所描述之文庫係使用簡併密碼子，特別是使用散佈有有限可靠性密碼子的NNK 密碼子(其允許所有 20 個胺基酸)，諸如 NHK (其不允許 Arg、Cys、Trp 或 Gly)自編碼目標多肽之多核苷酸文庫生成的。本發明亦涵蓋使用提供有限可靠性優勢之其他密碼子。可自提供「有限可靠性」之任何已知密碼子，諸如 Mena 等人, *Protein Eng Des Sel* 18:559-61, 2005 中所描述的下文所示之彼等密碼子中選擇可能的密碼子。Mena 等人中之表 II 如下表 1A 所示。

表 1A：由 LibDesign 在自最大包括性至最少包括性的各位置處計算的簡併密碼子*

Pos1	
NNK	**A**C**D**E**F**G**H**IKL**M**NP**Q**R**S**T**V**WXY
NHK	**A**D**E**F**H**IKL**M**NP**Q**S**T**V**XY
DYK	**A**F**I**L**M**S**T**V
WTK	F**I**L**M**
TTC	F
Pos2	
NDK	CDEF**G**H**I**KL**M**NQ**R**S**V**W**X**Y
HDK	CFH**I**KL**M**NQ**R**S**W**XY
MWK	H**I**KL**M**NQ
CAC	H
Pos3	
NHK	A**D**E**F**H**I**KL**M**NP**Q**S**T**VXY
MHK	**H**I**K**L**M**NP**Q**T
MMC	**H**N**P**T
AMC	**N**T
ACA	**T**
Pos4	
VNK	**A**D**E**G**H**IKL**M**NP**Q**R**S**T**V
NHK	**A**D**E**FHIKL**M**NP**Q**S**T**VXY
RNK	**A**D**E**G**I**K**M**NR**S**T**V
WYG	L**M**S**T**
ASC	**S**T
AGC	**S**
Pos5	
VNG	AEGK**L**M**P**Q**R**T**V**
DBG	AG**L**M**R**ST**V**W
DYG	A**L**M**S**T**V**
DTG	**L**M**V**
RTG	**M**V
GTA	**V**
Pos6	

VWK	DEHIK**L**MN**Q**V
VWC	DHI**L**N**V**
KTA	**L**V
GTA	**V**
Pos7	
TTC	**F**
Pos8	
MDK	**H**IKL**MNQR**S
MWK	**H**IKL**MNQ**
AWK	IK**MN**
ATK	I**M**
ATA	I
Pos9	
MWG	K**L**M**Q**
MTG	**L**M
CTA	**L**
Pos10	
RNK	ADEGI**KMNRST**V
RBG	AG**MRT**V
RKG	G**MR**V
RTG	**M**V
GTA	V

*以粗體顯示之殘基在輸入序列集中，加下劃線的殘基為所需的野生型胺基酸。

【0212】 除了用於生成基於簡併密碼子之文庫的基於密碼子之技術之外，亦可使用三核苷酸突變誘發技術生成有限可靠性文庫。此等方法涉及高通量技術，從而可將特定比例之三核苷酸鹼基對(各自編碼單個胺基酸)添加至文庫中，以精確控制給定位置處之胺基酸比率。使用此類方法之技術可自諸如 Sloning BioTechnology GmbH (Germany)及 Azenta Life Sciences (Chelmsford, Mass.)之公司商購獲得。可表現此等多核苷酸文庫以生成適用於篩選靶標(包括 TfR 及 CD98hc)之多肽文庫。

β-折疊文庫

【0213】 亦在本文中描述了包括多肽之 β-折疊二級結構內之隨機化胺基酸之文庫。一般來說，此等文庫使用 β-折疊之暴露部分，其中隨機化胺基酸一起形成能夠產生抗原結合位點之表面。除了 β-折疊表面之外，抗原結合位點亦可包括

來自多肽上相鄰區域之殘基，例如在連接 β-股的環區中或在三維空間中接近的蛋白質之其他結構特徵中。

【0214】 β-折疊區之使用具有某些優勢，包括本文所描述之彼等優勢，包括抗原結合位點之更大結構穩定性(與環區或多肽之其他較低結構部分相比)，且在某些情況下，形成不同的表面拓撲(例如平坦延伸的凹面)相當適合於形成一些蛋白質-蛋白質相互作用。

【0215】 β-折疊文庫之特定實例包括自免疫球蛋白之 β-折疊部分生成之彼等文庫。在一些實例中，β-折疊文庫在免疫球蛋白之恆定域中，例如在 CH1、CH2、CH3、CH4 或 CL 域中生成。其他實例包括可變域之 β-折疊部分，其可包括可變區之非 CDR 部分。

【0216】 對於人類 IgG1 分子之恆定域，表 1B 中所示之位置適用於生成 β-折疊文庫。

表 1B. IgG1 重鏈恆定域中表面可及的 β-折疊位置

域	**表面可及的 β-折疊位置(EU 編號)**	**未埋在蛋白質-蛋白質界面處之表面可及的 β-折疊位置(EU 編號)**
CH1	124, 126, 128, 139, 141, 143, 145, 147, 155, 157, 179, 181, 183, 185, 187, 199, 201, 203, 208, 210, 212, 214	155, 157, 199, 201, 203, 208, 210, 212, 214
CH2	239, 241, 243, 258, 260, 262, 264, 274, 276, 278, 301, 303, 305, 307, 320, 322, 324, 333, 335	239, 241, 243, 258, 260, 262, 264, 274, 276, 278, 301, 303, 305, 307, 320, 322, 324, 333, 335
CH3	347, 349, 351, 362, 364, 366, 368, 370, 378, 380, 382, 405, 407, 409, 411, 424, 426, 428, 436, 438, 440	347, 362, 378, 380, 382, 411, 424, 426, 428, 436, 438, 440

【0217】 基於 IgG1 重鏈恆定域中之此等位置，對應位置可在不同域(例如可變區及輕鏈)、不同亞型(例如 IgG2、IgG3、IgG4)、不同物種(例如小鼠、大鼠、石蟹獼猴)及其他 Ig 類型(例如 IgA、IgM、IgE)中鑑別。作為一實例，來自不同域之一級胺基酸序列與 IgG1 重鏈恆定區中對應域之比對可用於確定適用於在額外域中生成 β-折疊文庫之類似位置。替代地，域與 IgG1 重鏈恆定區中之一或多個 Ig 域結構之結構比對可用於確定結構資訊存在或可預測的域中之潛在 β-折疊

文庫位置。所鑑別之殘基係表面暴露的且適合包括於文庫中，抑或埋藏於蛋白質-蛋白質界面(例如 CH3-CH3 界面、VH-VL 界面)處，可類似地使用關於特定域之結構資訊來確定，此可在諸如 Protein Data Bank (Berman 等人, Nucleic Acids Res, 28: 235-242, 2000)之資料庫中找到或基於諸如 AlphaFold Protein Structure Database (Jumper 等人, *Nature*, 596: 583-589, 2021)之預測。

用於文庫之蛋白質骨架

【0218】 用於文庫設計及多樣化之有限可靠性方法以及包含本文所描述之 β-折疊二級結構之文庫可用於在任何適當的多肽骨架上生成文庫。此等多肽骨架可涵蓋具有 β-折疊二級結構之任何多肽，包括免疫球蛋白、纖維連接蛋白 III 型域、抗運載蛋白、kunitz 域、nanofitin、centyrin、affimer 及脂質運載蛋白，以及具有此種典型 β-折疊結構之許多其他蛋白質。

自多肽文庫生成結合蛋白

【0219】 如下文所描述的，吾人已使用在一些情況下可能使用有限的文庫概念來發現已經工程改造以結合靶蛋白(尤其 CD98hc 或 TfR)之多肽的 β-折疊多肽文庫。

【0220】 在一般術語中，表現(例如在細胞表面上)多肽文庫且詢問是否與靶蛋白結合。此可以任何適當的方式完成，且篩選方法之各個態樣在 Kariolis 等人, Sci Transl Med 12(545):eaay1359, 2020 中描述。在一種方法中，多肽文庫表現為表面顯示文庫(例如噬菌體顯示或酵母顯示)，且與靶蛋白一起孵育，該靶蛋白可與磁珠(MACS)綴合或經螢光標記以促進使用螢光激活細胞分選(FACS)進行文庫選擇。在與靶抗原孵育後，將結合物與非結合物分離，且重複此過程以富集與靶抗原相互作用之所需多肽純系的文庫。

【0221】 在自多肽文庫中鑑別出初始結合物之後，可進一步工程改造對各種生化及生物物理特性之改進。此等改進中之一些可包括但不限於更強的與抗原

之結合、特異性(例如與石蟹獼猴及人類形式之抗原的結合)或結構(例如熱)穩定性之增加。為達成此目的，可設計及篩選成熟文庫(例如如本文所描述的)以分離具有所需改進特性之變異體。用於設計此等文庫之方法可包括：藉由突變靠近原始文庫位置之胺基酸位置來擴展抗原決定基、使用偏向於保留原始序列之某些部分的方法來隨機化初始結合物之序列，或使用易錯 PCR 來隨機合併整個域之突變，以探索結合抗原決定基內及附近的額外序列空間。隨後使用上文所描述之方法篩選此等文庫，以分離具有一組所需特性之純系。

IV. CD98 重鏈結合多肽

【0222】 本章節描述了與 CD98hc 蛋白結合的根據本揭露之多肽(*亦即*具有 CD98hc 結合位點之多肽)的產生。此等多肽能夠轉運穿過血腦屏障(BBB)。

【0223】 本文提供之多肽可包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的 CH3 域。如本文所描述的，當描述包含有包含某一/某些 SEQ ID NO 之胺基酸 111-217 之經修飾的 CH3 域、或包含相對於某一/某些 SEQ ID NO 之胺基酸 111-217 之胺基酸取代或缺失之經修飾的 CH3 域、或包含與某一/某些 SEQ ID NO 之胺基酸 111-217 具有百分比一致性之序列的經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)時，此類描述係針對經修飾的 CH3 域之序列，且不應解釋為限制多肽含有所述某一/某些 SEQ ID NO 之胺基酸 1-110。

【0224】 熟習此項技術者應理解，其他免疫球蛋白同種型(*例如* IgM、IgA、IgE、IgD 等)之 CH3 域可藉由鑑別與本文所描述之位置處之胺基酸取代相對應的彼等域中之胺基酸來類似地修飾。亦可對來自其他物種(*例如*非人靈長類動物、猴子、小鼠、大鼠或其他非人類哺乳動物)之免疫球蛋白的對應域進行修飾。

CD98hc 結合位點修飾

【0225】 在一個實施例中，本文提供了一種包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)的經修飾的多肽，其中該經修飾的恆

定域包含由 382、384、385、387、422、424、426、438、440 組成的一組胺基酸位置中的至少五、六、七、八或九個取代；且其中取代係參考 SEQ ID NO:1 確定的且位置係根據 EU 編號確定的。

【0226】 在一些實施例中，與 CD98hc 結合之多肽係來自 LLB2 家族。在一些實施例中，多肽包含由 378、380、382、383、384、385、386、387、389、391、421、422、424、426、428、434、436、438、440、441 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代。在一些實施例中，取代選自位置 378 處之 S、V、D、E 或 Y、位置 380 處之 L、I、M、A、Q、V 或 K、位置 382 處之 N、S、L、M、P、Y、K、A 或 T、位置 383 處之 T、F、N、P、D、L、H 或 Q、位置 384 處之 K、R、H、I、L、F、Y、V 或 Q、位置 385 處之 F 或 Y、位置 386 處之 V、L、A、I、F、Y、S、T、H、R 或 E、位置 387 處之 L 或 I、位置 389 處之 D、Q、A、T、H 或 V、位置 391 處之 T、V 或 A、位置 421 處之 E、Q 或 A、位置 422 處之 L、M、I、T 或 P、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 L、T、P、YF、I、A、K、H 或 W、位置 434 處之 S、位置 436 處之 L、V、H、F、P、R 或 W、位置 438 處之 F 或 W、位置 440 處之 L、P、E、N、V、A、I 或 D、位置 441 處之 P 以及位置 442 處之 A、V、M、Q、F、P、L、Y、K、R、H 或 M。

【0227】 在一些實施例中，與 CD98hc 結合之多肽係來自 LLB1 家族。在一些實施例中，多肽包含由 378、380、382、383、384、385、386、387、389、421、422、424、426、428、434、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個取代。在一些實施例中，取代選自位置 378 處之 S 或 V、位置 380 處之 D、M、N、P、F 或 H、位置 382 處之 R、Y、F、S、W、Y、K 或 N、位置 383 處之 T、位置 384 處之 L、Y、A、S 或 F、位置 385 處之 F、K、D、M、I、N、Y、L 或 H、

位置 386 處之 T、P、E、K、A、V、D、T 或 F、位置 387 處之 N、L、Y、R、F、G、S、D 或 T、位置 389 處之 T、Y 或 F、位置 421 處之 D、E 或 Q、位置 422 處之 I、K、L、R、T、F 或 H、位置 424 處之 V、W、G、L、I、P 或 Y、位置 426 處之 D、A、Q、W、L 或 P、位置 428 處之 L 或 Y、位置 434 處之 S、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I、V、F、N、P 或 S 及位置 440 處之 K、T、P、I 或 F，以及位置 442 處之 Q 或 M。

【0228】 在一個實施例中，包含經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)之經修飾的多肽包含與 SEQ ID NO:28-45 中之任一者的序列之胺基酸 111-217 具有至少 80%、85%、90%或 95%序列一致性的序列。

V. 運鐵蛋白受體結合多肽

【0229】 本章節描述了與運鐵蛋白受體(TfR)結合的根據本揭露之多肽(亦即具有 TfR 結合位點之多肽)的產生。此等多肽能夠轉運穿過血腦屏障(BBB)。

【0230】 本文提供之多肽可包含與 TfR 特異性結合的經修飾的 CH3 域。如本文所描述的，當描述包含有包含某一/某些 SEQ ID NO 之胺基酸 111-217 之經修飾的 CH3 域、或包含相對於某一/某些 SEQ ID NO 之胺基酸 111-217 之胺基酸取代及/或缺失之經修飾的 CH3 域、或包含與某一/某些 SEQ ID NO 之胺基酸 111-217 具有百分比一致性之序列的經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)時，此類描述係針對 CH3 域之序列，且不應解釋為限制多肽含有所述某一/某些 SEQ ID NO 之胺基酸 1-113。

【0231】 熟習此項技術者應理解，其他免疫球蛋白同種型(例如 IgM、IgA、IgE、IgD 等)之 CH3 域可藉由鑑別與本文所描述之位置處之胺基酸取代相對應的彼等域中之胺基酸來類似地修飾。亦可對來自其他物種(例如非人靈長類動物、猴子、小鼠、大鼠或其他非人類哺乳動物)之免疫球蛋白的對應域進行修飾。

TfR 結合位點修飾

【0232】 在一個實施例中，本文提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含有包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代。經修飾的 CH3 域可不具有位置 437 處之 G、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 D 的組合，且其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0233】 本文亦提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含有包含 380 及 382-389 的一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代及/或一或兩個胺基酸缺失；以及包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0234】 本文亦提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含有包含序列 VFSCSVMHEALHNHYTQKS (SEQ ID NO:57)中的至少一個胺基酸取代的序列，其中序列 SEQ ID NO:57 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 422 至位置 440，序列不具有位置 437 處之 G、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 D 的組合，且位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含以下序列：包含有包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代。

【0235】 本文亦提供了一種包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含有包含序列 AVEWESNGQPENN (SEQ ID NO:56)中的至少一個胺基酸取代的第一序列，以及包含序列 VFSCSVMHEALHNHYTQKS (SEQ ID NO:57)中的至少一個胺基酸取代的第二序列，其中序列 SEQ ID NO:56 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)的位置 378 至位置 390，序列 SEQ ID NO:57 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)的位置 422 至

位置 440，且位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含有包含 380 及 382-389 的一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含有包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代。

位置 380 及 382-389 處之修飾

【0236】　本文提供了包含在包含根據 EU 編號之 380 及 382-389 的一組胺基酸位置中具有至少一個(例如一、二、三、四、五、六、七或八個(例如三、四、五、六、七或八個))胺基酸取代及/或至少一個(例如一或兩個)胺基酸缺失的經修飾的 CH3 域的多肽。經修飾的 CH3 域可包含有包含序列 AVEWESNGQPENN (SEQ ID NO:56)中的至少一個(例如一、二、三、四、五、六、七或八個(例如三、四、五、六、七或八個))胺基酸取代及/或至少一個(例如一或兩個)胺基酸缺失的序列，序列 SEQ ID NO:56 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 378 至位置 390。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域可包含以下序列：包含有包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 380 及 382-389 的一組胺基酸位置中的至少一個(例如一、二、三、四、五、六、七或八個(例如三、四、五、六、七或八個))胺基酸取代及/或至少一個(例如一或兩個)胺基酸缺失，其中位置係根據 EU 編號進行編號。

【0237】　在一些實施例中，多肽中之經修飾的 CH3 域包含位置 382 處之 F。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 383 處之 A 或極性胺基酸。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 383 處之 A。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 383 處之極性胺基酸(例如 Y、S、N、Q、T、H、K、D、E 或 W (例如 Y 或 S))。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 383 處之 Y 或 S。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 384 處之 G、N 或酸性胺基酸。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 384 處之 G 或 N。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 384 處之酸性胺基酸(例如 D 或 E)。在一些實施例中，

經修飾的 CH3 域包含位置 389 處之 N、R 或極性胺基酸。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 389 處之 N 或 R。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 389 處之極性胺基酸(例如 Y、S、N、Q、T、H、K、D、E 或 W (例如 S 或 T))。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 389 處之 S 或 T。

【0238】　在某些實施例中，包含 380 及 382-389 的一組胺基酸位置中之胺基酸取代中的至少一者係在相對於序列 SEQ ID NO:56 的 β-折疊位置處。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置處之一、二或三個胺基酸取代。在特定實施例中，一或多個 β-折疊位置選自由以下組成之群：根據 EU 編號之位置 380、382 及 383。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 的位置 380 處之胺基酸取代，例如 E、N、F 或 Y。在特定實施例中，位置 380 處之胺基酸取代為 E。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 的位置 382 處之胺基酸取代(例如 F)。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 的位置 383 處之胺基酸取代，例如 Y 或 A。在特定實施例中，位置 383 處之胺基酸取代為 Y。

【0239】　在本文所描述之多肽的一些實施例中，多肽可包含有包含選自以下中之至少一個位置的經修飾的 CH3 域：位置 380 處之 E、N、F 或 Y、位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、S、A 或胺基酸缺失、位置 384 處之 G、D、E 或 N、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S、G、A 或 N、位置 387 處之 K、I、R 或 G、位置 388 處之 E、L、D 或 Q、位置 389 處之 N、T、S 或 R，其中位置係根據 EU 編號進行編號。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域可包含選自以下的五、六、七或八個位置：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y 或 S、位置 384 處之 G、D 或 E、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S 或 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 E 或 L、位置 389 處之 N、T 或 S。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域可包含以下五個位置：位置 382 處之 F、位置 384 處之

E、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K 及位置 389 處之 T。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域可包含以下五個位置：位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K 及位置 389 處之 S。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域可包含以下六個位置：位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L 以及位置 389 處之 T。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域可包含以下六個位置：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 E、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K 以及位置 388 處之 L。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域可包含以下七個位置：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 G、位置 385 處之 N、位置 386 處之 A、位置 387 處之 K 以及位置 389 處之 T。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域可包含以下八個位置：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 D、位置 385 處之 D、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L 以及位置 389 處之 T。

位置 422、424、426、433、434、438 及/或 440 處之修飾

【0240】　本文提供了包含在包含根據 EU 編號之 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中具有至少一個(例如一、二、三、四、五、六或七個(例如五、六或七個))胺基酸取代的經修飾的 CH3 域的多肽。經修飾的 CH3 域可包含有包含序列 VFSCSVMHEALHNHYTQKS (SEQ ID NO:57)中的至少一個(例如一、二、三、四、五、六或七個(例如五、六或七個))胺基酸取代的序列，序列 SEQ ID NO:57 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之位置 422 至位置 440。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域可包含以下序列：包含有包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的至少一個(例如一、二、三、四、五、六或七個(例如五、六或七個))胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號進行編號。經修飾的 CH3 域不具有位置 437 處之 G、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 D 的組合，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0241】 在多肽中之經修飾的 CH3 域之一些實施例中，包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中之胺基酸取代中的至少一者係在相對於序列 SEQ ID NO:57 的 β-折疊位置處。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置處之一、二、三或四個胺基酸取代。在特定實施例中，一或多個 β-折疊位置選自由以下組成之群：根據 EU 編號之位置 424、426、438 及 440。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 424 處之胺基酸取代。經修飾的 CH3 域中之 β-折疊位置 424 處之胺基酸取代可為 A。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 426 處之胺基酸取代。β-折疊位置 426 處之胺基酸取代可為 E。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 438 處之胺基酸取代。β-折疊位置 438 處之胺基酸取代可為 Y。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 440 處之胺基酸取代。β-折疊位置 440 處之胺基酸取代可為 L。

【0242】 在多肽中之經修飾的 CH3 域之一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 433 處之 H 或 E (例如 H)。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 434 處之 N 或 G (例如 N)。

【0243】 在本文所描述之多肽之一些實施例中，多肽可包含有包含選自以下中之至少一個位置的經修飾的 CH3 域：位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 433 處之 H 或 E、位置 434 處之 N 或 G、位置 438 處之 Y 以及位置 440 處之 L。特定言之，經修飾的 CH3 域可包含選自以下的五個位置：位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y 以及位置 440 處之 L。

TfR 結合多肽

【0244】 本揭露提供了包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的CH3域的多肽，其中經修飾的CH3域包含：(i)序列 $AVX_1WFX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8N$ (SEQ ID NO:65)，其中 X_1 為E、N、F或Y；X_2 為Y、S、A或不存在 (SEQ ID NO:139)；X_3 為G、D、E或N；X_4 為D、G、N或A；X_5 為Q、S、G、A或N；X_6 為K、I、R或G；X_7 為E、L、D或Q；且 X_8 為N、T、S或R；以及(ii)序列 $LFACEVMHEALX_1X_2HYTYKL$ (SEQ ID NO:67)，其中 X_1 為H或E；且 X_2 為N或G。本揭露提供了包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的CH3域的多肽，其中經修飾的 CH3 域包含：(i)序列 $AVEWFX_1X_2X_3X_4KX_5X_6N$ (SEQ ID NO:66)，其中 X_1 為Y或S；X_2 為G、D或E；X_3 為D、G、N或A；X_4 為Q、S或A；X_5 為E或L；且 X_6 為N、T或S；以及(ii)序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【0245】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFYDDSKLTN (SEQ ID NO:58)、AVEWFYGNAKETN (SEQ ID NO:59)、AVEWFYEAQKLNN (SEQ ID NO:60)、AVEWFSEGSKETN (SEQ ID NO:61)、AVEWFSGAQKESN (SEQ ID NO:62)或 AVEWFSGAQKLTN (SEQ ID NO:63)。在一些實施例中，經修飾的CH3域包含序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【0246】 本文所描述之多肽中之經修飾的 CH3 域可包含序列 AVEWFYDDSKLTN (SEQ ID NO:58)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。本文所描述之多肽中之經修飾的 CH3 域可包含序列 AVEWFYGNAKETN (SEQ ID NO:59)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。本文所描述之多肽中之經修飾的 CH3 域可包含序列 AVEWFYEAQKLNN (SEQ ID NO:60)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。本文所描述之多肽中之經修飾的 CH3 域可包含序列 AVEWFSEGSKETN (SEQ ID NO:61)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ

ID NO:64)。本文所描述之多肽中之經修飾的 CH3 域可包含序列 AVEWFSGAQKESN (SEQ ID NO:62)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。本文所描述之多肽中之經修飾的 CH3 域可包含序列 AVEWFSGAQKLTN (SEQ ID NO:63)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【0247】 在多肽之一些實施例中，經修飾的 CH3 域進一步包含有包含 419-421、442 及 443 之位置處之一、二、三、四或五個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。在特定實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 419 處之 Q 或 P、位置 420 處之 G 或 R、位置 421 處之 N 或 G、位置 442 處之 S 或 G，及/或位置 443 處之 L 或 E。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含位置 419 處之 P、位置 420 處之 R、位置 421 處之 G、位置 442 處之 G，及位置 443 處之 E。

【0248】 本揭露提供了包含序列 APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVX$_1$WFX$_2$X$_3$ X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQX$_9$X$_{10}$X$_{11}$LFACEVMHE ALX$_{12}$X$_{13}$HYTYKLLX$_{14}$X$_{15}$SPGK (SEQ ID NO:68)之多肽，其中 X$_1$ 為 E、N、F 或 Y；X$_2$ 為 Y、S、A 或不存在 (SEQ ID NO:140)；X$_3$ 為 G、D、E 或 N；X$_4$ 為 D、G、N 或 A；X$_5$ 為 Q、S、G、A 或 N；X$_6$ 為 K、I、R 或 G；X$_7$ 為 E、L、D 或 Q；X$_8$ 為 N、T、S 或 R；X$_9$ 為 Q 或 P；X$_{10}$ 為 G 或 R；X$_{11}$ 為 N 或 G；X$_{12}$ 為 H 或 E；X$_{13}$ 為 N 或 G；X$_{14}$ 為 S 或 G；且 X$_{15}$ 為 L 或 E。

【0249】 在一些實施例中，本揭露提供了包含以下序列之多肽：APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVX$_1$WFX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQX$_9$X$_{10}$X$_{11}$LFACEVMHEALHNHYTYKLLX$_{12}$X$_{13}$SPGK (SEQ ID NO:69)，其中 X$_1$ 為 E、N、F 或 Y；X$_2$ 為 Y、S、A 或不存在 (SEQ ID NO:141)；X$_3$ 為 G、D、E 或 N；X$_4$ 為 D、G、N 或 A；X$_5$ 為 Q、S、G、A 或 N；X$_6$ 為 K、I、R 或 G；X$_7$ 為 E、L、D 或 Q；X$_8$ 為 N、T、S 或 R；X$_9$ 為 Q 或 P；X$_{10}$ 為 G 或 R；X$_{11}$ 為 N 或 G；X$_{12}$ 為 S 或 G；且 X$_{13}$ 為 L 或 E。

【0250】　在一些實施例中，本揭露提供了包含以下序列之多肽：

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVX$_1$WFX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK (SEQ ID NO:70)，其中 X$_1$ 為 E、N、F 或 Y；X$_2$ 為 Y、S、A 或不存在 (SEQ ID NO:142)；X$_3$ 為 G、D、E 或 N；X$_4$ 為 D、G、N 或 A；X$_5$ 為 Q、S、G、A 或 N；X$_6$ 為 K、I、R 或 G；X$_7$ 為 E、L、D 或 Q；且 X$_8$ 為 N、T、S 或 R。

【0251】　在一些實施例中，本揭露提供了包含以下序列之多肽：

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWFX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$KX$_5$X$_6$NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK (SEQ ID NO:71)，其中 X$_1$ 為 Y 或 S；X$_2$ 為 G、D 或 E；X$_3$ 為 D、G、N 或 A；X$_4$ 為 Q、S 或 A；X$_5$ 為 E 或 L；且 X$_6$ 為 N、T 或 S。

【0252】 在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的胺基酸 111-217 具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性(例如 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性)的序列。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域包含與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的胺基酸 111-217 具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性(例如 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性)的序列，其中 SEQ ID NO:72-77 中之每一者中的根據 EU 編號之位置 380、382-389、422、424、426、433、434、438 及/或 440 處之胺基酸不改變。在某些實施例中，經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的胺基酸 111-217。

【0253】 在一些實施例中，包含本文所描述之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)包含與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性(例如 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性)的序列。在一些實施例中，包含本文所描述之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)包含與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性(例如 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性)的序列，其中 SEQ ID NO:72-77 中之每一者中的根據 EU 編號之位置 380、382-389、422、424、426、433、434、438 及/或 440 處之胺基酸不改變。在某些實施例中，包含本文所描述之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)包含 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列。

【0254】 包含本文所描述之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)可包含：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 D、位置 385 處之 D、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 389 處之 T、位置 419 處之 P、位置 420 處之 R、位置 421 處之 G、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426

處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L、位置 442 處之 G 以及位置 443 處之 E，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0255】 包含本文所描述之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)可包含：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 G、位置 385 處之 N、位置 386 處之 A、位置 387 處之 K、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0256】 包含本文所描述之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)可包含：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 E、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0257】 包含本文所描述之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)可包含：位置 382 處之 F、位置 384 處之 E、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0258】 包含本文所描述之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)可包含：位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 389 處之 S、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0259】 包含本文所描述之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)可包含：位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0260】 在一些實施例中，上文所描述之多肽可進一步包含位置 366 處之 W。在一些實施例中，上文所描述之多肽可進一步包含位置 366 處之 S、位置 368 處之 A 及位置 407 處之 V。在某些實施例中，上文所描述之多肽可進一步包含位置 234 處之 A 及位置 235 處之 A。在某些實施例中，上文所描述之多肽可進一步包含位置 329 處之 Gly 或 Ser。在一些實施例中，上文所描述之多肽可進一步包含位置 428 處之 L 及位置 434 處之 S。該等位置係根據 EU 編號確定的。

VI. 額外的多肽修飾

【0261】 包含如本文所提供之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)亦可包含額外修飾，*例如*以提供多肽之隆凸及孔洞異二聚化、以調節效應功能、以延長血清半衰期、以影響醣基化及/或以降低人類中之免疫原性。

用於異二聚化之多肽修飾

【0262】 在一些實施例中，包含本文所描述之經修飾的 CH3 域的多肽(例如 Fc 多肽)包括突變以促進異二聚體形成且阻礙同二聚體形成。此等修飾例如在希望二聚體之多肽中僅一種具有 CD98hc 或 TfR 結合位點(*亦即*單價 CD98hc 或 TfR 結合物)之情況下係適用的。

【0263】 隆凸至孔洞法通常涉及在多肽(例如 Fc 多肽)之界面處引入突起(「隆凸」)且在第二多肽(例如 Fc 多肽)之界面中引入對應空腔(「孔洞」)，從而使得突起可定位於空腔中以便促進異二聚體形成且由此阻礙同二聚體形成。藉由用較大側鏈(*例如* Tyr 或 Trp)置換來自第一多肽(例如 Fc 多肽)界面之較小胺基酸側鏈來構築突起。藉由用較小胺基酸側鏈(*例如* Ala 或 Thr)置換較大胺基酸側鏈在第二多肽(例如 Fc 多肽)之界面中產生大小與突起相同或相似之補償性空腔。在一些實施例中，此類額外突變在多肽(例如 Fc 多肽)中不會對多肽與 CD98hc 或 TfR 之結合具有負面效應之位置處。

【0264】 在用於二聚化之隆凸及孔洞方法之一個說明性實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)中之一者的位置 366 包含代替天然 Thr 之 Trp。二聚體中之另一多肽在位置 407 處具有代替天然 Tyr 之 Val。另一多肽(例如 Fc 多肽)可進一步包含取代，其中位置 366 處之天然 Thr 經 Ser 取代且位置 368 處之天然 Leu 經 Ala 取代。因此，多肽(例如 Fc 多肽)中之一者具有 T366W 隆凸突變且另一多肽(例如 Fc 多肽)具有 Y407V 孔洞突變，其通常伴隨有 T366S 及 L368A 孔洞突變。如上所述，所有位置均按照 EU 編號進行編號。

【0265】 在一些實施例中，存在於多肽二聚體(例如 Fc 多肽二聚體)中之一種或兩種多肽(例如 Fc 多肽)亦可經工程改造以含有用於異二聚化之其他修飾，*例如*對 CH3-CH3 界面內作為天然帶電荷或疏水性補丁修飾之接觸殘基進行靜電工程改造。

【0266】 隆凸至孔洞法(*例如*一種多肽(例如 Fc 多肽)上之 T366W 隆凸取代以及另一多肽(例如 Fc 多肽)上之 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞取代)可與本文所描述之多肽(*例如*具有 SEQ ID NO:28-45 中之任一者的序列的 CD98hc 結合多肽，或具有 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列或表 29 中所示之純系中之任一者的序列的 TfR 結合多肽)中之任一者一起使用。

【0267】 在一些實施例中，兩種多肽(例如 Fc 多肽)中之僅一種包含 CD98hc 結合位點(*例如*具有 SEQ ID NO:28-45 中之任一者的序列的 CD98hc 結合多肽)，而另一多肽(例如 Fc 多肽)不含有 CD98hc 結合位點。在特定實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)中之一者為 CD98hc 結合多肽且含有隆凸突變(*例如* T366W)，而另一多肽(例如 Fc 多肽)不與 CD98hc 結合且含有孔洞突變(*例如* T366S、L368A 及 Y407V)。在其他實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)中之一者為 CD98hc 結合多肽且含有孔洞突變(*例如* T366S、L368A 及 Y407V)，而另一多肽(例如 Fc 多肽)不與 CD98hc 結合且含有隆凸突變(*例如* T366W)。

【0268】 在一些實施例中，兩種多肽(例如 Fc 多肽)中之僅一種包含 TfR 結合位點(*例如*具有 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列或表 29 中所示之純系中之任一者的序列的 TfR 結合多肽)，而另一多肽(例如 Fc 多肽)不含有 TfR 結合位點。在特定實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)中之一者為 TfR 結合多肽且含有隆凸突變(*例如* T366W)，而另一多肽(例如 Fc 多肽)不與 TfR 結合且含有孔洞突變(*例如* T366S、L368A 及 Y407V)。在其他實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)中之一者為 TfR 結合多肽且含有孔洞突變(*例如* T366S、L368A 及 Y407V)，而另一多肽(例如 Fc 多肽)不與 TfR 結合且含有隆凸突變(*例如* T366W)。

【0269】 在特定實施例中，與 CD98hc 特異性結合的多肽二聚體(例如 Fc 多肽二聚體)可具有第一多肽(例如 Fc 多肽)，該第一多肽具有 T366W 隆凸突變且與 SEQ ID NO:28-45 中之任一者至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致，以及第二多肽(例如 Fc 多肽)，該第二多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變且與 SEQ ID NO:1 至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致。在其他實施例中，與 CD98hc 特異性結合的多肽二聚體(例如 Fc 多肽二聚體)可具有第一多肽(例如 Fc 多肽)，該第一多肽具有 T366W 隆凸突變且與 SEQ ID NO:1 至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致，以及第二多肽(例如 Fc 多肽)，該第二多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變且與 SEQ ID NO:28-45 中之任一者至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致。在其他實施例中，與 CD98hc 特異性結合的多肽二聚體(例如 Fc 多肽二聚體)可具有第一多肽(例如 Fc 多肽)，該第一多肽具有 T366W 隆凸突變且與 SEQ ID NO:28-45 至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致，以及第二多肽(例如 Fc 多肽)，該第二多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變且與 SEQ ID No:28-45 中之任一者至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致。

【0270】　在特定實施例中，與 TfR 特異性結合的多肽二聚體(例如 Fc 多肽二聚體)可具有第一多肽(例如 Fc 多肽)，該第一多肽具有 T366W 隆凸突變且與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列或表 29 中所示之純系中之任一者的序列至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致，以及第二多肽(例如 Fc 多肽)，該第二多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變且與 SEQ ID NO:1 至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致。在其他實施例中，與 TfR 特異性結合的多肽二聚體(例如 Fc 多肽二聚體)可具有第一多肽(例如 Fc 多肽)，該第一多肽具有 T366W 隆凸突變且與 SEQ ID NO:1 至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致，以及第二多肽(例如 Fc 多肽)，該第二多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變且與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列或表 29 中所示的純系中之任一者的序列至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致。在其他實施例中，與 TfR 特異性結合的 Fc 多肽二聚體(例如 Fc 多肽二聚體)可具有第一多肽(例如 Fc 多肽)，該第一多肽具有 T366W 隆凸突變且與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列或表 29 中所示之純系中之任一者的序列至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致，以及第二多肽(例如 Fc 多肽)，該第二多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變且與

SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列或表 29 中所示之純系中之任一者的序列至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致。

用於調節效應功能之多肽修飾

【0271】 在一些實施例中，本文所描述之多肽二聚體為包含兩種 Fc 多肽之 Fc 多肽二聚體。在一些實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩種 Fc 多肽可包含減少或消除效應功能之修飾，*亦即*在與介導效應功能之效應細胞上表現之 Fc 受體結合時，具有誘導某些生物功能的降低的能力。效應細胞包括但不限於單核球、巨噬細胞、嗜中性球、樹突細胞、嗜酸性球、肥大細胞、血小板、B 細胞、大顆粒淋巴球、Langerhans 氏細胞、自然殺手(NK)細胞及細胞毒性 T 細胞。抗體效應功能之實例包括但不限於 C1q 結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc 受體結合、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP)、下調細胞表面受體(*例如* B 細胞受體)及 B 細胞活化。

【0272】 降低效應功能之說明性 Fc 多肽突變包括但不限於 CH2 域中，*例如*根據 EU 編號方案之位置 234 及 235 處，及/或位置 329 處之取代。舉例而言，在一些實施例中，兩種 Fc 多肽包含位置 234 及 235 處之 Ala 殘基(在本文中亦稱為「LALA」)。在一些實施例中，兩種 Fc 多肽均包含位置 329 處之 Gly 殘基(在本文中亦稱為「P329G」或「PG」)或位置 329 處之 Ser 殘基(在本文中亦稱為「P329S」或「PS」)。在一些實施例中，兩種 Fc 多肽包含位置 234 及 235 處之 Ala 殘基，以及位置 329 處之 Gly 殘基(在本文中亦稱為「LALA PG」)。在一些實施例中，兩種 Fc 多肽包含位置 234 及 235 處之 Ala 殘基，以及位置 329 處之 Ser 殘基(在本文中亦稱為「LALA PS」)。

【0273】 調節效應功能之額外 Fc 多肽突變包括但不限於以下：位置 329 可具有突變，其中 Pro 經 Gly、Ala、Ser 或 Arg 或足夠大以破壞 Fc/Fcγ 受體界面之胺

基酸殘基取代，該 Fc/Fcγ 受體界面係在 Fc 之脯胺酸 329 與 FcγRIII 之 Trp 殘基 Trp87 及 Trp110 之間形成。額外說明性取代包括根據 EU 編號方案之 S228P、E233P、L235E、N297A、N297D 及 P331S。亦可存在多個取代，*例如*根據 EU 編號方案，人類 IgG1 之 L234A、L235A 及 P329G；人類 IgG4 之 S228P 及 L235E；人類 IgG1 之 L234A 及 G237A；人類 IgG1 之 L234A、L235A 及 G237A；人類 IgG2 之 V234A 及 G237A；人類 IgG4 之 L235A、G237A 及 E318A；以及人類 IgG4 之 S228P 及 L236E。

【0274】　在一些實施例中，與 CD98hc 特異性結合的多肽(例如 Fc 多肽)包含 LALA 取代及與 SEQ ID NO:28-45 中之任一者具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性的序列。

【0275】　在一些實施例中，與 CD98hc 特異性結合的多肽(例如 Fc 多肽)包含 LALA 及 P329G 或 P329S 取代，以及與 SEQ ID NO:28-45 中之任一者具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性的序列。

【0276】　在一些實施例中，與 TfR 特異性結合的多肽(例如 Fc 多肽)包含 LALA 取代及與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列或表 29 中所示之純系中之任一者的序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性的序列。

【0277】　在一些實施例中，與 TfR 特異性結合的多肽(例如 Fc 多肽)包含 LALA 及 P329G 或 P329S 取代，及與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列或表 29 中所示之純系中之任一者的序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性的序列。

用於延長血清半衰期之多肽修飾

【0278】 在一些實施例中，可將增強血清半衰期之修飾引入本文所描述之任何多肽中。舉例而言，在一些實施例中，本文所描述之多肽二聚體為包含兩種 Fc 多肽之 Fc 多肽二聚體。在一些實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩種 Fc 多肽可包含如根據 EU 編號方案進行編號之 M428L 及 N434S 取代(亦稱為 LS 取代)。替代地，Fc 多肽二聚體中之兩種 Fc 多肽可具有 N434S 或 N434A 取代。替代地，Fc 多肽二聚體中之兩種 Fc 多肽可具有 M428L 取代。在其他實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩種 Fc 多肽可包含 M252Y、S254T 及 T256E 取代。

【0279】 在本文所描述之實施例中之任一者中，與 CD98hc 特異性結合的多肽(例如 Fc 多肽)可進一步包含 LS 取代。舉例而言，在一些實施例中，與 CD98hc 特異性結合的多肽(例如 Fc 多肽)包含 LS 取代及與 SEQ ID NO:28-45 中之任一者具有至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性的序列。

【0280】 在本文所描述之實施例中之任一者中，與 TfR 特異性結合的多肽(例如 Fc 多肽)可進一步包含 LS 取代。舉例而言，在一些實施例中，與 TfR 特異性結合的多肽(例如 Fc 多肽)包含 LS 取代及與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列或表 29 中所示之純系中之任一者的序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性的序列。

移除 C 端離胺酸殘基之多肽

【0281】 在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)之一或兩者之 C 端離胺酸(*例如* Fc 多肽之根據 EU 編號的位置 447 處之 Lys 殘基)可移除。C 端離胺酸殘基在跨越許多物種之免疫球蛋白中高度保守，且可藉由細胞機制在蛋白質產生期間完

全或部分地移除。在一些實施例中，移除 Fc 多肽中之 C 端離胺酸可改良蛋白質之穩定性。

VII. 與 CD98HC 結合之說明性多肽

【0282】　本揭露之經修飾的 CH3 域可與 CH2 域接合，該 CH2 域可為天然存在之 CH2 域或變異 CH2 域，該變異典型地位於 CH2 域之 C 末端處以形成與 CD98hc 結合的多肽(例如 Fc 多肽)。在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含抗體之部分或全部鉸鏈區，該抗體與 CH2 域之 N 末端接合。鉸鏈區可來自任何免疫球蛋白亞類或同種型。說明性免疫球蛋白鉸鏈為 IgG 鉸鏈區，諸如 IgG1 鉸鏈區，*例如*人類 IgG1 鉸鏈胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:4)。

【0283】　在某些實施例中，本文提供了 CD98hc 結合多肽，當與人類 CD98hc 結合時，該等多肽與選自由以下組成之群的位置的殘基中之至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 者結合：SEQ ID NO: 134 之 477、478、479、480、481、482、483、486、499、497、498、500、501 及 502。在某些實施例中，本文提供了 CD98hc 結合多肽，當與人類 CD98hc 結合時，該等多肽與選自由以下組成之群的位置的殘基中之至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 者結合：SEQ ID NO: 134 之 477、478、479、480、481、482、483、486、499、497、498、500、501 及 502，且另外地與選自由以下組成之群的位置之至少 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個額外殘基結合：SEQ ID NO: 134 之 229、231、232、236、235、488、495 及 496，或與選自由以下組成之群的位置之至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個額外殘基結合：SEQ ID NO: 134 之 312、315、348、381、439、444、443、485、484、476、475 及 442。在一些實施例中，本文提供了 CD98hc 結合多肽，當與人類 CD98hc 結合時，該等多肽與 SEQ ID NO: 134 之位置 477、478、479、480、481、482、483、486、499、497、498、500、501 及 502 結合。在某些實施例中，本文提供了 CD98hc 結合多

肽，當與人類 CD98hc 結合時，該等多肽與選自由以下組成之群的位置的殘基中之至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 者結合：SEQ ID NO: 134 之 229、231、232、236、235、486、488、495、496、498、500、499、497、482、481、483、477、480、501、502、478 及 479。在一些實施例中，本文提供了 CD98hc 結合多肽，當與人類 CD98hc 結合時，該等多肽結合 SEQ ID NO: 134 之位置 229、231、232、236、235、486、488、495、496、498、500、499、497、482、481、483、477、480、501、502、478 及 479 處之殘基。在某些實施例中，本文提供了 CD98hc 結合多肽，當與人類 CD98hc 結合時，該等多肽與選自由以下組成之群的位置的殘基中之至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25 或 26 者結合：SEQ ID NO: 134 之 312、315、348、381、439、444、443、485、484、477、483、481、480、478、476、502、499、501、500、498、497、486、479、482、475 及 442。在一些實施例中，本文提供了 CD98hc 結合多肽，當與人類 CD98hc 結合時，該等多肽與 SEQ ID NO: 134 之位置 312、315、348、381、439、444、443、485、484、477、483、481、480、478、476、502、499、501、500、498、497、486、479、482、475 及 442 處之殘基結合。

【0284】　在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)可包含來自表 2A 之序列，且多肽(例如 Fc 多肽)可進一步經修飾以含有如本文所描述之經修飾的 CH3 域中之 CD98hc 結合位點。

表 2A. 用於其他 CD98hc 結合位點修飾或 TfR 結合位點修飾之 Fc 序列

	LALA	LALA-PG	LALA-PS	LS	LALA-LS	LALA-PG-LS	LALA-PS-LS
WT Fc (SEQ ID NO:1)	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:25
具有隆凸之 Fc (SEQ ID NO:5)	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:26
具有孔洞之 Fc (SEQ ID NO:6)	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:24	SEQ ID NO:27

【0285】 在其他實施例中，本文所描述之多肽(例如 Fc 多肽)可進一步與另一部分，例如 Fab 片段接合，從而產生結合 CD98hc 之 Fc-Fab 融合物。在一些實施例中，結合 CD98hc 之 Fc-Fab 融合物包含經修飾的 CH3 域、CH2 域、鉸鏈區及 Fab 片段。Fab 片段可針對任何目標靶標，*例如*治療性神經學靶標，其中藉由經修飾的 CH3 域多肽與 CD98hc 之結合介導的跨 BBB 的胞吞轉送來將 Fab 遞送至靶標。

【0286】 CD98hc 結合多肽(例如 CD98hc 結合 Fc 多肽)亦可與目標多肽而非 Fab 融合。舉例而言，在一些實施例中，CD98hc 結合多肽(例如 CD98hc 結合 Fc 多肽)可與期望靶向 CD98hc 表現細胞或藉由胞吞轉送來遞送穿過內皮細胞，*例如* BBB 的多肽融合。在一些實施例中，CD98hc 結合多肽(例如 CD98hc 結合 Fc 多肽)與可溶蛋白質融合。在再其他實施例中，CD98hc 結合多肽(例如 CD98hc 結合 Fc 多肽)可與適用於蛋白質純化之肽或蛋白質融合，*例如*聚組胺酸、抗原決定基標籤(*例如* FLAG、c-Myc、血球凝集素標籤及其類似物)、麩胱甘肽 S 轉移酶(GST)、硫氧還原蛋白、蛋白 A、蛋白 G 及麥芽糖結合蛋白(MBP)。在一些情況下，與 CD98hc 結合多肽(例如 CD98hc 結合 Fc 多肽)融合的肽或蛋白質可包含蛋白酶裂解位點，諸如因子 Xa 或凝血酶之裂解位點。

CD98hc 結合多肽

LLB2

【0287】 在一些實施例中，與 CD98hc 結合之多肽係來自 LLB2 家族。在一些實施例中，多肽包含由 378、380、382、383、384、385、386、387、389、391、421、422、424、426、428、434、436、438、440、441 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代。在一些實施例中，取代選自位置 378 處之 S、V、D、E 或 Y、位置 380 處之 L、I、M、A、Q、V 或 K、位置 382 處之 N、S、L、M、P、Y、K、A 或 T、位置 383 處之 T、F、N、P、

D、L、H或Q、位置384處之K、R、H、I、L、F、Y、V或Q、位置385處之F或Y、位置386處之V、L、A、I、F、Y、S、T、H、R或E、位置387處之L或I、位置389處之D、Q、A、T、H或V、位置391處之T、V或A、位置421處之E、Q或A、位置422處之L、M、I、T或P、位置424處之A、位置426處之N、位置428處之L、T、P、YF、I、A、K、H或W、位置434處之S、位置436處之L、V、H、F、P、R或W、位置438處之F或W、位置440處之L、P、E、N、V、A、I或D、位置441處之P以及位置442處之A、V、M、Q、F、P、L、Y、K、R、H或M。在一些實施例中，多肽包含SEQ ID NO:5-27中之任一者的序列及由以下組成之一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代：位置378處之S、V、D、E或Y、位置380處之L、I、M、A、Q、V或K、位置382處之N、S、L、M、P、Y、K、A或T、位置383處之T、F、N、P、D、L、H或Q、位置384處之K、R、H、I、L、F、Y、V或Q、位置385處之F或Y、位置386處之V、L、A、I、F、Y、S、T、H、R或E、位置387處之L或I、位置389處之D、Q、A、T、H或V、位置391處之T、V或A、位置421處之E、Q或A、位置422處之L、M、I、T或P、位置424處之A、位置426處之N、位置428處之L、T、P、Y F、I、A、K、H或W、位置434處之S、位置436處之L、V、H、F、P、R或W、位置438處之F或W、位置440處之L、P、E、N、V、A、I或D、位置441處之P以及位置442處之A、V、M、Q、F、P、L、Y、K、R、H或M。

【0288】　在一些實施例中，多肽包含有包含與序列SEQ ID NO:28-43之胺基酸111-217具有至少85%、90%或95%序列一致性的序列的經修飾的恆定域(例如經修飾的CH3域)。在一些實施例中，多肽包含有包含與序列SEQ ID NO:28-43之胺基酸111-217具有至少85%、90%或95%序列一致性的序列的經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)，其中經修飾的恆定域包含由以下組成的一組胺

基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代：位置 378 處之 S、V、D、E 或 Y、位置 380 處之 L、I、M、A、Q、V 或 K、位置 382 處之 N、S、L、M、P、Y、K、A 或 T、位置 383 處之 T、F、N、P、D、L、H 或 Q、位置 384 處之 K、R、H、I、L、F、Y、V 或 Q、位置 385 處之 F 或 Y、位置 386 處之 V、L、A、I、F、Y、S、T、H、R 或 E、位置 387 處之 L 或 I、位置 389 處之 D、Q、A、T、H 或 V、位置 391 處之 T、V 或 A、位置 421 處之 E、Q 或 A、位置 422 處之 L、M、I、T 或 P、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 L、T、P、YF、I、A、K、H 或 W、位置 434 處之 S、位置 436 處之 L、V、H、F、P、R 或 W、位置 438 處之 F 或 W、位置 440 處之 L、P、E、N、V、A、I 或 D、位置 441 處之 P 以及位置 442 處之 A、V、M、Q、F、P、L、Y、K、R、H 或 M。

【0289】　在一些實施例中，多肽包含由 380、382、384、385、386、387、421、422、424、426、428、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代。在一些實施例中，取代選自位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、H 或 Q、位置 385 處之 F 或 Y、位置 386 處之 V、L、I、F、Y 或 E、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、Q 或 A、位置 422 處之 I、T 或 P、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y 或 W、位置 436 處之 R 或 W、位置 438 處之 F 或 W、位置 440 處之 N，以及位置 442 處之 A、Q、K、R、H 或 M。在一些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:5-27 中之任一者的序列及由以下組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代：位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、H 或 Q、位置 385 處之 F 或 Y、位置 386 處之 V、L、I、F、Y 或 E、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、Q 或 A、位置 422 處之 I、T 或 P、位置 424 處之 A、位置 426 處之

N、位置 428 處之 Y 或 W、位置 436 處之 R 或 W、位置 438 處之 F 或 W、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A、Q、K、R、H 或 M。

【0290】 在一些實施例中，多肽包含有包含與序列 SEQ ID NO:28-43 之胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列的經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)，其中經修飾的恆定域包含由以下組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代：位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、H 或 Q、位置 385 處之 F 或 Y、位置 386 處之 V、L、I、F、Y 或 E、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、Q 或 A、位置 422 處之 I、T 或 P、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y 或 W、位置 436 處之 R 或 W、位置 438 處之 F 或 W、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A、Q、K、R、H 或 M。

【0291】 在一些實施例中，與 CD98hc 特異性結合之多肽(例如 Fc 多肽)包含經修飾的 CH3 域，其中經修飾的 CH3 域包含：(i)第一胺基酸序列 $LX_1NX_2X_3X_4X_5L$ (SEQ ID NO:46)，其中 X_1 為任何胺基酸，其中 X_2 為 R、H 或 Q，其中 X_3 為 F 或 Y，其中 X_4 為 V、L、I、F、Y 或 E，其中 X_5 為任何胺基酸；(ii)第二胺基酸序列 $X_1X_2X_3AX_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO:47)，其中 X_1 為 E、N、Q 或 A，其中 X_2 為 I、V、T 或 P，其中 X_3 及 X_4 為任何胺基酸，其中 X_5 為 N 或 S，其中 X_6 為任何胺基酸，其中 X_7 為 Y 或 W；以及(iii)第三胺基酸序列 $X_1X_2X_3X_4NX_5X_6$ (SEQ ID NO:48)，其中 X_1 為 Y、R 或 W，其中 X_2 為任何胺基酸，其中 X_3 為 F 或 W，其中 X_4 及 X_5 為任何胺基酸且其中 X_6 為 A、Q、K、R、H、M 或 S。

LLB2-10-6

【0292】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:28。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置

384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2-10-8

【0293】　在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:29。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的多肽(例如 Fc 多肽)。在另一實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2-10-8-d18

【0294】　在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:30。在一個實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)。

LLB2-10-8-d12

【0295】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:31。在一個實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 H、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)。

LLB2-10-8-d6

【0296】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:32。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的多肽(例如 Fc 多肽)。在另一實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2-10-8-d3

【0297】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:33。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的多肽(例如 Fc 多肽)。在另一實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421

處之 E、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2-10-8-d1

【0298】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:34。在一個實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 N 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)。

LLB2.10.8.10.3

【0299】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:35。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R 的多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2.10.8.10.8

【0300】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:36。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 H 的多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2.10.8.14.3

【0301】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:37。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 436 處之 R、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R 的多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2.10.8.12.5

【0302】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:38。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 H、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2-37

【0303】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:39。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 F、位置 386 處之 H、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 L 的多肽(例如 Fc 多肽)。在另一實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 F、位置 386 處之 H、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 L 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2.10.8.9.11.N

【0304】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:40。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 T、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的多肽(例如 Fc 多肽)。

LLB2.10.8.10.1

【0305】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:41。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 K 的多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2.10.8.4.12

【0306】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:42。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 436 處之 W、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R 的多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB2.10.8.2.1

【0307】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:43。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 L、位置 387 處之 L、位置 421 處

之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A 的多肽(例如 Fc 多肽)。

【0308】 與 CD98hc 特異性結合的來自 LLB2 家族之額外多肽(例如 Fc 多肽)展示於表 A2-A8 及表 A12 中。

表 2B：說明性 CD98hc 結合位點修飾

名稱	修飾組
LLB2-10-6	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A
LLB2-10-8	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A
LLB2-10-8-d18	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A
LLB2-10-8-d12	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 H、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A
LLB2-10-8-d6	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A
LLB2-10-8-d3	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A
LLB2-10-8-d1	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 N
LLB2.10.8.10.3	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R
LLB2.10.8.10.8	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處

名稱	修飾組
	之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 H
LLB2.10.8.14.3	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 436 處之 R、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R
LLB2.10.8.12.5	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 H、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A
LLB2-37	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 F、位置 386 處之 H、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 L
LLB2.10.8.9.11.N	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 T、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A
LLB2.10.8.10.1	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 K
LLB2.10.8.4.12	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 436 處之 W、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R
LLB2.10.8.2.1	位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 L、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A

LLB1

【0309】　在一些實施例中，與 CD98hc 結合之多肽(例如 Fc 多肽)係來自 LLB1 家族。在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含由 378、380、382、383、384、385、386、387、389、421、422、424、426、428、434、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個取代。在一些實施例中，取代選自位置 378 處之 S 或 V、位置 380 處之 D、M、N、P、F 或 H、位置 382 處之 R、Y、F、S、W、Y、K 或

N、位置 383 處之 T、位置 384 處之 L、Y、A、S 或 F、位置 385 處之 F、K、D、M、I、N、Y、L 或 H、位置 386 處之 T、P、E、K、A、V、D、T 或 F、位置 387 處之 N、L、Y、R、F、G、S、D 或 T、位置 389 處之 T、Y 或 F、位置 421 處之 D、E 或 Q、位置 422 處之 I、K、L、R、T、F 或 H、位置 424 處之 V、W、G、L、I、P 或 Y、位置 426 處之 D、A、Q、W、L 或 P、位置 428 處之 L 或 Y、位置 434 處之 S、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I、V、F、N、P 或 S 及位置 440 處之 K、T、P、I 或 F，以及位置 442 處之 Q 或 M。在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含 SEQ ID NO:5-27 中之任一者的序列及由以下組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個取代：位置 378 處之 S 或 V、位置 380 處之 D、M、N、P、F 或 H、位置 382 處之 R、Y、F、S、W、Y、K 或 N、位置 383 處之 T、位置 384 處之 L、Y、A、S 或 F、位置 385 處之 F、K、D、M、I、N、Y、L 或 H、位置 386 處之 T、P、E、K、A、V、D、T 或 F、位置 387 處之 N、L、Y、R、F、G、S、D 或 T、位置 389 處之 T、Y 或 F、位置 421 處之 D、E 或 Q、位置 422 處之 I、K、L、R、T、F 或 H、位置 424 處之 V、W、G、L、I、P 或 Y、位置 426 處之 D、A、Q、W、L 或 P、位置 428 處之 L 或 Y、位置 434 處之 S、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I、V、F、N、P 或 S 及位置 440 處之 K、T、P、I 或 F，以及位置 442 處之 Q 或 M。

【0310】　在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含與序列 SEQ ID NO:44-45 之胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列。在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)，該經修飾的恆定域包含與序列 SEQ ID NO:44-45 之胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列，其中經修飾的恆定域包含由以下組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十

九個取代：位置 378 處之 S 或 V、位置 380 處之 D、M、N、P、F 或 H、位置 382 處之 R、Y、F、S、W、Y、K 或 N、位置 383 處之 T、位置 384 處之 L、Y、A、S 或 F、位置 385 處之 F、K、D、M、I、N、Y、L 或 H、位置 386 處之 T、P、E、K、A、V、D、T 或 F、位置 387 處之 N、L、Y、R、F、G、S、D 或 T、位置 389 處之 T、Y 或 F、位置 421 處之 D、E 或 Q、位置 422 處之 I、K、L、R、T、F 或 H、位置 424 處之 V、W、G、L、I、P 或 Y、位置 426 處之 D、A、Q、W、L 或 P、位置 428 處之 L 或 Y、位置 434 處之 S、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I、V、F、N、P 或 S 及位置 440 處之 K、T、P、I 或 F，以及位置 442 處之 Q 或 M。

【0311】　在一些實施例中，與 CD98hc 結合之多肽(例如 Fc 多肽)係來自 LLB1 家族。在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含由 380、382、384、385、386、387、422、424、426、428、434、438 及 440 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二或十三個取代。在一些實施例中，取代選自位置 380 處之 D、M、N、P、F 或 H、位置 382 處之 R、Y、F、S、W、Y、K 或 N、位置 384 處之 L、Y、A、S 或 F、位置 385 處之 F、K、D、M、I、N、Y、L 或 H、位置 386 處之 T、P、E、K、A、V、D、T 或 F、位置 387 處之 N、L、Y、R、G、S、D 或 T、位置 422 處之 I、K、R、T、F 或 H、位置 424 處之 V、W、G、L、I、P 或 Y、位置 426 處之 D、A、Q、W、L 或 P、位置 428 處之 L、位置 434 處之 S、位置 438 處之 I、F、N、P 或 S 及位置 440 處之 K、T、I 或 F。在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含 SEQ ID NO:5-27 中之任一者的序列及由以下組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二或十三個取代：位置 380 處之 D、M、N、P、F 或 H、位置 382 處之 R、Y、F、S、W、Y、K 或 N、位置 384 處之 L、Y、A、S 或 F、位置 385 處之 F、K、D、M、I、N、Y、L 或 H、位置 386 處之 T、P、E、K、A、V、D、T 或 F、位置 387 處之 N、L、Y、R、G、S、D 或

T、位置 422 處之 I、K、R、T、F 或 H、位置 424 處之 V、W、G、L、I、P 或 Y、位置 426 處之 D、A、Q、W、L 或 P、位置 428 處之 L、位置 434 處之 S、位置 438 處之 I、F、N、P 或 S 及位置 440 處之 K、T、I 或 F。

【0312】 在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)，該經修飾的恆定域包含與序列 SEQ ID NO:44-45 之胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列，其中經修飾的恆定域包含由以下組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二或十三個取代：位置 380 處之 D、M、N、P、F 或 H、位置 382 處之 R、Y、F、S、W、Y、K 或 N、位置 384 處之 L、Y、A、S 或 F、位置 385 處之 F、K、D、M、I、N、Y、L 或 H、位置 386 處之 T、P、E、K、A、V、D、T 或 F、位置 387 處之 N、L、Y、R、G、S、D 或 T、位置 422 處之 I、K、R、T、F 或 H、位置 424 處之 V、W、G、L、I、P 或 Y、位置 426 處之 D、A、Q、W、L 或 P、位置 428 處之 L、位置 434 處之 S、位置 438 處之 I、F、N、P 或 S 以及位置 440 處之 K、T、I 或 F。

【0313】 在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含由 378、380、382、383、384、385、386、387、389、421、422、424、426、428、434、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個取代。在一些實施例中，取代選自位置 378 處之 S 或 V、位置 380 處之 D、位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、Y 或 F、位置 421 處之 D、E 或 Q、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L 或 Y、位置 434 處之 S、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 或 V、位置 440 處之 K 及位置 442 處之 Q 或 M。在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含 SEQ ID NO:5-27 中之任一者的序列及由以下組成的一組胺基酸位置中的至

少八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個：位置 378 處之 S 或 V、位置 380 處之 D、位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、Y 或 F、位置 421 處之 D、E 或 Q、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L 或 Y、位置 434 處之 S、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 或 V、位置 440 處之 K 以及位置 442 處之 Q 或 M。

【0314】　在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)，該經修飾的恆定域包含與序列 SEQ ID NO:44-45 之胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列，其中經修飾的恆定域包含由以下組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個：位置 378 處之 S 或 V、位置 380 處之 D、位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、Y 或 F、位置 421 處之 D、E 或 Q、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L 或 Y、位置 434 處之 S、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 或 V、位置 440 處之 K 以及位置 442 處之 Q 或 M。

【0315】　在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含由 382、383、384、385、386、387、389、421、422、424、426、428、436、438 及 440 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個取代。在一些實施例中，取代選自位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、位置 421 處之 D、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 及位置 440 處之 K。在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含 SEQ ID NO:5-27 中之任一者的序列及由以下組成的一組胺基酸位置中

的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個：位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、位置 421 處之 D、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 以及位置 440 處之 K。

【0316】 在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)包含經修飾的恆定域(例如經修飾的 CH3 域)，該經修飾的恆定域包含與序列 SEQ ID NO:28-43 之胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列，其中經修飾的恆定域包含由以下組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個：位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、位置 421 處之 D、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 及位置 440 處之 K。

【0317】 在一些實施例中，與 CD98hc 特異性結合之多肽(例如 Fc 多肽)包含經修飾的 CH3 域，其中經修飾的 CH3 域包含：(i)第一胺基酸序列 $X_1X_2YKPYX_3T$ (SEQ ID NO:49)，其中 X_1 為 E 或 R，其中 X_2 為 S 或 T，其中 X_3 為任何胺基酸；(ii)第二胺基酸序列 $X_1X_2X_3VX_4DX_5X_6$ (SEQ ID NO:50)，其中 X_1 為 N 或 D，其中 X_2 為 V 或 I，其中 X_3、X_4 及 X_5 為任何胺基酸，其中 X_6 為 M 或 L；以及(iii)第三胺基酸序列 $X_1X_2IX_3X_4$ (SEQ ID NO:51)，其中 X_1 為 Y 或 F，其中 X_2 及 X_3 為任何胺基酸，其中 X_4 為 S 或 K。

LLB1-3-16-2

【0318】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:44。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處

之 T、位置 421 處之 D、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 及位置 440 處之 K 的多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

LLB1-3-16

【0319】 在某些實施例中，多肽包含 SEQ ID NO:45。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、位置 421 處之 D、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 及位置 440 處之 K 的多肽(例如 Fc 多肽)。在一個實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。

【0320】 與 CD98hc 特異性結合的來自 LLB1 家族之額外多肽(例如 Fc 多肽)展示於表 A9-A11 及表 A13 中。

VIII. 與 TFR 結合之說明性多肽

【0321】 本揭露之 CH3 域可與 CH2 域接合，該 CH2 域可為天然存在之 CH2 域或變異 CH2 域，該變異典型地位於 CH2 域之 C 末端處以形成與 TfR 結合的多肽(例如 Fc 多肽)。在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含抗體之部分或全部鉸鏈區，該抗體與 CH2 域之 N 末端接合。鉸鏈區可來自任何免疫球蛋白亞類或同種型。說明性免疫球蛋白鉸鏈為 IgG 鉸鏈區，諸如 IgG1 鉸鏈區，*例如*人類 IgG1 鉸鏈胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:4)。

【0322】 在一些實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)可包含來自表 2A 之序列，且多肽(例如 Fc 多肽)可進一步經修飾以含有如本文所描述之經修飾的 CH3 域中之 TfR 結合位點。

【0323】 在其他實施例中，多肽(例如 Fc 多肽)可進一步與另一部分，例如 Fab 片段接合，從而產生結合 TfR 之 Fc-Fab 融合物。在一些實施例中，結合 TfR 之

Fc-Fab 融合物包含經修飾的 CH3 域、CH2 域、鉸鏈區及 Fab 片段。Fab 片段可針對任何目標靶標，*例如*治療性神經學靶標，其中藉由經修飾的 CH3 域多肽與 TfR 之結合介導的跨 BBB 的胞吞轉送來將 Fab 遞送至靶標。

【0324】　TfR 結合多肽(例如 TfR 結合 Fc 多肽)亦可與目標多肽而非 Fab 融合。舉例而言，在一些實施例中，TfR 結合多肽(例如 TfR 結合 Fc 多肽)可與期望靶向 TfR 表現細胞或藉由胞吞轉送來遞送穿過內皮細胞，*例如* BBB 的多肽融合。在一些實施例中，TfR 結合多肽(例如 TfR 結合 Fc 多肽)與可溶蛋白質融合。在再其他實施例中，TfR 結合多肽(例如 TfR 結合 Fc 多肽)可與適用於蛋白質純化之肽或蛋白質融合，*例如*聚組胺酸、抗原決定基標籤(*例如* FLAG、c-Myc、血球凝集素標籤及其類似物)、麩胱甘肽 S 轉移酶(GST)、硫氧還原蛋白、蛋白 A、蛋白 G 及麥芽糖結合蛋白(MBP)。在一些情況下，與 TfR 結合多肽(例如 TfR 結合 Fc 多肽)融合的肽或蛋白質可包含蛋白酶裂解位點，諸如因子 Xa 或凝血酶之裂解位點。

TfR 結合多肽

42.2.19

【0325】　在某些實施例中，多肽包含序列 SEQ ID NO:72。此外，多肽可包含 SEQ ID NO:78、84、90、96、102、108、114 及 120 中之任一者的序列。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 D、位置 385 處之 D、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 389 處之 T、位置 419 處之 P、位置 420 處之 R、位置 421 處之 G、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L、位置 442 處之 G 以及位置 443 處之 E 的多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。在另一實施例中，單

價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變。在另一實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 D、位置 385 處之 D、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 389 處之 T、位置 419 處之 P、位置 420 處之 R、位置 421 處之 G、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L、位置 442 處之 G 以及位置 443 處之 E 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。

42.2.3-1H

【0326】 在某些實施例中，多肽包含序列 SEQ ID NO:73。此外，多肽可包含 SEQ ID NO:79、85、91、97、103、109、115 及 121 中之任一者的序列。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 G、位置 385 處之 N、位置 386 處之 A、位置 387 處之 K、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L 的多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。在另一實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變。在另一實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 G、位置 385 處之 N、位置 386 處之 A、位置 387 處之 K、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。

42.8.196

【0327】　在某些實施例中，多肽包含序列 SEQ ID NO:74。此外，多肽可包含 SEQ ID NO:80、86、92、98、104、110、116 及 122 中之任一者的序列。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 E、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L 的多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。在另一實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變。在另一實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 E、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。

42.8.80

【0328】　在某些實施例中，多肽包含序列 SEQ ID NO:75。此外，多肽可包含 SEQ ID NO:81、87、93、99、105、111、117 及 123 中之任一者的序列。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 382 處之 F、位置 384 處之 E、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L 的多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。在另一實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變。在另一實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 382 處之 F、位置 384 處之 E、位置 386 處之 S、位置

387 處之 K、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。

42.8.15

【0329】 在某些實施例中，多肽包含序列 SEQ ID NO:76。此外，多肽可包含 SEQ ID NO:82、88、94、100、106、112、118 及 124 中之任一者的序列。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 389 處之 S、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L 的多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。在另一實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變。在另一實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 389 處之 S、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。

42.8.17

【0330】 在某些實施例中，多肽包含序列 SEQ ID NO:77。此外，多肽可包含 SEQ ID NO:83、89、95、101、107、113、119 及 125 中之任一者的序列。在一個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)包含具有位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L 的多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一

個實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366W 隆凸突變。在另一實施例中，單價二聚體(例如單價 Fc 二聚體)中之多肽(例如 Fc 多肽)進一步包含 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變。在另一實施例中，二價二聚體(例如二價 Fc 二聚體)包含各自具有位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L 的兩種多肽(例如 Fc 多肽)，其中位置係根據 EU 編號確定的。

IX. 用於 CD98HC 結合位點修飾之二聚體

【0331】　在一些實施例中，與 CD98hc 結合之多肽(例如 Fc 多肽)可形成包含兩種多肽(例如 Fc 多肽)之二聚體(例如 Fc 二聚體)。二聚體可為異二聚體或同二聚體。

二價結合 CD98hc 之二聚體

【0332】　在一些實施例中，二聚體為包含兩種 Fc 多肽之 Fc 二聚體，其中各 Fc 多肽含有 CD98hc 結合位點(*亦即*二價結合 CD98hc)。在二價結合 CD98hc 之 Fc 二聚體中，第一及第二 Fc 多肽可包含相同的經修飾的 CH3 域。在其他實施例中，第二 Fc 多肽可包含與第一 Fc 多肽中不同的經修飾的 CH3 域，以提供第二 CD98hc 結合位點。

【0333】　在一些實施例中，與本文所描述之 CD98hc 特異性結合的二價 Fc 二聚體包含來自表 2C 之第一與第二 Fc 多肽對，且(i)第一及第二 Fc 多肽中之每一者進一步經修飾以在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 CD98hc 結合位點，或(ii)其中第一及第二 Fc 多肽在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 CD98hc 結合位點。在其他實施例中，與本文所描述之 CD98hc 特異性結合的二價 Fc 二聚體包含來自表 2C 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2C 之第一 Fc 多肽序列的序列具有至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2C 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一及第二 Fc 多肽中之每一者進一步經修飾以在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 CD98hc 結合位點。在一個實施例中，與本文所描述之 CD98hc 特異性結合的二價 Fc 二聚體包含來自表 2C 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2C 之第一 Fc 多肽序列的序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2C 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一及第二 Fc 多肽中之每一者進一步經修飾以在包含以下之經修飾的 CH3 域中含有 CD98hc 結合位點：(i)由 380、382、384、385、386、387、421、422、424、426、428、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代。在一些實施例中，取代選自位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、H 或 Q、位置 385 處之 F 或 Y、位置 386 處之 V、L、I、F、Y 或 E、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、Q 或 A、位置 422 處之 I、T 或 P、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y 或 W、位置 436 處之 R 或 W、位置 438 處之 F 或 W、位置 440 處之 N 以及位置 442 處之 A、Q、K、R、H 或 M；(ii)由以下組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代：位置 378 處之 S、V、D、E 或 Y、位置 380 處之 L、I、M、A、Q、V 或 K、位置 382 處之 N、S、L、M、P、Y、K、A 或 T、位置 383 處之 T、F、N、P、D、L、H 或 Q、位置 384 處之 K、R、H、I、L、F、Y、V 或 Q、位置 385 處之 F 或 Y、位置 386 處之 V、L、A、I、F、Y、S、T、H、R 或 E、位置 387 處之 L 或 I、位

置 389 處之 D、Q、A、T、H 或 V、位置 391 處之 T、V 或 A、位置 421 處之 E、Q 或 A、位置 422 處之 L、M、I、T 或 P、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 L、T、P、YF、I、A、K、H 或 W、位置 434 處之 S、位置 436 處之 L、V、H、F、P、R 或 W、位置 438 處之 F 或 W、位置 440 處之 L、P、E、N、V、A、I 或 D、位置 441 處之 P 以及位置 442 處之 A、V、M、Q、F、P、L、Y、K、R、H 或 M；或(iii)由以下組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個取代：位置 378 處之 S 或 V、位置 380 處之 D、M、N、P、F 或 H、位置 382 處之 R、Y、F、S、W、Y、K 或 N、位置 383 處之 T、位置 384 處之 L、Y、A、S 或 F、位置 385 處之 F、K、D、M、I、N、Y、L 或 H、位置 386 處之 T、P、E、K、A、V、D、T 或 F、位置 387 處之 N、L、Y、R、F、G、S、D 或 T、位置 389 處之 T、Y 或 F、位置 421 處之 D、E 或 Q、位置 422 處之 I、K、L、R、T、F 或 H、位置 424 處之 V、W、G、L、I、P 或 Y、位置 426 處之 D、A、Q、W、L 或 P、位置 428 處之 L 或 Y、位置 434 處之 S、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I、V、F、N、P 或 S 及位置 440 處之 K、T、P、I 或 F，以及位置 442 處之 Q 或 M。

【0334】　在一個實施例中，與本文所描述之 CD98hc 特異性結合的二價 Fc 二聚體包含來自表 2C 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2C 之第一 Fc 多肽序列的序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2C 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一及第二 Fc 多肽中之每一者進一步經修飾以在包含選自表 2B 之修飾組的經修飾的 CH3 域中含有 CD98hc 結合位點。

單價結合 CD98hc 之二聚體

【0335】 在一些實施例中，二聚體為包含兩種 Fc 多肽之單價 Fc 二聚體，其中單價 Fc 二聚體中之兩種 Fc 多肽之僅一者包含 CD98hc 結合位點，而另一 Fc 多肽不與 CD98hc 結合。另外，Fc 多肽可含有用於促進 Fc 二聚體異二聚化的修飾(*例如* T366W；以及 T366S、L368A 及 Y407V)。在一些實施例中，與本文所描述之 CD98hc 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，且第一 Fc 多肽進一步經修飾以在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 CD98hc 結合位點。在其他實施例中，與本文所描述之 CD98hc 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列的序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2D 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一 Fc 多肽進一步經修飾以在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 CD98hc 結合位點。在一個實施例中，與本文所描述之 CD98hc 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列的序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2D 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一 Fc 多肽進一步經修飾以在包含以下之經修飾的 CH3 域中含有 CD98hc 結合位點：(i)由 380、382、384、385、386、387、421、422、424、426、428、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代。在一些實施例中，取代選自位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、H 或 Q、位置 385 處之

F或Y、位置386處之V、L、I、F、Y或E、位置387處之L、位置421處之E、Q或A、位置422處之I、T或P、位置424處之A、位置426處之N、位置428處之Y或W、位置436處之R或W、位置438處之F或W、位置440處之N以及位置442處之A、Q、K、R、H或M；(ii)由以下組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代：位置378處之S、V、D、E或Y、位置380處之L、I、M、A、Q、V或K、位置382處之N、S、L、M、P、Y、K、A或T、位置383處之T、F、N、P、D、L、H或Q、位置384處之K、R、H、I、L、F、Y、V或Q、位置385處之F或Y、位置386處之V、L、A、I、F、Y、S、T、H、R或E、位置387處之L或I、位置389處之D、Q、A、T、H或V、位置391處之T、V或A、位置421處之E、Q或A、位置422處之L、M、I、T或P、位置424處之A、位置426處之N、位置428處之L、T、P、Y F、I、A、K、H或W、位置434處之S、位置436處之L、V、H、F、P、R或W、位置438處之F或W、位置440處之L、P、E、N、V、A、I或D、位置441處之P以及位置442處之A、V、M、Q、F、P、L、Y、K、R、H或M；或(iii)由以下組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個取代：位置378處之S或V、位置380處之D、M、N、P、F或H、位置382處之R、Y、F、S、W、Y、K或N、位置383處之T、位置384處之L、Y、A、S或F、位置385處之F、K、D、M、I、N、Y、L或H、位置386處之T、P、E、K、A、V、D、T或F、位置387處之N、L、Y、R、F、G、S、D或T、位置389處之T、Y或F、位置421處之D、E或Q、位置422處之I、K、L、R、T、F或H、位置424處之V、W、G、L、I、P或Y、位置426處之D、A、Q、W、L或P、位置428處之L或Y、位置434處之S、位置436處之F、位置438處之I、V、F、N、P或S及位置440處之K、T、P、I或F，以及位置442處之Q或M。

【0336】 舉例而言，來自表 2D 之二聚體對 K 的第一 Fc 多肽(*亦即* SEQ ID NO:11)進一步經修飾以包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。

【0337】 在一個實施例中，與本文所描述之 CD98hc 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列的序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2B 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一 Fc 多肽進一步經修飾以在包含選自表 2B 之修飾組的經修飾的 CH3 域中含有 CD98hc 結合位點。

X. 用於 TFR 結合位點修飾之二聚體

【0338】 在一些實施例中，與 TfR 結合之多肽(例如 Fc 多肽)可形成包含兩種多肽(例如 Fc 多肽)之二聚體(例如 Fc 二聚體)。二聚體可為異二聚體或同二聚體。

二價結合 TfR 之二聚體

【0339】 在一些實施例中，二聚體為包含兩種多肽(例如 Fc 多肽)之 Fc 二聚體，其中各 Fc 多肽含有 TfR 結合位點(*亦即*二價結合 TfR)。在二價結合 TfR 之 Fc 二聚體中，第一及第二 Fc 多肽可包含相同的 CH3 域。在其他實施例中，第二 Fc 多肽可包含與第一 Fc 多肽中不同的 CH3 域，以提供第二 TfR 結合位點。

【0340】 在一些實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的二價 Fc 二聚體包含來自表 2C 之第一與第二 Fc 多肽對，且(i)第一及第二 Fc 多肽中之每一者進一步經修飾以在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 CD98hc 結合位點，或

(ii)其中第一及第二Fc多肽在如本文所描述之經修飾的CH3域中含有CD98hc結合位點。在其他實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的二價 Fc 二聚體包含來自表 2C 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一 Fc 多肽與來自表 2C 之第一 Fc 多肽序列具有至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二 Fc 多肽與來自表 2C 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一及第二 Fc 多肽中之每一者進一步經修飾以在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點。

【0341】　在一個實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的二價 Fc 二聚體包含來自表 2C 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一 Fc 多肽與來自表 2C 之第一 Fc 多肽序列具有至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二 Fc 多肽與來自表 2C 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一及第二 Fc 多肽中之每一者進一步經修飾以在包含以下之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點：包含 380 及 382-389 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代及/或一或兩個胺基酸缺失；以及包含 422、424、426、433、434、438 及 440 之一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，取代及/或缺失選自：位置 380 處之 E、N、F 或 Y、位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、S、A 或胺基酸缺失、位置 384 處之 G、D、E 或 N、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S、G、A 或 N、位置 387 處之 K、I、R 或 G、位置 388 處之 E、L、D 或 Q、位置 389 處之 N、T、S 或 R、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置

426 處之 E、位置 433 處之 H 或 E、位置 434 處之 N 或 G、位置 438 處之 Y 及位置 440 處之 L。

【0342】 在一個實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的二價 Fc 二聚體包含來自表 2C 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一 Fc 多肽與來自表 2C 之第一 Fc 多肽序列具有至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二 Fc 多肽與來自表 2C 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一及第二 Fc 多肽中之每一者進一步經修飾以在包含以下之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點：包含 380 及 382-389 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代(例如位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y 或 S、位置 384 處之 G、D 或 E、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S 或 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 E 或 L 以及位置 389 處之 N、T 或 S)；以及包含 422、424、426、433、434、438 及 440 之一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代(例如位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y 以及位置 440 處之 L)，其中位置係根據 EU 編號確定的。

單價結合 TfR 之二聚體

【0343】 在一些實施例中，二聚體為包含兩種 Fc 多肽之單價 Fc 二聚體，其中單價 Fc 二聚體中之兩種 Fc 多肽之僅一者包含 TfR 結合位點，而另一 Fc 多肽不與 TfR 結合。另外，Fc 多肽可含有用於促進 Fc 二聚體異二聚化的修飾(*例如* T366W；以及 T366S、L368A 及 Y407V)。在一些實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，且第一 Fc 多肽進一步經修飾以在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點。在一些實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表

2D 之第一與第二 Fc 多肽對，且第二 Fc 多肽進一步經修飾以在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點。

【0344】　在其他實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列的序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2D 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一 Fc 多肽進一步經修飾以在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點。

【0345】　在一個實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2D 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一 Fc 多肽進一步經修飾以在包含以下之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點：包含 380 及 382-389 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代及/或一或兩個胺基酸缺失；以及包含 422、424、426、433、434、438 及 440 之一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，取代及/或缺失選自：位置 380 處之 E、N、F 或 Y、位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、S、A 或胺基酸缺失、位置 384 處之 G、D、E 或 N、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S、G、A 或 N、位置 387 處之 K、I、R 或 G、位置 388 處之 E、L、D 或 Q、位置 389 處之 N、

T、S 或 R、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 433 處之 H 或 E、位置 434 處之 N 或 G、位置 438 處之 Y 及位置 440 處之 L。

【0346】　在一個實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2D 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一 Fc 多肽進一步經修飾以在包含以下之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點：包含 380 及 382-389 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代(例如位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y 或 S、位置 384 處之 G、D 或 E、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S 或 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 E 或 L 以及位置 389 處之 N、T 或 S)；以及包含 422、424、426、433、434、438 及 440 之一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代(例如位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y 以及位置 440 處之 L)，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0347】　在其他實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列的序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2D 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第二 Fc 多肽進一步經修飾以在如本文所描述之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點。

【0348】　在一個實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2D 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第二 Fc 多肽進一步經修飾以在包含以下之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點：包含 380 及 382-389 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代及/或一或兩個胺基酸缺失；以及包含 422、424、426、433、434、438 及 440 之一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代，其中位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，取代及/或缺失選自：位置 380 處之 E、N、F 或 Y、位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、S、A 或胺基酸缺失、位置 384 處之 G、D、E 或 N、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S、G、A 或 N、位置 387 處之 K、I、R 或 G、位置 388 處之 E、L、D 或 Q、位置 389 處之 N、T、S 或 R、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 433 處之 H 或 E、位置 434 處之 N 或 G、位置 438 處之 Y 及位置 440 處之 L。

【0349】　在一個實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二多肽與來自表 2D 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第二 Fc 多肽進一步經修飾以在包含以下之經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點：包含 380 及 382-389 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八

個胺基酸取代(例如位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y 或 S、位置 384 處之 G、D 或 E、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S 或 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 E 或 L 以及位置 389 處之 N、T 或 S)；以及包含 422、424、426、433、434、438 及 440 之一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代(例如位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y 以及位置 440 處之 L)，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0350】 舉例而言，來自表 2D 之二聚體對 K 的第一 Fc 多肽(*亦即* SEQ ID NO:11)進一步經修飾以包含有包含 380 及 382-389 的一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代(例如位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y 或 S、位置 384 處之 G、D 或 E、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S 或 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 E 或 L 以及位置 389 處之 N、T 或 S)；以及包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代(例如位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y 以及位置 440 處之 L)，其中位置係根據 EU 編號確定的。

【0351】 在一個實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與第二 Fc 多肽對，其中第一 Fc 多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列具有至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二 Fc 多肽與來自表 2D 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85% (*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第一 Fc 多肽進一步經修飾以在包含選自表 29 之列的修飾組(例如來自表 29 中之純系 42.2.19、42.2.3-1H、42.8.196、42.8.80、42.8.15 或 42.8.17 的 TfR 結合位點修飾)的經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點。在一個實施例中，與本文所描述之 TfR 特異性結合的單價 Fc 二聚體包含來自表 2D 之第一與

第二 Fc 多肽對，其中第一 Fc 多肽與來自表 2D 之第一 Fc 多肽序列具有至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，其中第二 Fc 多肽與來自表 2D 之第二 Fc 多肽序列具有至少 85%(*例如*至少 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)或 100%一致性，且其中第二 Fc 多肽進一步經修飾以在包含選自表 29 之列的修飾組(例如來自表 29 中之純系 42.2.19、42.2.3-1H、42.8.196、42.8.80、42.8.15 或 42.8.17 的 TfR 結合位點修飾)的經修飾的 CH3 域中含有 TfR 結合位點。

【0352】 在另一態樣中，本揭露提供了具有如下表 2C 及 2D 中所列之第一及第二 Fc 多肽之序列的 Fc 多肽二聚體：

表 2C. 用於二價 CD98hc 結合位點修飾或 TfR 結合位點修飾之二聚體組合

二聚體編號	**第一 Fc 多肽:第二 Fc 多肽**	**第一 Fc 多肽**	**第二 Fc 多肽**
A	WT:WT	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:1
B	LALA:LALA	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:7
C	LALA-PG:LALA-PG	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:10
D	LALA-PS:LALA-PS	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:13
E	LS:LS	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:16
F	LALA-LS:LALA-LS	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:19
G	LALA-PG-LS:LALA:PG:LS	SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:22
H	LALA-PS-LS:LALA:PS:LS	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:25

表 2D. 用於單價 CD98hc 結合位點修飾或 TfR 結合位點修飾之隆凸-孔洞二聚體組合

二聚體編號	**第一 Fc 多肽:第二 Fc 多肽**	**第一 Fc 多肽**	**第二 Fc 多肽**
I	隆凸:孔洞	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:6
J	隆凸-LALA:孔洞:LALA	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:9
K	隆凸-LALA-PG:孔洞:LALA-PG	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:12
L	隆凸-LALA-PS:孔洞:LALA-PS	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:15
M	隆凸-LS:孔洞-LS	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18
N	隆凸-LALA-LS:孔洞-LALA-LS	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:21
O	隆凸-LALA-PG-LS:孔洞:LALA-PG-LS	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:24
P	隆凸-LALA-PS-LS:孔洞:LALA-PS-LS	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:27
Q	孔洞:隆凸	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:5
R	孔洞:LALA:隆凸-LALA	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:8

二聚體編號	第一 Fc 多肽:第二 Fc 多肽	第一 Fc 多肽	第二 Fc 多肽
S	孔洞:LALA-PG:隆凸-LALA-PG	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:11
T	孔洞:LALA-PS:隆凸-LALA-PS	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:14
U	孔洞-LS:隆凸-LS	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:17
V	孔洞-LALA-LS:隆凸-LALA-LS	SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:20
W	孔洞:LALA-PG-LS:隆凸-LALA-PG-LS	SEQ ID NO:24	SEQ ID NO:23
X	孔洞:LALA-PS-LS:隆凸-LALA-PS-LS	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:26

XI. 綴合物

【0353】 在一些實施例中，本文所描述之多肽(例如 Fc 多肽)經由接頭連接至劑，*例如*內化至細胞中及/或用於跨內皮細胞(諸如 BBB)胞吞轉送之劑。接頭可為適合於將劑接合至多肽之任何接頭。在一些實施例中，連接為酶可裂解的。在某些實施例中，連接可藉由中樞神經系統中存在之酶裂解。

【0354】 在一些實施例中，接頭為肽接頭。肽接頭可允許劑及多肽相對於彼此旋轉；及/或對蛋白酶之消化具有抗性。在一些實施例中，接頭可為柔性連接體，*例如*含有諸如 Gly、Asn、Ser、Thr、Ala 及其類似者之胺基酸。此類接頭係使用已知參數設計的。舉例而言，接頭可具有重複序列，諸如 Gly-Ser 重複序列。

【0355】 在各種實施例中，綴合物可使用熟知的化學交聯試劑及方案產生。舉例而言，交聯劑為異雙功能交聯劑，其可用於以逐步方式連接分子。異雙功能交聯劑提供了設計用於綴合蛋白質之更具特異性偶合方法的能力，從而減少了非所要副反應(諸如同源蛋白質聚合物)的發生。廣泛範圍的異雙功能交聯劑在此項技術中係已知的，該等交聯劑包括 N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)或其水溶性類似物 N-羥基磺基琥珀醯亞胺(磺基-NHS)、4-(N-順丁烯二醯亞胺甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯(SMCC)、間順丁烯二醯亞胺苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯(MBS)；胺基苯甲酸 N-琥珀醯亞胺(4-碘乙醯基)酯(SIAB)、4-(對順丁烯二醯亞胺苯基)丁酸琥珀醯亞胺酯(SMPB)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(EDC)；4-琥珀醯亞胺氧羰基-a-甲基-a-(2-吡啶基二硫代)-甲苯(SMPT)、3-(2-吡啶

基二硫代)丙酸 N-琥珀醯亞胺酯(SPDP)以及 6-[3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯]己酸琥珀醯亞胺酯(LC-SPDP)。具有 N-羥基琥珀醯亞胺部分之彼等交聯劑可作為 N-羥基磺基琥珀醯亞胺類似物獲得，其通常具有更大的水溶性。另外，在連接鏈內具有二硫橋之彼等交聯劑可替代作為烷基衍生物合成，以減少*活體內*接頭裂解之量。除了異雙功能交聯劑之外，亦存在許多其他交聯劑，包括同源雙功能交聯劑及光反應性交聯劑。雙琥珀醯亞胺辛二酸酯(DSS)、雙順丁烯二醯亞胺己烷(BMH)及二甲基庚二亞胺酸酯.2HCl (DMP)為適用的同源雙功能交聯劑之實例，且雙-[B-(4-疊氮水楊醯胺基)乙基]二硫化物(BASED)及 N-琥珀醯亞胺基-6(4'-疊氮基-2'-硝苯基胺基)己酸酯(SANPAH)為適用的光反應性交聯劑之實例。

【0356】 目標劑可為治療劑，包括細胞毒性劑、DNA 或 RNA 分子、反義寡核苷酸、化學部分及類似劑。在一些實施例中，劑可為肽或小分子治療劑或顯像劑。在一些實施例中，小分子小於 1000 Da、小於 750 Da 或小於 500 Da。

【0357】 目標劑可連接至 CD98hc 結合多肽之 N 端或 C 端區域，或附接至多肽之任何區域，只要劑不干擾 CD98hc 結合多肽與 CD98hc 或 CD98 異二聚體之結合，*亦即*不干擾 CD98hc 與 CD98 輕鏈(LAT1 (SLC7A5)、LAT2 (SLC7A8)、y^+LAT1 (SLC7A7)、y^+LAT2 (SLC7A6)、Asc-1 (SLC7A10)或 xCT (SLC7A11)之複合。

【0358】 目標劑可連接至 TfR 結合多肽之 N 端或 C 端區域，或附接至多肽之任何區域，只要劑不干擾 TfR 結合多肽與 TfR 之結合。

XII. 工程改造多肽以結合 CD98HC 或 TFR 之方法

【0359】 在另一態樣中，提供了工程改造經修飾的 CH3 域以結合 CD98hc 之方法。在一些實施例中，CH3 域之修飾包含取代相對於序列 SEQ ID NO:3 或相對於序列 SEQ ID NO:1 之胺基酸 111-217 的各種胺基酸。在一些實施例中，方法

包含修飾編碼經修飾的 CH3 域多肽的多核苷酸以摻入相對於序列 SEQ ID NO:3 或相對於序列 SEQ ID NO:1 之胺基酸 111-217 的胺基酸變化。

【0360】 在工程改造多肽以結合 CD98hc 之一些實施例中，方法包含修飾編碼經修飾的 CH3 域的多核苷酸，該經修飾的 CH3 域包含具有以下之序列：相對於序列 EWESNGQP (SEQ ID NO:52；Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之 380 至位置 387，EU 編號)包含至少一個取代或缺失的第一序列；(ii)相對於序列 NVFSCSVM (SEQ ID NO:53；Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之 421 至位置 428，EU 編號)包含至少一個取代的第二序列；以及(iii)相對於序列 YTQKSLS (SEQ ID NO:53；Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)之 436 至位置 442，EU 編號)包含至少一個取代的第三序列。在一些實施例中，方法進一步包含表現及回收包含經修飾的 CH3 域的多肽；以及確定該多肽是否與 CD98hc 結合。

【0361】 在工程改造多肽以結合 TfR 之一些實施例中，方法包含修飾編碼經修飾的 CH3 域的多核苷酸，該經修飾的 CH3 域包含具有以下之序列：相對於序列 AVEWESNGQPENN (SEQ ID NO:56)包含至少一個胺基酸取代及/或缺失的第一序列，以及(ii)在序列 VFSCSVMHEALHNHYTQKS (SEQ ID NO:57)中包含至少一個胺基酸取代的第二序列，其中序列 SEQ ID NO:56 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)的位置 378 至位置 390，且序列 SEQ ID NO:57 係來自 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:1)的位置 422 至位置 440，且位置係根據 EU 編號確定的。在一些實施例中，方法進一步包含表現及回收包含經修飾的 CH3 域的多肽；以及確定該多肽是否與 TfR 結合。

【0362】 引入所需位置中之胺基酸可藉由隨機化或部分隨機化產生，以產生在本文所描述之各種位置處具有胺基酸取代的 CH3 域多肽文庫。在一些實施例中，經修飾的 CH3 域多肽在 Fc 區之背景下發生突變，該 Fc 區可含有或可不含有部分或全部完整鉸鏈區。

【0363】　包含經修飾的 CH3 域的多肽可使用任何數量之系統來表現。舉例而言，在一些實施例中，多肽在顯示系統中表現。在其他說明性實施例中，突變多肽表現為自宿主細胞中分泌的可溶性多肽。在一些實施例中，表現系統為顯示系統，*例如*病毒顯示系統、細胞表面顯示系統(諸如酵母顯示系統)、mRNA 顯示系統或多核糖體顯示系統。使用已知的方法篩選文庫以鑑別 CD98hc 結合物，該結合物可進一步表徵以確定結合動力學。隨後可將額外突變引入所選純系中。

【0364】　本揭露之 CD98hc 結合多肽可具有廣泛範圍的結合親和力，*例如*基於多肽之形式。舉例而言，在一些實施例中，包含經修飾的 CH3 域的多肽對 CD98hc 結合之親和力在 1 pM 至 10 μM 範圍內。在一些實施例中，多肽以 15 nM 至 5 μM (例如 15 nM、50 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、1.5 μM、2 μM、2.5 μM、3 μM、3.5 μM、4 μM、4.5 μM 或 5 μM)之親和力結合人類 CD98hc。在另一實施例中，多肽以 80 nM 至 5 μM (例如 80 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、1.5 μM、2 μM、2.5 μM、3 μM、3.5 μM、4 μM、4.5 μM 或 5 μM)之親和力與石蟹獼猴 CD98hc 結合。在一些實施例中，可以單價形式量測親和力。在其他實施例中，可以二價形式量測親和力。

【0365】　本揭露之 TfR 結合多肽可具有廣泛範圍的結合親和力，*例如*基於多肽之形式。舉例而言，在一些實施例中，包含經修飾的 CH3 域的多肽對 TfR 結合之親和力在 1 pM 至 10 μM 範圍內。在一些實施例中，多肽以 15 nM 至 10 μM (例如 15 nM、50 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、1.5 μM、2 μM、2.5 μM、3 μM、3.5 μM、4 μM、4.5 μM、5 μM、5.5 μM、6 μM、6.5 μM、7 μM、7.5 μM、8 μM、8.5 μM、9 μM、9.5 μM 或 10 μM)之親和力結合人類 TfR。在另一實施例中，多肽以 80 nM 至 5 μM (例如 80 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600

nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、1.5 μM、2 μM、2.5 μM、3 μM、3.5 μM、4 μM、4.5 μM 或 5 μM)之親和力與石蟹獼猴 TfR 結合。在一些實施例中，可以單價形式量測親和力。在其他實施例中，可以二價形式量測親和力。

【0366】 用於分析結合親和力、結合動力學及交叉反應性之方法在此項技術中係已知的。此等方法包括但不限於固相結合檢定(*例如* ELISA 檢定)、免疫沉澱法、表面電漿子共振(*例如* Biacore™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ))、動力學排阻檢定(*例如* KinExA®)、流式細胞分析技術、螢光活化細胞分選(FACS)、生物層干涉法(*例如* Octet® (FortéBio, Inc., Menlo Park, CA))及西方墨點分析。在一些實施例中，ELISA 用於確定結合親和力及/或交叉反應性。用於進行 ELISA 檢定之方法在此項技術中係已知的且亦在以下實例章節中描述。在一些實施例中，表面電漿子共振(SPR)用於確定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。在一些實施例中，動力學排阻檢定用於確定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。在一些實施例中，生物層干涉檢定用於確定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。

XIII. 核酸、載體及宿主細胞

【0367】 如本文所描述之 CD98hc 結合及 TfR 結合多肽通常使用重組方法製備。因此，在一些態樣中，本揭露提供經分離的核酸，其包含編碼如本文所描述之多肽中之任一者的核酸序列；以及其中引入核酸之宿主細胞，該等宿主細胞用於複製編碼多肽之核酸及/或表現多肽。在一些實施例中，宿主細胞為真核細胞，*例如*人類細胞。

【0368】 在另一態樣中，提供了包含編碼本文所描述之多肽的核苷酸序列的多核苷酸。多核苷酸可為單股或雙股的。在一些實施例中，多核苷酸為 DNA (*例如* cDNA)。在一些實施例中，多核苷酸為 RNA。

【0369】　在一些實施例中，多核苷酸包括於核酸構築體內。在一些實施例中，構築體為可複製的載體。在一些實施例中，載體選自質體、病毒載體、噬菌粒、酵母染色體載體及非附加型哺乳動物載體。

【0370】　在一些實施例中，多核苷酸可操作地連接至表現構築體中之一或多個調節核苷酸序列。在一系列實施例中，核酸表現構築體適合用作表面表現文庫(*例如*酵母或噬菌體)。在另一系列的實施例中，核酸表現構築體適用於在允許以毫克或公克量分離多肽之系統中表現多肽。在一些實施例中，該系統為哺乳動物細胞或酵母細胞表現系統。

【0371】　用於生產重組多肽之表現媒劑包括質體及其他載體。任何適當的質體或載體均可用於此目的，包括適合在真核細胞中瞬表現多肽的彼等質體或載體。在一些實施例中，可能需要藉由使用適當載體之桿狀病毒表現系統來表現重組多肽。額外表現系統包括腺病毒、腺相關病毒及其他病毒表現系統。

【0372】　載體可轉化成任何適合的宿主細胞。在一些實施例中，宿主細胞(*例如*細菌或酵母細胞)可適於用作表面表現文庫。在一些細胞中，載體在宿主細胞中表現以表現相對大量的多肽。此類宿主細胞包括哺乳動物細胞、酵母細胞、昆蟲細胞及原核細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞，諸如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、幼倉鼠腎(BHK)細胞、NS0 細胞、Y0 細胞、HEK293 細胞、COS 細胞、Vero 細胞或 HeLa 細胞。

【0373】　可在適當條件下培養用編碼 CD98hc 結合或 TfR 結合多肽的表現載體轉染宿主細胞以允許表現多肽。多肽可自含有多肽的細胞及培養基的混合物中分泌且分離。替代地，可將多肽保留在細胞質或膜級分中，且收穫、裂解細胞且使用所需方法分離多肽。

XIV. 遞送方法、靶向及治療方法

【0374】　根據本揭露的本文所描述之多肽可用於治療多種適應症。在一些實施例中，多肽用於將治療劑遞送至表現 CD98hc 或 TfR 的靶細胞類型。在一些實施例中，多肽可用於將治療部分轉運穿過內皮細胞，*例如* BBB，以由大腦吸收。因此，本揭露之多肽可經使用，*例如*與治療劑綴合，以遞送治療劑來治療神經病症(諸如大腦或中樞神經系統(CNS)之疾病)、治療癌症、治療自體免疫性疾病或發炎性疾病、或心血管疾病。

【0375】　在一些實施例中，本文提供了使用本揭露之多肽靶向大腦中之細胞外靶標的方法。在一些實施例中，本揭露之多肽經轉運穿過 BBB 且進入實質，而不經胞吞轉送至大腦內之細胞中。在一些實施例中，方法包含將治療劑遞送穿過 BBB 至星狀細胞、小神經膠質細胞、寡樹突細胞或癌細胞上或附近的細胞外靶標。在其他實施例中，細胞外靶標為大腦中之抗原，諸如菌斑、纏結或其他非細胞靶標。在一些實施例中，靶向遞送係遞送至小神經膠質細胞上之細胞外靶標。在一些實施例中，靶向遞送係遞送至癌細胞上之細胞外靶標。

【0376】　在一些實施例中，本文提供了治療患者大腦中之疾病的方法，該方法包含使用本揭露之多肽將治療劑遞送至大腦中之細胞外靶標。在一些實施例中，該方法包含將治療劑遞送穿過 BBB 且進入實質，而不經胞吞轉送至大腦內之細胞中。在一些實施例中，方法包含將治療劑遞送穿過 BBB 至星狀細胞、小神經膠質細胞、寡樹突細胞或癌細胞上或附近的細胞外靶標。在其他實施例中，細胞外靶標為大腦中之抗原，諸如菌斑、纏結或其他非細胞靶標(例如 Abeta、Tau 或 α-突觸核蛋白)。在一些實施例中，待治療的大腦疾病選自由以下組成之群：額顳葉失智症、脊髓側索硬化症、阿茲海默氏病及帕金森氏病。在一些實施例中，癌症為大腦中之神經膠質母細胞瘤或轉移性癌症。

【0377】　以治療有效量或劑量向受試者投與本揭露之多肽。劑量可根據多種因素而變化，包括所選投與路徑、組合物之配方、患者反應、病狀之嚴重程度、

受試者之體重及處方醫師之診斷。根據個別患者之需要，劑量可隨時間增加或減少。在一些實施例中，最初給予患者低劑量，該劑量隨後增加至患者可耐受的有效劑量。有效量之判定完全在熟習此項技術者之能力範圍內。

【0378】　在不同實施例中，腸胃外(*例如*骨膜內、皮下、皮內或肌肉內)投與本揭露之多肽。在一些實施例中，靜脈內投與多肽。靜脈內投與可藉由輸注或以靜脈推注。亦可使用輸注與推注投與之組合。在其他實施例中，多肽可經口投與、藉由肺部投與、鼻內投與、眼內投與或藉由局部投與。亦可採用肺部投與，*例如*藉由使用吸入器或霧化器，以及與霧化劑一起調配。

XV. 醫藥組合物及套組

【0379】　在另一態樣中，提供了包含根據本揭露之多肽的醫藥組合物及套組。

醫藥組合物

【0380】　製備用於本揭露中之調配物之指南可參見熟習此項技術者已知之許多關於醫藥製備及調配之手冊。

【0381】　在一些實施例中，醫藥組合物包含如本文所描述之多肽，且進一步包含一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑包括在生理學上相容且較佳不干擾或以其他方式抑制活性劑活性之任何溶劑、分散介質或包衣。各種醫藥學上可接受之賦形劑係熟知的。

【0382】　在一些實施例中，載劑適用於靜脈內、鞘內、肌肉內、口服、腹膜內、透皮、局部或皮下投與。醫藥學上可接受之載劑可含有一或多種生理學上可接受之化合物，該等化合物發揮作用例如以穩定組合物或增加或減少多肽之吸收。生理學上可接受之化合物可包括例如碳水化合物(諸如葡萄糖、蔗糖或葡聚醣)、抗氧化劑(諸如抗壞血酸或麩胱甘肽)、螯合劑、低分子量蛋白質、減少活性劑清除或水解之組合物，或賦形劑或其他穩定劑及/或緩衝劑。其他醫藥學上可接受之載劑及其調配物亦為此項技術中可獲得的。

【0383】　本文所描述之醫藥組合物可以熟習此項技術者已知的方式，*例如*藉助於常規的混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、乳化、囊封、截留或凍乾製程製造。

【0384】　通常，用於*活體內*投與之醫藥組合物係無菌的。滅菌可根據此項技術中已知的方法，*例如*熱滅菌、蒸汽滅菌、無菌過濾或輻射完成。

【0385】　本揭露之醫藥組合物之劑量及所需藥物濃度可視於所設想之具體用途而變化。適當劑量或投與路徑之確定可由熟習此項技術者來確定。

套組

【0386】　在一些實施例中，提供了包含本文所描述之多肽的套組。在一些實施例中，套組用於預防或治療神經病症，諸如大腦或中樞神經系統(CNS)疾病。

【0387】　在一些實施例中，套組進一步包含一或多種額外治療劑。舉例而言，在一些實施例中，套組包含如本文所描述之多肽，且進一步包含一或多種用於治療神經病症之額外治療劑。在一些實施例中，套組進一步包含指導性材料，該等指導性材料含有用於實踐本文所描述之方法之指示(*亦即方案*) (*例如*，使用該套組跨 BBB 投與組合物之說明書)。儘管指導性材料通常包含書面或印刷材料，但其並不限於此。本揭露考慮能夠儲存此類說明書且將其傳遞給最終使用者之任何媒體。此等媒體包括但不限於電子儲存媒體(*例如*磁碟、磁帶、盒式磁盤、晶片)、光學媒體(*例如* CD-ROM)及類似媒體。此類媒體可包括提供此等指導性材料之網際網路站點之地址。

XVI. 實例

【0388】　將藉助於具體實例更詳細地描述本揭露。以下實例僅出於說明性目的而提供，且不意欲以任何方式限制本揭露。熟習此項技術者將容易地認識到可改變或修改的各種非關鍵參數以產生基本相同的結果。已努力確保所用數字(*例如*量、溫度等)之準確性，但可能存在一些實驗誤差及偏差。除非另外指示，否則本揭露之實踐將採用此項技術範圍內之蛋白質化學、生物化學、重組 DNA 技

術及藥理學之常規方法。此類技術在文獻中充分解釋。另外，對於熟習此項技術者來說顯而易見的是，應用於某些文庫之工程方法亦可應用於本文所描述之其他文庫。

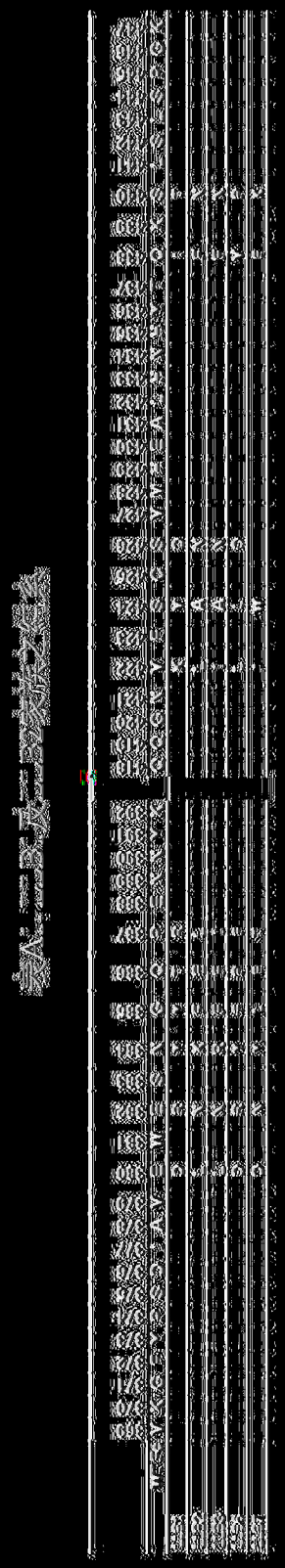
實例 1. 有限可靠性文庫之生成及選擇 CD98HC 結合純系以用於工程改造

【0389】 吾人開發了一種用於發現能夠結合 CD98hc 之多肽的 β-折疊文庫。該文庫包括在人類 Fc 殘基 380、382、384-387、422、424、426、438 及 440 (EU 編號)處之隨機化。吾人觀測到較大文庫(例如超過 9 個殘基位置)可產生非特異性及/或表現不佳的純系，因為該等文庫通常在相鄰位置中具有大量不利的殘基。為了減少可能產生此類缺陷之殘基(尤其如下文所述之半胱胺酸、精胺酸、色胺酸及甘胺酸)之頻率，文庫使用密碼子偏倚來工程改造以限制此等殘基之頻率及位置。實施此項技術之文庫稱為「有限可靠性」文庫。此等不受歡迎的殘基包括精胺酸及色胺酸，其可增強相互作用之親和力，但亦可增強非特異性(熵相互作用)；半胱胺酸，其為一種氧化可靠性；以及甘胺酸，其增加蛋白質結構之柔性且可破壞二級結構之穩定性。為了避免在所定義位置處出現此等四個殘基，吾人將 NHK 密碼子引入吾等文庫中。藉由交替 NNK (允許所有 20 種胺基酸)及 NHK 密碼子，此限制了此等四種胺基酸位於相鄰位置，而不會過度限制文庫之多樣性。此種方法提高了文庫中所鑑別之多肽的品質。

【0390】 採用上述方法，設計了文庫以限制在如下表 2E 所示之相鄰位點或總體包括可靠性殘基。使用噬菌體顯示載體中之 WT Fc 基因，使用 Kunkel 突變誘發與混合物 6 寡核苷酸生成文庫。篩選用於有限可靠性 B 之稱為「LLB」之噬菌體文庫以用於與人類 CD98hc 結合。此等文庫之篩選產生了與 CD98hc 弱結合的五個純系(表 A1 中所示)，稱為 LLB1、LLB2 及 LLB3、LLB6、LLB7，選擇該等純系用於進一步工程改造。發現 LLB2 及 LLB3 為同一家族(稱為 LLB2)的一部分。發現純系 LLB1、LLB6 及 LLB7 為同一家族(稱為 LLB1)的一部分。

表 2E：將寡核苷酸混合在一起，產生合併在一起的 9 種不同的文庫變異體

Fc (EU 編號)	**380**	**382**	**384**	**385**	**386**	**387**
Front_oligo_1	NHK	NNK	NHK	NNK	NHK	NNK
Front_oligo_2	NNK	NHK	NNK	NHK	NNK	NHK
Front_oligo_3	NHK	NHK	NHK	NHK	NHK	NHK
Fc EU 編號	**422**	**424**	**426**	**438**	**440**	
Back oligo_1	NNK	NHK	NNK	NHK	NNK	
Back oligo_2	NHK	NNK	NHK	NNK	NHK	
Back oligo_3	NHK	NHK	NHK	NHK	NHK	



實例 2。LLB2 家族 CD98HC 結合物之生成

LLB2 家族親和力成熟(AM1-AM4)

[(0391)]　使用 Kunkel 突變誘發將兩種親和力成熟文庫(LLB2-AM1 及 LLB2-AM2，表 3)設計為 LLB2 及 LLB3 純系，如下所示。選擇密碼子以包括來自 LLB2

及 LLB3 命中之殘基，以增加基於有助於此等文庫之親和力成熟的殘基篩選的文庫位置。使用噬菌體顯示針對人類 CD98hc 篩選文庫，自此等文庫中產生 13 個獨特的純系，該等純系對人類及 cyno CD98hc 具有親和力(使用 Biacore™機器藉由表面電漿子共振(SPR)量測)。純系之親和力展示於表 9A 中且純系之序列展示於表 A2 中。此等純系之親和力係用具有完整效應功能(效應器+) (*亦即*無調節效應功能之修飾，諸如 LALA 或 PG/PS)之抗 BACE1 Fab 且以二價形式(*亦即*無隆凸或孔洞突變)量測的。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc 結合測試了純系之細胞結合，在 CHO:cyCD98hc 細胞中針對 cyno 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

表 3. 文庫 LLB2-AM1 及 LLB2-AM2

名稱	**類型**	**380**	**382**	**384**	**385**	**386**	**387**	
LLB2-AM1	AA	X	X	X	X	X	X	
	密碼子	NNK	NNK	NNK	NNK	NNK	NNK	
LLB2-AM2	AA	L	N	KRNS	F	EFYDV	LIVF	
	密碼子	CTG	AAT	A**RN**	TTT	KWN	NT**Y**	
名稱	**類型**	**422**	**424**	**426**	**428**	**434**	**438**	**440**
LLB2-AM1	AA	LIV	A	N	ML	NS	F	N
	密碼子	VT**H**	GCC	AAT	MTG	A**RY**	TTT	AAT
LLB2-AM2	AA	X	X	X	ML	NS	X	X
	密碼子	NNK	NNK	NNK	MTG	A**RY**	NNK	NNK

X=任何胺基酸

【0392】 使用兩種額外文庫，對人類及 cyno CD98hc 之親和力進一步工程改造且針對 LLB2 家族進行改進，該等額外文庫係使用 LLB2-10 作為額外突變及位置之背景產生的，以進一步探索序列空間(表 4)。使用噬菌體顯示針對人類 CD98hc 自此等文庫中選擇 21 個純系。所選純系之序列展示於表 A3 中，且其對人類及 cyno CD98hc 之親和力(使用 Biacore™機器藉由表面電漿子共振(SPR)量測)展示於表 9A 中。純系之親和力係藉由具有完整效應功能之抗 BACE1 Fab 且以二價形式(*亦即*無隆凸及孔洞突變)量測的。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc

結合測試了純系之細胞結合，在 CHO:cyCD98hc 細胞中針對 cyno 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

表 4. 文庫 LLB2-AM3 及 LLB2-AM4

名稱	類型	378	380	382	383	384	385	386	387	389	391
LLB2-AM3	AA	X	L	N	X	R	F	VASL	L	X	X
	密碼子	**NHK**	CTG	AAT	**NHK**	CGC	TTT	**KYR**	CTG	**NHK**	**NHK**
LLB2-AM4	AA	•	L	X	X	X	F	X	L	•	•
	密碼子	•	CTG	**NHK**	**NHK**	**NHK**	TTT	**NHK**	CTG	•	•
名稱	類型	421	422	424	426	428	436	438	440	441	442
LLB2-AM3	AA	X	I	A	N	L	X	F	N	•	X
	密碼子	**NHK**	ATC	GCC	AAT	CTG	**NHK**	TTT	AAT	•	**NHK**
LLB2-AM4	AA	•	I	A	N	L	•	F	N	LP	X
	密碼子	•	ATC	GCC	AAT	**NHK**	•	TTT	**NHK**	**CYN**	**NHK**

• = WT 殘基及密碼子

X =除 Arg、Trp、Gly、Cys 之外的所有胺基酸

【0393】　在用 LLB2-AM3 及 LLB2-AM4 進行選擇的同時，純系 LLB2-10 背景用於進行合理的設計改變，其中包括預測的殘基，以進一步提高對人類及 cyno CD98hc 之親和力。純系序列展示於表 A4 中，且純系之親和力(使用 Biacore™機器藉由表面電漿子共振(SPR)量測)展示於表 9A 中。純系之親和力係藉由具有完整效應功能之抗 BACE1 Fab 且以二價形式(*亦即*無隆凸或孔洞突變)量測的。將純系 LLB2-10-5、2-10-6 及 2-10-8 轉化為單價形式且使用 Biacore™機器藉由 SPR 測試對 CD98hc 之親和力，其中具有完整效應功能之抗 BACE1 Fab 在兩側上且其中在隆凸側有 CD98hc 結合位點(且在孔洞側無 CD98hc 結合位點)。CD98hc 結合分子之價對 CD98hc 之親和力無太大影響，*亦即*小於 2 倍差異。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc 結合測試了純系之細胞結合，在 CHO:cyCD98hc 細胞中針對 cyno 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

酵母顯示 LLB2 軟文庫

【0394】 利用酵母顯示來選擇具有較高表面表現水準的良好純系之能力用來改良 LLB2 家族之特性。為了改良此家族之特性，製作了軟突變誘發文庫(70:10:10:10 寡核苷酸偏倚)(表 5)。為此，使用混合了 70%原始鹼基及 10%其他三種鹼基中之每一者的所需密碼子。此產生了大約 50%的原始胺基酸，其餘為其他胺基酸之混合物。原始 LLB2 純系主鏈用於軟突變誘發，除了殘基 L380 經軟突變誘發為野生型 Glu 殘基，且 M428 經軟突變誘發為 Leu 殘基。文庫係藉由兩步 PCR 及酵母同源重組組裝而成。隨後將此文庫顯示於酵母表面上，且選擇亦與人類 CD98hc 緊密結合的前 20%的表現純系。該篩選產生了 9 個純系，使用 Biacore™機器藉由表面電漿子共振(SPR)測試其與 CD98hc 之結合，參見表 A5。純系之親和力係使用 Biacore™機器藉由表面電漿子共振(SPR)藉由具有完整效應功能之非結合 Fab 且以二價形式(*亦即*無隆凸及孔洞突變)量測的。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc 結合測試了純系之細胞結合，在 CHO:cyCD98hc 細胞中針對 cyno 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

表 5. LLB2 軟突變誘發文庫

	380	382	384	385	386	387	422	424	426	428	438	440
WT Fc 殘基	E	E	N	G	Q	P	V	S	S	M	Q	S
LLB2 軟文庫*	E	N	K	F	E	L	L	A	N	L	F	N

* 帶下劃線的殘基係用 70:10:10:10 核苷酸混合物製備，其中 70%為原始鹼基，且 10%為其他三種鹼基。

合理設計以改良 LLB2 家族之 PK

【0395】 各種 LLB2 主鏈中之 M428L 突變似乎有助於野生型小鼠之不良 HIC 分佈及更快的清除。此可能係因為不穩定，特異性差及/或與野生型 IgG 相比，與小鼠 FcRn 之相互作用存在差異。因此，表 A6 中之純系係使用 LLB2 背景突變中之 M428Y 突變進一步工程改造的先前純系設計的。另外，此等純系亦具有

E380L 突變。此等純系係用具有完整效應功能之非結合 Fab 且以單價形式(*亦即*在隆凸側有 CD98hc 結合位點，在孔洞側無 CD98hc 結合位點)製成的。

用於與 CD98hc 結合之親和力成熟的 LLB2-10-8 補丁文庫

【0396】 將 LLB2-10-8 先導純系對結構周圍補丁之每個胺基酸(NNK)進行 4-5 個位置突變誘發而親和力成熟。如此做係為了分別優化各區域且為最佳序列建立一致性。10 個文庫展示於下表 6 中，其中 NNK 表示殘基在 LL2-10-8 純系之背景中發生突變。文庫係藉由兩步 PCR 及酵母同源重組組裝而成。挑選前 24 個純系用於使用 Biacore™機器藉由表面電漿子共振(SPR)進行親和力量測。純系之親和力展示於表 9A 中且純系之序列展示於表 A7 中。純系係用具有完整效應功能之非結合 Fab 且以單價形式(*亦即*在隆凸側有 CD98hc 結合位點，且在孔洞側無 CD98hc 結合位點)製成的。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc 結合測試了純系之細胞結合，在 CHO:cyCD98hc 細胞中針對 cyno 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

表 6. LLB2 親和力去成熟/合理設計文庫

	380	**382**	**383**	**384**	**385**	**386**	**387**	**389**	**390**
WT Fc	E	E	S	N	G	Q	P	N	N
LLB2-10-8	L	N	S	R	F	V	L	N	N
補丁.1		NNK							
補丁.2			NNK	NNK	NNK	NNK			
補丁.3			NNK			NNK	NNK	NNK	NNK
補丁.4									
補丁.5		NNK		NNK					
補丁.6			NNK					NNK	
補丁.7		NNK	NNK	NNK					
補丁.8				NNK		NNK			
補丁.9					NNK				
補丁.10			NNK						
	421	**422**	**424**	**426**	**428**	**436**	**438**	**440**	**442**
WT Fc	N	V	S	S	M	Y	Q	S	S
LLB2-10-8	E	I	A	N	Y	Y	F	N	A
補丁.1	NNK	NNK						NNK	
補丁.2									
補丁.3									

補丁.4						NNK	NNK	NNK	NNK
補丁.5			NNK	NNK					
補丁.6	NNK					NNK			NNK
補丁.7			NNK						
補丁.8		NNK				NNK			NNK
補丁.9		NNK					NNK	NNK	
補丁.10				NNK				NNK	NNK

LLB2-10-8 補丁文庫

【0397】 為了獲得與 CD98hc 結合之親和力比 LLB2-10-8 純系弱的親和力變異體，對先前觀測到的以較弱親和力與 CD98hc 結合的殘基進行了單、雙或三胺基酸突變(表 7；表 A8)。變異體經選殖、表現、純化且使用 Biacore™機器藉由表面電漿子共振(SPR)測試其對人類及 cyno CD98hc 之親和力。純系之親和力展示於表 9A 中。結合此等突變允許開發具有更大親和力範圍之變異體。總之，LLB2 家族的純系對人類 CD98hc 之 K_d 值為 15 nM 至 5 μM，且對 cyno CD98hc 為 80 nM 至 5 μM。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc 結合測試了純系之細胞結合，在 CHO:cyCD98hc 細胞中針對 cyno 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

表 7. 用於合理設計 LLB2 之多樣性

	380	382	384	385	386	387	421	422
WT Fc	E	E	N	G	Q	P	N	V
LLB2-10-8	**L**	**N**	**X**	**X**	**X**	**L**	**X**	**X**
已用 AA			**HR**	**FY**	**EV**		**NE**	**IVT**
	424	426	428	436	438	440	442	
WT Fc	S	S	M	Y	Q	S	S	
LLB2-10-8	**A**	**N**	**Y**	**X**	**F**	**N**	**X**	
已用 AA				**YWR**			**SARKH**	

【0398】 為了獲得 600-5000 nM 親和力範圍內之其他變異體，使用 LLB2-10-8-d6、LLB2-10-8-d12 及 LLB2-10-8-d18 純系作為模板進行第二去成熟，除了基於先前資料預測會降低對人類 CD98hc 親和力之以下變化。位置 382 保持為 N 或變為 S，位置 385 在 Y 或 F 之間交替，位置 386 在 V、E、Q 之間交替，且位置 387 保持為 L 或變為 P。變異體係在先前未測試之組合中製成的。表 A12 中展示

了本輪工程改造中與可量測親和力結合的變異體，且表 9B 中展示了使用 Biacore™機器藉由表面電漿子共振(SPR)獲得的對應人類結合親和力。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

LLB2 家族胺基酸之一致性

【0399】 下表 8 為允許與 LLB2 家族中之 CD98hc 結合之殘基。

表 8. LLB2 家族中可接受的胺基酸

	380	382	384	385	386	387	421	422	424	426	428	436	438	440	442
WT FC	**E**	**E**	**N**	**G**	**Q**	**P**	**N**	**V**	**S**	**S**	**M**	**Y**	**Q**	**S**	**S**
	L	N	R	F	V	L	E	I	A	N	Y	Y	F	N	A
			H	Y	L		N	V		S	W	R	W		Q
			Q		I		Q	T				W			K
					F		A	P							R
					Y										H
					E										M
															S

【0400】 為了理解本文所描述之 CD98hc 結合物與 CD98hc 之間相互作用的性質，將二價 LLB2-10-6 CD98hc 結合物及二價 LLB1-3-16 CD98hc 結合物(均未附接任何 Fab)各自以 2.25Å 的解析度與人類 CD98hc 細胞外域(ECD)共結晶。該結構表明，CD98hc 結合物在工程表面與 CD98hc 結合至位於 α/β 桶結構旁之結構化環區之 CD98hc 上的抗原決定基(圖 28A 及圖 28B)。LLB2 之 CD98hc 抗原決定基展示於圖 42A 中且 LLB1 之 CD98hc 抗原決定基展示於圖 42B 中。另外，使用晶體結構生成了 FcRn 如何在存在及不存在 CD98hc 之情況下與 CD98hc 結合物結合之模型，且表明 FcRn 可在不存在 CD98hc 之情況下結合，但在存在 CD98hc 之情況下不能結合(圖 29A 及圖 29B)。亦生成了 CD98hc 結合物與 CD98hc 在膜上與 LAT1 複合的相互作用模型。結合至 CD98hc/LAT1 複合物之單價 CD98hc 結合物之模型表明，CD98hc 結合物可容易地與表面上之 CD98hc 結合(圖 30C)。此外，該模型表明，一個二價 TV 可與兩種 CD98hc/LAT1 複合物結合，儘管在相對膜之極端角度結合(圖 30A 及圖 30B)。

表 9A：LLB2 變異體之親和力量測

	人類 CD98hc (nM)	Cyno CD98hc (nM)
LLB2	未測試	未測試
LLB3	未測試	未測試
LLB2-1	950	4300
LLB2-2	1300	未測試
LLB2-3	1200	未測試
LLB2-4	1700	未測試
LLB2-5	1900	未測試
LLB2-6	不可確定	未測試
LLB2-7	3600	未測試
LLB2-8	790	3200
LLB2-9	750	3300
LLB2-10	680	2700
LLB2-11	1300	8200
LLB2-12	990	5000
LLB2-13	850	3800
LLB2-17	2000	9200
LLB2-18	1800	9100
LLB2-19	9200	>10000
LLB2-20	1200	5500
LLB2-21	420	2300
LLB2-22	未測試	未測試
LLB2-23	500	2600
LLB2-24	1100	6200
LLB2-25	未測試	未測試
LLB2-26	未測試	未測試
LLB2-27	無結合	無結合
LLB2-28	未測試	未測試
LLB2-29	無結合	無結合
LLB2-30	450	2000
LLB2-31	640	2100
LLB2-32	無結合	無結合
LLB2-33	未測試	未測試
LLB2-34	無結合	無結合
LLB2-35	未測試	未測試
LLB2-36	未測試	未測試
LLB2-37	610	2800
LLB2-10-1	795	4200
LLB2-10-2	未測試	未測試
LLB2-10-3	未測試	未測試
LLB2-10-4	630	3000
LLB2-10-5	390	2200
LLB2-10-6	460	2100
LLB2-10-7	1100	6200
LLB2-10-8	170	890
LLB2-10-9	250	1300

	人類 CD98hc (nM)	Cyno CD98hc (nM)
LLB2-10-10	220	1100
LLB2-10-11	230	1200
LLB2-10-12	210	1200
LLB2-10-13	260	1100
LLB2-10-5 單價	280	1700
LLB2-10-6 單價	420	2100
LLB2-10-8 單價	190	1100
LLS2.33.2	2000	4500
LLS2.33.3	5400	>20000
LLS2.33.8	2200	8200
LLS2.33.5	1700	6900
LLS2.43.5	1200	5900
LLB2.C.1	問題	1500
LLB2.C.3	1000	3500
LLS2.C.4	700	2700
LLS2.C.15	620	2200
LLB2-10-8-1	>20000	無結合
LLB2-10-8-3	200	1200
LLB2-30	250	1200
LLB2-31	270	1200
LLB2-37	390	2000
LLB2-10-9	180	870
LLB2-10-11	130	780
LLB2-10-12	140	790
LLB2-10-13	200	1000
LLB2.10.8.2.1	110	490
LLB2.10.8.12.1	115	526
LLB2.10.8.2.3	150	760
LLB2.10.8.2.4	133	970
LLB2.10.8.12.5	230	1030
LLB2.10.8.2.15	175	930
LLB2.10.8.4.15	120	870
LLB2.10.8.4.8	24	260
LLB2.10.8.4.12	15	80
LLB2.10.8.14.3	20	200
LLB2.10.8.14.4	44	440
LLB2.10.8.14.12	39	380
LLB2.10.8.5.1	160	790
LLB2.10.8.5.3 星	弱的	弱的
LLB2.10.8.18.5	38	400
LLB2.10.8.18.14	44	300
LLB2.10.8.9.11	150	830
LLB2.10.8.10.1	54	300
LLB2.10.8.10.3	43	240
LLB2.10.8.10.8	94	490
LLB2.10.8.21	35	350
LLB2.10.8.22	48	410
LLB2.10.8.23	28	270
LLB2.10.8.24	16	110

	人類 CD98hc (nM)	Cyno CD98hc (nM)
LLB2.10.8.12.5.N	1500	4700
LLB2.10.8.4.12.N	140	700
LLB2.10.8.14.3.N	270	1900
LLB2.10.8.14.4.N	350	2363
LLB2.10.8.9.11.N	1200	4500
LLB2.10.8.10.1.N	500	1800
LLB2.10.8.10.3.N	490	2000
LLB2.10.8.10.8.N	650	2200
LLB2-10-8-d1 MV	250	1200
LLB2-10-8-d2 MV	430	2000
LLB2-10-8-d3 MV	470	2200
LLB2-10-8-d4 MV	690	2300
LLB2-10-8-d5 MV	1400	5000
LLB2-10-8-d6 MV	1200	4300
LLB2-10-8-d1 BV	280	1500
LLB2-10-8-d2 BV	490	2300
LLB2-10-8-d3 BV	490	2600
LLB2-10-8-d4 BV	670	2600
LLB2-10-8-d5 BV	1470	5500
LLB2-10-8-d6 BV	1480	5300
LLB2-10-8-d7 BV	410	2000
LLB2-10-8-d8 BV	820	3500
LLB2-10-8-d9 BV	840	4200
LLB2-10-8-d10 BV	1400	4200
LLB2-10-8-d11 BV	2400	7200
LLB2-10-8-d12 BV	2100	5968
LLB2-10-8-d13 BV	650	2600
LLB2-10-8-d14 BV	960	4054
LLB2-10-8-d15 BV	1000	4600
LLB2-10-8-d16 BV	650	2500
LLB2-10-8-d17 BV	960	4100
LLB2-10-8-d18 BV	880	3010

表 9B：額外 LLB2 變異體之親和力量測

	人類 CD98hc (uM)
LLB2-10-8.d19	尚未測試
LLB2-10-8.d20	2.3 μM
LLB2-10-8.d21	2.0 μM
LLB2-10-8.d22	5.2 μM
LLB2-10-8.d23	1.8 μM
LLB2-10-8.d24	2.6 μM
LLB2-10-8.d25	670 nM
LLB2-10-8.d26	無結合
LLB2-10-8.d27	無結合
LLB2-10-8.d28	4.2 μM
LLB2-10-8.d29	1.3 μM
LLB2-10-8.d30	1.0 μM
LLB2-10-8.d31	460 nM
LLB2-10-8.d32	3.1 μM

式A3、式32-AV3及式3-AV4二者次差缺之合計

表A4, 一32-10X合金鋼二段式鉚釘之參數

表A5. 禁止限制性片段二32款突變對象之全序
表A6. V428V或2380-V428X合適於一定次序之全序

表A7. 第三溝中層穴管溝對一~32號之第一次量測值

表 A12. 用於額外親和力去成熟工程改造輸之 LLB2 文庫

	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447
	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	Q	Q	G	N	V	F	S	C	S	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Q	K	N	L	S	S	L	P	G	K
WT Fc			L		N		K	F	E	L												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 19			L		N		K	F	E	L												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 20			L		S		H	Y	E	L												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 21			L		S		R	F	V	L												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 22			L		S		K	F	E	L												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 23			L		S		Q	Y	E	L												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 24			L		N		R	Y	V	L												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 25			L		N		R	F	.	L												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 26			L		N		R	F	V	.												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 27			L		N		R	F	.	.												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 28			L		S		R	Y	V	L												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 29			L		S		R	F	.	L												A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 30			L	.	N	.	Q	F	E	L	.	.	.	.	.						.	A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 31			L	.	N	.	Q	Y	.	L	.	.	.	.	.						.	A		N		Y											F		N		A				
LLB2-10-8.d 32			L	.	S	.	Q	F	E	L	.	.	.	.	.						.	A		N		Y											F		N		A				

實例 3. LLB1 家族 CD98HC 結合物之生成

LLB1 家族親和力成熟(LLB1-AM1 及 LLB1-AM2)

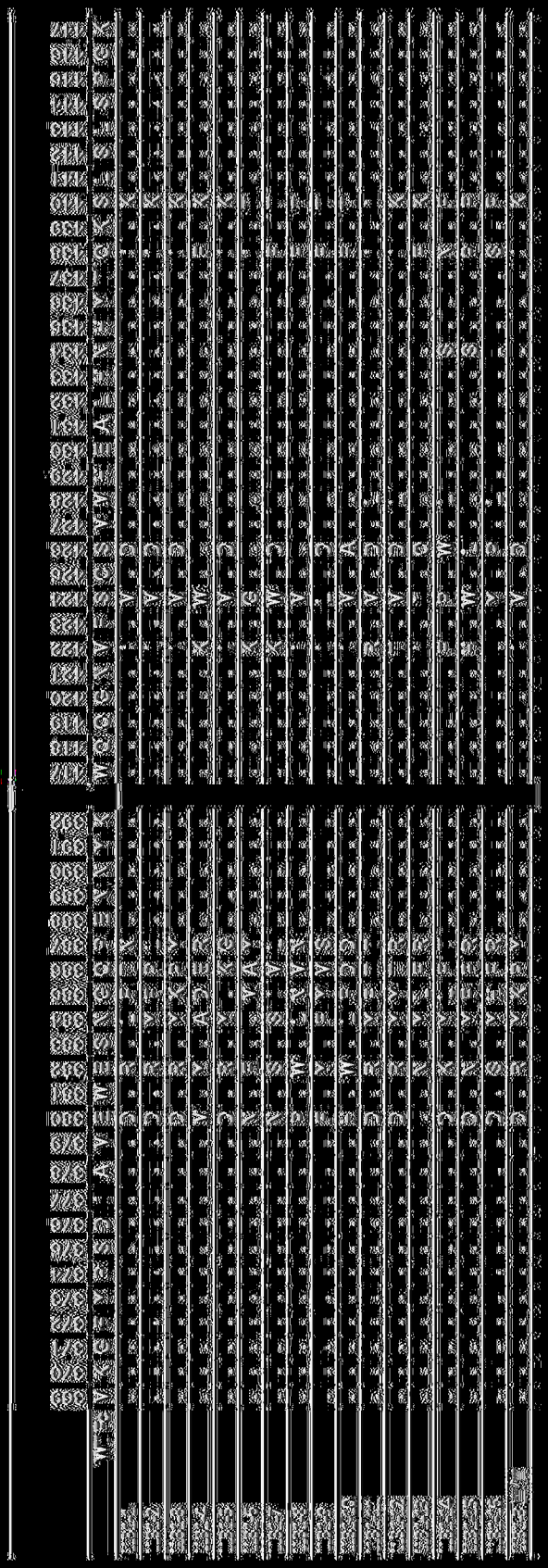
【0401】 使用在 LLB1 家族(*亦即* LLB1、LLB6 及 LLB7)之純系中發現之殘基產生兩個噬菌體顯示文庫(LLB1-AM1 及 LLB1-AM2)以增加對 CD98hc 之親和力(表 10)。LLB1-AM1 未擴增文庫中之位置數。LLB1-AM2 擴增至殘基 428 及 434。此等文庫係使用 Kunkel 突變誘發產生的，且使用噬菌體顯示篩選至人類 CD98hc。存在 16 個經選擇與具有完整效應功能之抗 BACE1 Fab 且以二價形式(*亦即*無隆凸及孔洞突變)重組表現的純系。純系之序列展示於表 A9 中。此等純系展示與人類 CD98hc 結合，但不結合 cyno CD98hc。先導純系以稱為 LLB1-3 單價之單價形式重排格式，其中抗 BACE1 Fab 具有完整效應功能，且其中 CD98hc 結合位點僅在隆凸位點上，且使用 Biacore™機器藉由表面電漿子共振(SPR)量測該先導純系與人類CD98hc之親和力。CD98hc結合分子之價對CD98hc之親和力無太大影響，*亦即*小於 2 倍差異。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc 結合測試了純系之細胞結合，在 CHO:cyCD98hc 細胞中針對 cyno 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

表 10. LLB1-AM1 及 LLB2-AM2 親和力成熟文庫

		380	**382**	**384**	**385**	**386**	**387**	
WT Fc		**E**	**E**	**N**	**G**	**Q**	**P**	
LLB1-AM1	AA	X2	X1	X2	X1	X2	X1	
	密碼子	NHK	NNK	NHK	NNK	NHK	NNK	
LLB1-AM2	AA	D	RNSK	Y	YFLH	FTSI	RT	
	密碼子	GAT	ARN	TAT	YWY	WYY	ASR	
		422	**424**	**426**	**428**	**434**	**438**	**440**
WT Fc		**V**	**S**	**S**	**M**	**N**	**Q**	**S**
LLB1-AM1	AA	KI	VLWG	DSYA			FI	TK
	密碼子	AWA	KKG	KMY			WTY	AMR
LLB1-AM2	AA	X1	X1	X1	ML	NS	X1	X1
	密碼子	NNK	NNK	NNK	MTG	ARY	NNK	NNK

X1=任何胺基酸

X2=除精胺酸、色胺酸、甘胺酸及半胱胺酸之外的任何胺基酸



LLB1 家族親和力成熟(LLB1-AM3 及 LLB1-AM4)

[0402] 使用噬菌體顯示進行第二輪親和力成熟，以提高 LLB1 家族對 CD98hc 之親和力(表 11)。文庫之主鏈為純系 LLB1 3。文庫 LLB1-AM3 使用 NHK

或 ARY 自原始純系擴增文庫位置。文庫 LLB1-AM4 擴增了文庫且包括先前在 LLB1 家族之彼等位置處發現的殘基混合物。使用 Kunkel 突變誘發組裝文庫且針對人類 CD98hc 進行篩選。選擇了 20 個純系且使用 Biacore™機器藉由表面電漿子共振(SPR)量測親和力。純系之序列展示於表 A10 中且純系之親和力展示於表 12A 中。形式為具有完整效應功能之抗 BACE1 Fab 且呈二價形式(*亦即*無隆凸及孔洞突變)。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc 結合測試了純系之細胞結合，在 CHO:cyCD98hc 細胞中針對 cyno 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

表 11. LLB1-AM3 及 LLB2-AM4 親和力成熟文庫

		378	**380**	**382**	**383**	**384**	**385**	**386**	**387**	**389**	
	WT Fc	**A**	**E**	**E**	**S**	**N**	**G**	**Q**	**P**	**N**	
LLB1-AM3	AA	X	D	R	X	Y	K	P	Y	X	
	密碼子	NHK	GAC	CGG	NHK	TAC	AAG	CCC	TAC	NHK	
LLB1-AM4	AA	ASTVILF	ED	KREG	X	YFNI	K	KQPT	YPFSLH		
	密碼子	DYM	GAN	RRR	NHK	WWY	AAG	MMR	YHY		
		421	**422**	**424**	**426**	**428**	**434**	**436**	**438**	**440**	**442**
	WT Fc	**N**	**V**	**S**	**S**	**M**	**N**	**Y**	**Q**	**S**	**S**
LLB1-AM3	AA	X	I	V	D	X	NS	X	I	K	X
	密碼子	NHK	ATC	GTG	GAC	NHK	ARY	NHK	ATC	AAG	NHK
LLB1-AM4	AA		IKVE	SVALF	DSAY	ML	NS	X	IVFL	KT	
	密碼子		RWA	KYN	KMY	MTG	ARY	NHK	NTY	AMR	

LLB1 合理設計及 PK 調整

【0403】 純系 1-3-16 係使用來自先前文庫之所有有益的結合突變製備的，E380 逆轉為野生型以改進 PK。製備了 E380 逆轉為野生型之額外純系。此等純系之序列及親和力展示於表 A11 及表 12A 中。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc 結合測試了純系之細胞結合，在 CHO:cyCD98hc 細胞中針對 cyno 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

Cyno 交叉反應性之 LLB1 工程改造

【0404】 為了工程改造 LLB1 家族以具有 cyno 交叉反應性，使用 LLB1-3-16 純系作為模板設計了新的文庫。在右暫存器之一些文庫中，位置 382 保持為 R 或 NNK、位置 383 大部分保持為 S 或 T 且在一些情況下改變為 NNK、位置 384 主要改變為 NNK 且少數情況下限制為 Y、位置 385 固定為 NNK、位置 386 保持在 P 處且偶爾改變為 NNK、位置 387 隨機化為 NNK、位置 388 不變且固定為 E，且位置 389 在 N 與 T 之間切換。在左暫存器上，位置 424 大部分固定為 V 且在一些文庫中為 NNK，且位置 440 亦如此，該位置固定為 K 且僅偶爾改變為 NNK。文庫大小保持為 1e6 且使用酵母顯示技術對其進行篩選。所得純系之親和力展示於表 12B 中且純系之序列展示於表 A13 中。此等純系之親和力係用具有完整效應功能(效應器+) (亦即無調節效應功能之修飾，諸如 LALA 或 PG/PS)之非結合 Fab 且以二價形式(亦即無隆凸或孔洞突變)量測的。亦在 HeLa 細胞中針對 huCD98hc 結合測試了純系之細胞結合，且 CHO 細胞作為陰性對照。

表 12A. LLB1 變異體之親和力量測

	人類 CD98hc (nM)
LLB1	未測試
LLB6	未測試
LLB7	未測試
LLB1-1	>10,000
LLB1-2	>10,000
LLB1-3	1500
LLB1-4	無結合

	人類 CD98hc (nM)
LLB1-5	>10,000
LLB1-6	無結合
LLB1-7	無結合
LLB1-8	未測試
LLB1-9	未測試
LLB1-10	未測試
LLB1-11	未測試
LLB1-12	>10,000
LLB1-13	>10,000
LLB1-14	未測試
LLB1-15	未測試
LLB1-16	未測試
LLB1-3 單價	980
LLB1-3-1	1300
LLB1-3-2	2400
LLB1-3-3	不可確定
LLB1-3-4	690
LLB1-3-5	550
LLB1-3-6	620
LLB1-3-7	480
LLB1-3-8	1500
LLB1-3-9	1000
LLB1-3-10	420
LLB1-3-11	1200
LLB1-3-12	1300
LLB1-3-13	270
LLB1-3-14	470
LLB1-17	92
LLB1-18	44
LLB1-19	59
LLB1-20	200
LLB1-21	330
LLB1-22	340
LLB1-3 D380E	1000
LLB1-3-16	32
LLB1-3-4-1	880
LLB1-3-10-1	470
LLB1-3-14-1	330
LLB1-3-16-2	175
LLB1-3-17-1	弱的
LLB1-3-17-2	弱的
LLB1-3-25-1	42
LLB1-3-25-2	160
LLB1-3-31-1	未測試
LLB1-3-31-2	1200

表 12B. 額外 LLB2 變異體之親和力量測

	人類 CD98hc (M)
LLB1-3-16.A1	1.55E-07
LLB1-3-16.A4	5.34E-07
LLB1-3-16.B2	1.54E-07
LLB1-3-16.B8	2.07E-07
LLB1-3-16.B10	1.84E-07
LLB1-3-16.C6	1.78E-07
LLB1-3-16.D2	4.31E-08
LLB1-3-16.D4	1.80E-07
LLB1-3-16.D5	4.03E-07
LLB1-3-16.E5	2.61E-07
LLB1-3-16.E6	9.50E-07
LLB1-3-16.E7	5.33E-07
LLB1-3-16.H2	2.91E-07
LLB1-3-16.H9	5.20E-07

表 A13. cyno 交叉反應性之 LLB1 文庫工程改造

	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389
WT Fc	**V**	**K**	**G**	**F**	**Y**	**P**	**S**	**D**	**I**	**A**	**V**	**E**	**W**	**E**	**S**	**N**	**G**	**Q**	**P**	**E**	**N**
LLB1-1-3-16														R	T	Y	K	P	Y		T
LLB1-3-16.A1														R	T	H	K	P	Y		T
LLB1-3-16.A4														R	T	Y	K	P	H		F
LLB1-3-16.B2														R		Y	K	P	L		R
LLB1-3-16.B8														R		F	R	P	Y		
LLB1-3-16.B10														R		Y	S	P	H		T
LLB1-3-16.C6														R		Y	R	P	Y		
LLB1-3-16.D2														R		Y	K	P	Y		T
LLB1-3-16.D4														R		H	K	P	Y		T
LLB1-3-16.D5														R		H	R	P	Y		T
LLB1-3-16.E5														R	T	Y	R	P	F		T
LLB1-3-16.E6														R		F	R	P	Y		
LLB1-3-16.E7														R		Y	R	P	Y		
LLB1-3-16.H2														R		Y	K	P	L		T
LLB1-3-16.H9														R		Y	K	P	Y		

	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441
WT Fc	**N**	**V**	**F**	**S**	**C**	**S**	**V**	**M**	**H**	**E**	**A**	**L**	**H**	**N**	**H**	**Y**	**T**	**Q**	**K**	**S**	**L**
LLB1-1-3-16	D	I		V		D		L								F		I		K	
LLB1-3-16.A1	D	I		V		D		L								F		I		K	
LLB1-3-16.A4	D	I		V		D		L								F		I		K	

LLB1-3-16.B2	D	I		V	D		L							F		I		K	
LLB1-3-16.B8	D	I		V	D		L							F		I		K	
LLB1-3-16.B10	D	I		V	D		L							F		I		K	
LLB1-3-16.C6	D	I		L	D		L							F		I		K	
LLB1-3-16.D2	D	I		V	D		L							F		I		K	
LLB1-3-16.D4	D	I		V	D		L							F		I		K	
LLB1-3-16.D5	D	I		V	D		L							F		I		K	
LLB1-3-16.E5	D	I		V	D		L							F		I		K	
LLB1-3-16.E6	D	I		I	D		L							F		I		K	
LLB1-3-16.E7	D	I		V	D		L							F		I		T	
LLB1-3-16.H2	D	I		V	D		L							F		I		K	
LLB1-3-16.H9	D	I		V	D		L							F		I			

實例 4. LLB2 及 LLB1 CD98HC 結合物之血漿 PK

【0405】 為了開始表徵 CD98hc 結合分子，在野生型小鼠中評估了藥物動力學(PK)，以證明缺乏 CD98hc 介導之清除的模型中的活體內穩定性，因為此等 CD98hc 結合分子僅結合人類 CD98hc，且不結合鼠類 CD98hc。研究設計展示於下表 13 中。對 6-8 週齡 C57B16 (WT)小鼠靜脈內給藥，且在如下表 13 中所示之時間點處經由下頜下出血來採集活體出血。將血液收集於 EDTA 血漿管中，以 14,000 rpm 旋轉 5 分鐘且隨後分離血漿用於後續分析。

表 13. 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	時間點	N	IV 劑量 (mg/kg)
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 4	LLB1-3 D380E	二價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 6	LLB1-3 D380E	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 8	LLB2-10-6	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 9	LLB2-10-8	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 12	LLB2-10-28	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10

【0406】 血漿中之總 huIgG 濃度使用通用抗人類 IgG 夾心形式 ELISA 進行定量。簡言之，在 4℃下用驢抗人類 IgG (JIR #709-006-098)以 1 μg/mL 在碳酸氫鈉溶液(Sigma #C3041-50CAP)中塗覆隔夜。隨後用洗滌緩衝液(PBS + 0.05% Tween 20)洗滌盤 3 次。將檢定標準品及樣品在 PBS + 0.05% Tween 20 及 1% BSA (10 mg/mL)中稀釋。標準曲線製備在 0.41 至 1,500 ng/mL 或 0.003 至 10 nM (BLQ < 0.03nM)範圍內。使標準品及稀釋樣品在室溫下攪動孵育 2 小時。孵育後，將盤用洗滌緩衝液洗滌 3 次。偵測抗體，將山羊抗人類 IgG (JIR #109-036-098)在阻斷緩衝液(PBS + 0.05% Tween 20 + 5% BSA (50 mg/mL))中稀釋至最終濃度 0.02 μg/mL，且將盤在室溫下攪動孵育 1 小時。在最後 3 次洗滌後，藉由添加 TMB

受質且孵育 5-10 分鐘使盤顯影。藉由添加 4N H_2SO_4 淬滅反應且使用 450 nM 吸光度讀數。

【0407】 結果展示於圖 1 中。所有分子均展現出與對照 IgG 相似的清除率值。

【0408】 根據表 14 中之研究設計，在 WT 小鼠中測試額外 LLB1 及 LLB2 純系之藥物動力學(PK)。藥物動力學(PK)係按照上文所描述之樣品收集及分析方案進行評估的。結果展示於圖 2 中。測試的額外 LLB1 及 LLB2 純系展現出與對照 IgG 相似的清除率值。

表 14. 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	時間點	N	IV 劑量 (mg/kg)
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 13	LLB1-3-16	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 15	LLB1-3-25-1	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 16	LLB2-10-8-1	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 17	LLB2-31	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 18	LLB2-37	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 19	LLB2-10-12	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10

【0409】 藥物動力學(PK)係按照上文所描述之樣品收集及分析方案進行評估的。結果展示於圖 2 中。所有分子均展現出與對照 IgG 相似的清除率值。

【0410】 根據表 15 中之研究設計，在 WT 小鼠中測試親和力成熟 LLB2 純系(*亦即*與 CD98hc 強結合)之藥物動力學(PK)。藥物動力學(PK)係按照上文所描述之樣品收集及分析方案進行評估的。結果展示於圖 3 中。測試的所有親和力成熟 LLB2 純系均展現出與對照 IgG 相似的清除率值。

表 15. 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc結合價	Fab	EF狀態	時間點	N	IV劑量(mg/kg)
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 20	LLB2.10.8.12.5	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 21	LLB2.10.8.4.12	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 22	LLB2.10.8.14.3	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 23	LLB2.10.8.10.1	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 24	LLB2.10.8.10.3	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10
純系 25	LLB2.10.8.10.8	單價	NBF	+	0.5h, 1d, 4d, 7d	3	10

【0411】　藥物動力學(PK)係按照上文所描述之樣品收集及分析方案進行評估的。結果展示於圖 3 中。所有分子均展現出與對照 IgG 相似的清除率值。

【0412】　根據表 16 中之研究設計，在 WT 小鼠中測試去親和力成熟 LLB2 純系(*亦即*與 CD98hc 弱結合)之藥物動力學(PK)。藥物動力學(PK)係按照上文所描述之樣品收集及分析方案進行評估的。結果展示於圖 4 中。測試的所有去親和力成熟的 LLB2 純系均展現出與對照 IgG 相似的清除率值。

表 16. 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	時間點	N	IV 劑量 (mg/kg)
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	0.5h、1d、4d、7d	3	10
純系 29	LLB2-10-8-d3	單價	NBF	+	0.5h、1d、4d、7d	3	10
純系 30	LLB2-10-8-d6	單價	NBF	+	0.5h、1d、4d、7d	3	10
純系 31	LLB2-10-8-d1	二價	NBF	+	0.5h、1d、4d、7d	3	10
純系 32	LLB2-10-8-d3	二價	NBF	+	0.5h、1d、4d、7d	3	10
純系 35	LLB2-10-8-d18	二價	NBF	+	0.5h、1d、4d、7d	3	10
純系 33	LLB2-10-8-d6	二價	NBF	+	0.5h、1d、4d、7d	3	10
純系 34	LLB2-10-8-d12	二價	NBF	+	0.5h、1d、4d、7d	3	10
純系 14	LLB1-3-16-2	單價	NBF	+	0.5h、1d、4d、7d	3	10

【0413】 藥物動力學(PK)係按照上文所描述之樣品收集及分析方案進行評估的。結果展示於圖 4 中。所有分子均展現出與對照 IgG 相似的清除率值。

實例 5. LLB2 及 LLB1 CD98HC 結合物之腦吸收

【0414】 其次，為了表徵 LLB2 及 LLB1 CD98hc 結合分子之 CD98hc 依賴性腦吸收，根據下表 17 中之研究設計，對 6 月齡之純合子 $CD98hc^{mu/hu}$ KI 小鼠靜脈內給藥 50 mg/kg。

【0415】 為本研究設計且生成了全 ECD 敲入 CD98hc 小鼠模型(*亦即* $CD98hc^{mu/hu}$ KI 或 $SLC3A2^{huECD/huECD}$)。用於將 CD98hc 之細胞外域(ECD)人源化之構築體含有 5 個主要元件。首先，3'及 5'臂與內源性小鼠 SLC3A2 基因座同源，以實現同源重組。其次，在鼠類外顯子 2、3 及 4 中進行點突變，以僅將與異種同源人類殘基不同的細胞外小鼠殘基人源化。此第二元件能夠保存小鼠內含子 1、2 及 3，該等內含子預計具有啟動子調節區，以及內含子 1-外顯子 1/2、內含子 2-外顯子 2/3、內含子 3-外顯子 3/4 及內含子 4-外顯子 4 接合處之內源性剪接位點。第三元件為進入鼠類內含子 4 之 FRT 側接的 Neo 匣(新黴素抗性基因)，

其用於破壞可能導致整個構築體之不完全摻入的小鼠同源性之長區域，且能夠基於新黴素抗生素抗性篩選部分摻入。因為內含子 4 亦含有預測的啟動子調節區，吾人擔心 Neo 匣可能破壞 Slc3a2 表現，因此 FRT 位點提供了在確認摻入後移除 ES 中之匣的選項。第四元件為人類殘基 E335 至 STOP 密碼子之 cDNA，代替了鼠類基因體 DNA 自外顯子 5 中之殘基 S268 至外顯子 10 中之 STOP 密碼子，此達成了 CD98hc ECD 剩餘部分之人源化，同時提供了與內源性小鼠序列的足夠分化，從而可達成整個構築體之同源重組。第五元件為鼠類 3' UTR 下游的 F3'側接 hygro 匣(潮黴素抗性基因)，其能夠藉由向 ES 細胞培養基中添加潮黴素及新黴素來篩選整個構築體之摻入。因為潮黴素在終止密碼子之後，吾人未預料到其會破壞 Slc3a2 表現，且匣會在所得小鼠之雄性生殖系列中自動切除。此構築體電穿孔至來自 C57Bl6 小鼠之 ES 細胞中。藉由在新黴素及潮黴素存在下生長細胞來選擇具有適當同源重組的 ES 細胞。藉由 PCR 確認摻入。藉由對表現 Flp 重組酶之構築體進行電穿孔來活體外移除 Neo 匣。此步驟極關鍵，因為懷疑 Neo 匣會破壞 SLC3A2 基因之表現，且 CD98hc 蛋白為精子功能所必需的。此方法導致 hCD98hc 在 ES 細胞上的表面表現。相比之下，保留 Neo 匣之 ES 細胞不在 ES 細胞上表現 huCD98hc。將含有適當摻入人源化 SLC3A2 基因但不帶 Neo 匣之 ES 細胞注入 goGermline 胚細胞(Ozgene)中，接著將胚胎移植至假孕雌性中。創始雄性選自接受胚胎之雌性後代，且與野生型雌性交配以產生 F1 雜合子小鼠。隨後自 F1 代雜合小鼠之育種中產生純合小鼠。

表 17. 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	huCD98hc 親和力	末端時間點	N	IV 劑量 (mg/kg)
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	-	2d	5	50
純系 8	LLB2-10-6	單價	NBF	+	230nM	2d	5	50
純系 9	LLB2-10-8	單價	NBF	+	100-200nM	2d	5	50
純系 12	LLB2-10-28	單價	NBF	+	150nM	2d	5	50
純系 1	LLB2-10-8	二價	BACE1	+	100-200nM	2d	5	50
純系 4	LLB1-3 D380E	二價	NBF	+	1uM	2d	5	50
對照 2	CD98/BACE1 (+對照 mAb)	單價	-	+	80nm	2d	5	50

【0416】 給藥 48 小時後，經由心臟穿刺收集血液，且用 PBS 灌注小鼠。使用 Qiagen TissueLyser 在 10 倍組織重量之裂解緩衝液中將腦組織均質化，該緩衝液含有於具有蛋白酶抑制劑之 PBS 中的 1% NP-40。將血液收集於 EDTA 管中以防止凝結且以 14000 rpm 旋轉 7 分鐘以分離血漿。將腦樣品在 1% NP40 裂解緩衝液中均質化，且裂解液以 1:2 及 1:20 稀釋以用於 PK 分析。如上文所描述的，使用通用抗人類 IgG 夾心形式 ELISA 量測 huIgG。亦在同一盤上分析了給藥溶液以確認正確的劑量。

【0417】 圖 5A 至圖 5C 中展示了在 CD98hc$^{mu/hu}$KI 小鼠中 50 mg/kg IV 劑量的 LLB1 及 LLB2 變異體後 48 小時血漿及大腦中之 huIgG 水準。給藥 48 小時後，CD98hc 結合分子之血漿水準低於對照 1 之水平，此可能係由於該抗體經由與外周表現之 huCD98hc 結合而清除。陽性對照抗 CD98hc/BACE1 抗體以及二價 LLB2 及 LLB1 純系以降低的濃度存在於血漿中，此可能係由於靶標介導的藥物處置(TMDD) (圖 5A)。在全腦中，觀測到 CD98hc 結合分子之濃度與對照 1 相比增加了 2-3 倍(圖 5B)。大腦中之 huIgG 與血漿中之比展示於圖 5C 中。與對照分子相比，所有 CD98hc 結合分子之大腦與血漿比均更高，且二價 LLB1-3 D380E 之比最高。CD98hc 結合分子在腦實質中之顯著累積係由於 CD98hc 介導的 BBB 處之胞吞轉送。

【0418】 用 PBS 灌注後，解剖大腦，且移除腦膜及脈絡叢。將新鮮大腦在 HBSS 中用 Dounce 均質機均質化。將均質化樣品離心(1,000g 持續 10 min)。均質化後，取上清液(非細胞締合級分)之等分試樣。將細胞沉澱重懸於 17%葡聚糖中。收集、洗滌且在含有於具有蛋白酶抑制劑之 PBS 中之 1% NP-40 的裂解緩衝液中裂解總離心細胞的額外等分試樣(代表所有細胞：細胞締合)。將剩餘的重懸細胞以 4,122g 離心 15 min。所得細胞沉澱含有脈管系統且上清液含有實質細胞。將上清液添加至含有 10 mL HBSS 之管中，且以 4,122g 離心 15 min。細胞沉澱含有實質細胞。將血管及實質細胞沉澱重懸於含有於具有蛋白酶抑制劑之 PBS 中的 1% NP-40 的裂解緩衝液中。使用 BCA 量測樣品之總蛋白質濃度。huIgG 濃度如上文所描述使用人類 IgG 檢定(一種通用的抗人類 IgG 夾心形式 ELISA)量測，且隨後歸一化為樣品中之總蛋白質濃度。

【0419】 在實質級分中，與對照 1 (具有非結合 Fab (NBF)之陰性對照分子)相比，觀測到所有 CD98hc 結合分子之濃度增加了 5-8 倍，證明 CD98hc 結合分子穿過 BBB 進入腦實質。將所有 huIgG 值歸一化為藉由 BCA 量測之總蛋白質濃度(圖 6)。

實例 6. LLB2 及 LLB1 CD98HC 結合物之 CNS 生物分佈

【0420】 為了表徵 LLB2 及 LLB1 CNS 生物分佈，進行針對 huIgG 之 IHC 以確定選自上述實例 5 之 3 種純系的細胞類型特異性定位：純系 4 (二價 LLB1 純系)、9 (單價 LLB2 純系)及 12 (單價 LLB2 純系)。用 PBS 灌注後，將半腦滴入 4% PFA 固定隔夜。使用切片機切割矢狀腦切片(40 μm)，在 5% BSA + 0.3% Triton X-100 中阻斷，接著用 Alexa488 抗 huIgG (Jackson Immunoresearch 109-545-003，1:500)、兔抗 Iba1 (Abcam ab178846，1:500)或兔抗水通道蛋白 4 (Millipore AB2218，1:500)+山羊抗兔 568 (Invitrogen A-11011，1:500)螢光染色。大腦影像

係使用具有 40 倍物鏡之 Leica SP8 Lightning 共聚焦顯微鏡拍攝。對於 CD98hc 結合分子，觀測到廣泛的腦血管系統及實質染色。

【0421】 圖 7 至圖 9 中展示了 50 mpk 劑量之 LLB2 及 LLB1 分子後 48 小時來自 CD98hc$^{mu/hu}$KI 小鼠的大腦切片上之 huIgG、huIgG 及 Iba1 (小神經膠質細胞標記)，以及 huIgG 及 AQP4 (星狀細胞過程及尾足之標記)的免疫組織化學。LLB2 分子明顯定位於小神經膠質細胞，而 LLB1 分子更弱地定位於小神經膠質細胞且具有顯著的彌散點狀染色(圖 7)。2 個單價 LLB2 分子(純系 9 及 12)之抗 huIgG 信號與 Iba1 共定位，與定位於小神經膠質細胞之單價 LLB2 分子一致。二價 LLB1 分子(純系 4)之抗 huIgG 亦與 Iba1 共定位，但比 LLB2 弱(圖 8)。二價 LLB1 分子之彌散點狀染色與 AQP4 強烈共定位，表明 LLB1 分子定位於星狀細胞過程，與 CD98hc 表現一致(圖 9)。因此，不同的 CD98hc 結合家族在 CNS 中具有不同的生物分佈。

實例 7. LLB2 及 LLB1 變異體之腦吸收及周邊組織定位

【0422】 在純合 CD98hc$^{mu/hu}$KI 小鼠中測試了 LLB2 之額外變異體及價態匹配的 LLB1 CD98hc 結合分子的腦吸收。研究設計展示於下表 18 中。向 2-4 月齡純合 CD98hc$^{mu/hu}$KI 小鼠靜脈內給藥 50 mg/kg。

表 18. 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	huCD98hc 親和力	末端時間點	N	IV 劑量 (mg/kg)
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	-	2d	5	50
純系 19	LLB2-10-12	單價	NBF	+	130	2d	5	50
純系 9	LLB2-10-8	單價	NBF	+	100-200	2d	5	50
純系 8	LLB2-10-6	單價	NBF	+	260	2d	5	50
純系 17	LLB2-31	單價	NBF	+	270	2d	5	50
純系 13	LLB1-3-16	單價	NBF	+	32	2d	5	50

【0423】 如上文所描述的評估了在 CD98hc$^{mu/hu}$KI 小鼠中 50 mg/kg IV 劑量之額外 LLB1 及 LLB2 變異體後 48 小時血漿及大腦中之 huIgG 濃度且結果展示於

圖 10A 及圖 10B 中。CD98hc 結合分子之血漿濃度低於對照 1，而較高親和力的 LLB1 純系最低(圖 10A)。與對照 IgG 相比，觀測到所有 huCD98hc 結合分子之濃度增加。較高親和力的 LLB1 在大腦中亦具有最高濃度(圖 10B)。

【0424】　亦量測了周邊組織(血漿、腎臟、睾丸、骨髓、肺、肝臟)中 huIgG 之濃度(圖 11A 至圖 11F)。腎臟及睾丸表現高水準的 CD98hc，骨髓具有中等表現水準，脾臟具有低表現水準，且肺及肝臟不表現 CD98hc。向 $CD98hc^{mu/hu}$ KI 小鼠以 50 mpk 給藥 LLB2 及 LLB1 變異體，且在給藥後 48 小鼠評估 huIgG 濃度。LLB2 及 LLB1 變異體定位於周邊組織，與 CD98hc 表現一致。在腎臟及睾丸中觀測到最高濃度(相對於對照 IgG)的 LLB2 及 LLB1 分子，且在骨髓中量測到較低濃度但仍比對照高 2-3 倍。在脾臟、肝臟及肺中，LLB2 及 LLB1 之濃度略高於或等於對照 IgG。

實例 8. 單價及二價 LLB2 CD98HC 結合物之血漿及大腦 PK

【0425】　為了進一步表徵 LLB2 分子，在血漿、大腦、腎臟、睾丸、胰臟、肺、肝臟、脾臟、腸及骨髓中評估了隨時間推移的血漿及大腦中之分子暴露。研究設計展示於下表 19 中。根據表 19 中之組，向 6-8 月齡純合 $CD98hc^{mu/hu}$ KI 小鼠靜脈內給藥 50 mg/kg，且在給藥後 1、2、4、7 及 10 天收集血漿、腦及周邊組織。

表 19. 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	親和力 (nM)	末端時間點 (天數)	N	IV 劑量 (mg/kg)
純系 8	LLB2-10-6	單價	NBF	+	260	1、2、4、7 及 10	5 個/時間點	50
純系 9	LLB2-10-8	單價	NBF	+	100-200	1、2、4、7 及 10	5 個/時間點	50
純系 26	LLB2-10-8	二價	NBF	+	100-200	1、2、4、7 及 10	5 個/時間點	50
純系 18	LLB2-37	單價	NBF	+	390	1、2、4、7 及 10	5 個/時間點	50
純系 28	LLB2-37	二價	NBF	+	390	1、2、4、7 及 10	5 個/時間點	50
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	N/A	1、2、4、7 及 10	5 個/時間點	50

【0426】 如上文所描述的評估 huIgG 之濃度。圖 12A 及圖 12B 中展示了在 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中以 50 mg/kg IV 給藥單價及二價 LLB2 變異體後血漿及大腦中的 huIgG 藥物動力學(PK)。CD98hc 結合分子在血漿中比對照 IgG 清除得更快(圖 12A)。單價 LLB2 之清除率值為 9-12 mL/d/kg，而二價分子清除得更快：16-21 mL/d/kg。與對照 IgG 相比，觀測到所有 huCD98hc 結合分子在大腦中之 huIgG 濃度增加(圖 12B)。單價及二價 LLB2 之大腦濃度一般來說增加直至給藥後 7 天，且水準在給藥後 10 天保持升高。因此，CD98hc 結合分子腦吸收之動力學似乎比在 TfR 結合分子中觀測到的更慢且更長時間(*亦即*給藥後大約 24-48 小時之 T_{max} 及大腦中濃度下降更快)。huIgG 在大腦中之濃度與測試的 CD98hc 結合分子相似，但親和力較弱的單價純系(LLB2-37)除外，後者始終較低。

【0427】 此外，毛細管耗竭表明單價及二價 LLB2 變異體跨 BBB 進入腦實質中(圖 13)。與陰性對照分子相比，腦實質中所有 CD98hc 結合分子之濃度均增加。huIgG 在實質中之濃度一般來說亦隨時間增加。將所有 huIgG 值歸一化為藉由 BCA 量測之總蛋白質濃度。

【0428】 圖 14A 至圖 14H 展示了在 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中，在 50 mg/kg IV 劑量之單價及二價 LLB2 變異體後，具有不同表現水準之 CD98hc 的周邊組織中的

huIgG 藥物動力學(PK)。腎臟、睾丸及胰臟表現高水準的 CD98hc，骨髓及腸具有中等表現水準，脾臟具有低表現水準，肺及肝臟不表現 CD98hc。單價及二價 LLB2 變異體定位於周邊組織，與 CD98hc 表現一致。在腎臟、睾丸及胰臟中觀測到最高濃度(相對於對照 IgG)的 LLB2 分子，且在骨髓中量測到較低濃度但仍比對照高 2-3 倍。在脾臟、肝臟及肺中，LLB2 之濃度與對照 IgG 類似或小於對照 IgG。在具有高 CD98hc 表現之組織中存在更高濃度的單價純系，此可能係由單價純系之更高血漿濃度驅動的。與大腦不同，在研究過程中，所有測試的周邊組織中之 LLB2 純系的濃度均有所下降。

實例 9. 單價及二價 LLB2-10-8 之生物分佈時程

【0429】 為了評估單價及二價 LLB2-10-8 分子隨時間之生物分佈，對 50 mpk 劑量之單價 LLB2-9-10 (純系 9)及二價 LLB2-10-8 (純系 26)後 1、2、4、7 及 10 天的 $CD98hc^{mu/hu}$KI 小鼠之大腦切片進行 huIgG 的免疫組織化學。如上文所描述的收集固定腦且染色。結果展示於圖 15 中。在早期時間點，實質 huIgG 染色有所增加，此與全腦裂解物之 huIgG ELISA 定量及所有分子之實質毛細管耗竭級分一致。對於 CD98hc 結合分子，觀測到廣泛的腦血管系統及實質染色。單價 LLB2 (純系 9)顯著定位於小神經膠質細胞，而二價 LLB2 (純系 26)具有顯著的瀰散點狀染色，如圖 9 中所示，與星狀細胞過程(AQP4)共定位。CD98hc 定位至星狀細胞與 CD98hc 表現一致。因此，單價及二價 LLB2 變異體似乎具有不同的 CNS 生物分佈。

【0430】 在 50 mpk 劑量之單價及二價 LLB2-10-8 後 1、2、4、7 及 10 天，來自 $CD98hc^{mu/hu}$KI 小鼠之大腦切片上的 huIgG 及 Iba1 (小神經膠質細胞)之免疫組織化學結果展示於圖 16 中。單價 LLB2 (純系 9)與 Iba1 穩健地共定位，而二價 LLB2 (純系 26)與 Iba1 最低限度地共定位。因此，單價 CD98hc 結合似乎係 LLB2 變異體之小神經膠質細胞定位所必需的。

實例 10. 單價及二價 LLB2 變異體重複給藥後之血漿及大腦暴露以及生物分佈

【0431】 為了研究長期給藥隨時間對安全性及轉運能力之影響，在 50 mg/kg 重複給藥後評估血漿及大腦暴露。另外，分析了具有效應功能(*亦即*效應陽性)及不具有效應功能(*亦即*經由 LALAPG 突變而效應陰性)之 LLB2 分子的差異。研究設計展示於表 20A 及表 20B 中。向 2-4 月齡純合 CD98hc$^{mu/hu}$KI 小鼠每週靜脈內給藥 50 mg/kg 持續 4 週(5 劑)。在每次前 3 劑後 30 分鐘及 6 天(C_{max} 及 C_{trough})量測血漿中之 huIgG。在第 4 次給藥後，僅收集了 C_{max} 樣品。在第 5 次給藥後 24 小時取下動物且收集終末血漿。亦在第 5 次給藥後 24 小時收集大腦、血液及周邊組織。

表 20A. 單價 LLB2 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	親和力 (nM)	末端時間點	N	IV 劑量 (mg/kg)
純系 8	LLB2-10-6	單價	NBF	+	260	最後劑量後 24 小時	5	每週 50mg/kg 持續 4 週
純系 9	LLB2-10-8	單價	NBF	+	100-200	最後劑量後 24 小時	5	每週 50mg/kg 持續 4 週
純系 27	LLB2-10-8	單價	NBF	LALAPG	100-200	最後劑量後 24 小時	5	每週 50mg/kg 持續 4 週
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	N/A	最後劑量後 24 小時	5	每週 50mg/kg 持續 4 週

【0432】 單價 LLB2 變異體重複給藥後之血漿及大腦暴露展示於圖 17A 及圖 17B 中。單價 LLB2 變異體之血漿濃度低於對照 IgG(圖 17A)。在第 5 次給藥後 24 小時評估大腦中之 huIgG。與單劑量研究(*亦即*圖 12A 及圖 12B)相比，重複給藥後大腦中存在 LLB2 單價變異體之累積(圖 27B)。另外，在周邊組織之組織病理學或血液學或臨床化學中未觀測到顯著發現。對於所有單價 CD98hc TV，無論效應功能如何，網狀紅血球、淋巴球或單核細胞數量均未受影響。

【0433】 二價 LLB2 變異體重複給藥後之血漿及大腦暴露展示於圖 27A 及圖 27B 中。二價 LLB2 變異體之血漿濃度低於對照 IgG (圖 27A)。在第 5 次給藥後

24 小時評估大腦中之 huIgG，且與單劑量研究(*亦即*圖 12A 及圖 12B、圖 32A 至圖 32F、圖 34A 至圖 34F)進行比較，重複給藥後大腦中存在 LLB2 二價變異體之累積。對於所有二價 CD98hc TV，無論效應功能如何，網狀紅血球、淋巴球或單核細胞數量均未受影響。此種安全性意謂具有單價或二價結合之 CD98hc 結合分子均可用於理想情況下保留野生型效應功能之療法靶向的靶標。

【0434】　此外，如上文所描述的收集固定腦且染色。圖 18 中展示了每週給藥 50 mpk 持續 4 週的 CD98hc$^{mu/hu}$KI 小鼠之大腦切片上 huIgG 之免疫組織化學，其中單價 LLB2-10-8 變異體具有 WT Fc (*亦即*效應陽性)及 LALAPG 突變，以使 Fc 不與 FcγR 結合(*亦即*效應陰性)。對於 CD98hc 結合分子，觀測到廣泛的腦血管系統及實質染色。可結合 FcγR 之 LLB2-10-8 (純系 9)穩健地定位於小神經膠質細胞，如由與 TMEM119 (細胞表面小神經膠質細胞標記)共定位所示，且星狀細胞過程如由與 AQP4 共定位所示。不具有效應功能之 LLB2-10-8 (純系 27)最低限度地與 TMEM119 共定位，但與 AQP4 共定位。此等資料表明單價 LLB2 變異體定位至小神經膠質細胞需要效應功能，*亦即*效應功能影響此等分子在 CNS 中之生物分佈。此等資料表明，對於單價 LLB2 CD98hc 結合分子，與小神經膠質細胞上之 FcγRs 結合可至少部分地覆蓋 CD98hc 驅動的與星狀細胞之定位。

表 20B. 二價 LLB2 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	親和力 (nM)	末端時間點	N	IV 劑量 (mg/kg)
純系 26	LLB2-10-8	二價	NBF	+	100-200	最後劑量後 24 小時	5	每週 50mg/kg 持續 4 週
純系 36	LLB2-10-8	二價	NBF	-	100-200	最後劑量後 24 小時	5	每週 50mg/kg 持續 4 週
純系 33	LLB2-10-8 d6	二價	NBF	+	550	最後劑量後 24 小時	5	每週 50mg/kg 持續 4 週
純系 38	LLB2-10-8 - d6	二價	NBF	-	550	最後劑量後 24 小時	5	每週 50mg/kg 持續 4 週
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	N/A	最後劑量後 24 小時	5	每週 50mg/kg 持續 4 週

實例 11. 基於 β-折疊文庫之工程改造的 TFR 結合多肽的設計及表徵

【0435】 吾人設計了一種殘基多樣性主要位於 CH3 域 β-折疊表面之溶劑暴露側的文庫(稱為 6.5.11)。此區具有許多優勢。舉例而言，β-折疊結構係穩定的且應允許胺基酸多樣性而不破壞 CH3 域折疊之穩定性。此外，基於 6.5.11 暫存器之文庫不涉及可能引入非所需構形柔性之柔性環區的較大隨機化。β-折疊區亦形成一個凹面，此可能為蛋白質-蛋白質相互作用之理想選擇。該凹面不同於 FcRn 及 FcγR 結合表面。將文庫映射至圖 19A 及圖 19B 中之 Fc 多肽的結構上。

基於 6.5.11 暫存器之初始工程改造

【0436】 6.5.11 暫存器位置包括主要為 β-折疊，尤其為根據 EU 編號的胺基酸位置 380、382、387、422、424、426、438、440。生成了一個「NNK 行走」文庫，其涉及在此等位置處對殘基進行逐一 NNK 突變。該文庫在酵母表面構建且表現。該文庫藉由一輪磁珠分選而分選為全長人類 TfR1、循環排列的人類 TfR 頂端域及循環排列的 cyno TfR 頂端域。隨後使用人類 TfR ECD 或人類 TfR 頂端域對文庫進行三輪 FACS 分選，且最後一輪對中性抗生物素蛋白-650 二級抗體進行陰性選擇。在存在或不存在過量 holoTf 或競爭純系之情況下，測試所得群體與人類 TfR1 之結合。結果表明文庫群體之 TfR 結合不與 holo-Tf 競爭，但與純系 35.21 競爭。對所得群體進行定序，且藉由酵母顯示展示出前 6 個純系結合人類 TfR ECD 及人類 TfR 頂端域。選擇單個純系 6.5.11.1 (純系序列參見表 21)以繼續進行，因為其對 TfR 具有更好的親和力且不存在潛在的序列缺陷。

【0437】 純系 6.5.11.1 重組表現且藉由 Biacore 測試人類 TfR 頂端域結合，估算親和力為約 20-40 μM，與 cyno TfR 頂端域之交叉反應性極弱(參見表 22)。「純系 6.5.11.1 二價」為包含兩種 Fc 多肽之二價 Fc-Fab 融合多肽，該等 Fc 多肽各自包含與抗 BACE1 Fab 域(1A11)融合的純系 6.5.11.1 之序列。

使用基於純系 6.5.11.1 之 NNK 補丁文庫進行親和力成熟

【0438】　生成了基於純系 6.5.11.1 之其他文庫以提高對人類 TfR1 及 cyno TfR 之結合親和力。生成了六個補丁文庫(6.5.11.5、6.5.11.6、6.5.11.7、6.5.11.8、6.5.11.9 及 6.5.11.10)，該等文庫在不同的表面補丁中具有 4 或 5 個位置隨機具有密碼子 NNW (表 21)。在一些文庫中，位置 384 處之殘基(不為原始暫存器之一部分)亦經隨機化。

【0439】　使用人類 TfR 頂端域藉由一輪 MACS 分選來篩選六個補丁文庫。此輪使用與鏈球菌親生物素蛋白-650 預混合的人類 TfR 頂端域進行分選，接著使用人類或 cyno TfR ECD 進行三輪 FACS 分選。文庫 6.5.11.5 及 6.5.11.7 返回了對人類及 cyno TfR ECD 具有改進的結合親和力的純系。對前 12 個純系(6.5.11.5.23、6.5.11.5.42、6.5.11.5.50、6.5.11.5.58、6.5.11.5.59、6.5.11.5.60、6.5.11.5.64、6.5.11.5.66、6.5.11.5.67、6.5.11.5.74、6.5.11.5.75 及 6.5.11.7.122)進行定序，且作為單個純系測試人類 TfR ECD、cyno TfR ECD、循環排列的人類 TfR 頂端域及循環排列的 cyno TfR 頂端域。

【0440】　對前 12 個純系之分析表明，位置 382、422、424、426、438 及 440 處之六個 β-折疊位置在純系中係不變的，該等純系展示出對 TfR 之結合親和力有所提高。另外，與原始親本純系 6.5.11.1 相比，380、384 及 387 處之三個位置導致結合親和力增加。發現在位置 383 至 387 處之殘基之間具有胺基酸缺失的若干個純系對人類 TfR 之結合親和力有所提高。純系 6.5.11.5.42 及 6.5.11.5.50 之結合親和力係藉由 Biacore 量測，其中先導純系 6.5.11.5.42 對循環排列的人類 TfR 頂端域具有 2 μM 的結合親和力(表 22)。在此實例中，術語「二價」係指 Fc 二聚體，其中兩種 Fc 多肽均含有 TfR 結合位點。術語「單價」係指 Fc 二聚體，其中兩種 Fc 多肽中之一者含有 TfR 結合位點，而另一個 Fc 多肽不含有 TfR 結合位點。表 22 中所示之純系中之每一者均與抗 BACE1 Fab 域融合。

嵌合 HuTfR ^{頂端}敲入小鼠中純系 6.5.11.5.42 之 PK/PD 評價

【0441】 使用 CRISPR/Cas9 技術產生在鼠類 *Tfrc* 基因內表現人類 *Tfrc* 頂端域之轉殖基因小鼠(嵌合 huTfR 頂端敲入小鼠)。所得嵌合 TfR 在內源性啟動子之控制下*活體內*表現。嵌合 huTfR ^{頂端}敲入小鼠在國際專利公開案 WO 2018/152285 中描述。

【0442】 向嵌合 huTfR ^{頂端}敲入小鼠靜脈內給藥含有與抗 BACE1 Fab (2H8)融合的純系 6.5.11.5.42 之 Fc 片段，以量測小鼠大腦中澱粉樣蛋白 β 40 (Aβ40)之減少。「純系 6.5.11.5.42 二價:2H8」為包含兩種 Fc 多肽之二價 Fc-Fab 融合多肽，該等 Fc 多肽各自包含與抗 BACE1 Fab 域(2H8)融合的純系 6.5.11.5.42 之序列。「純系 6.5.11.5.42 單價:2H8」為單價 Fc-Fab 融合多肽，該融合多肽包含含有純系 6.5.11.5.42 之序列及 T366W 隆凸突變的第一 Fc 多肽，以及含有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變且不含與抗 BACE1 Fab 域(2H8)融合的 TfR 結合位點的第二 Fc 多肽。術語「二價」係指 Fc 二聚體，其中兩種 Fc 多肽均含有 TfR 結合位點。術語「單價」係指 Fc 二聚體，其中兩種 Fc 多肽中之一者含有 TfR 結合位點，而另一個 Fc 多肽不含有 TfR 結合位點。「抗 BACE1 對照」為無任何 TfR 結合位點之陰性對照。

【0443】 在嵌合 huTfR ^{頂端}敲入小鼠中在 24 小時處以 50 mg/kg 給藥純系 6.5.11.5.42 二價:2H8、純系 6.5.11.5.42 單價:2H8 及抗 BACE1 對照。純系 6.5.11.5.42 二價:2H8 及純系 6.5.11.5.42 單價:2H8 與陰性對照相比，均具有大腦 Aβ40 降低且顯著降低(圖 20A 至圖 20C)。純系 6.5.11.5.42 二價:2H8 及純系 6.5.11.5.42 單價:2H8 之大腦濃度亦高於陰性對照。

純系 6.5.11.5.42 之周邊行走文庫

【0444】 純系 6.5.11.5.42 藉由酵母顯示進行額外工程改造，以進一步成熟對人類及 cyno TfR 之親和力，以及改進野生型小鼠之 PK。額外突變添加至主鏈(亦即非暫存)位置，預計該等位置經由直接相互作用、第二殼相互作用或結構穩定

來增強結合。藉由觀察野生型人類 Fc (PDB No.: 4W4O)之結構，選擇了 12 個假設增加對 TfR 之親和力的周邊殘基。突變的周邊殘基位於位置 378、385、386、389、390、391、421、436、437、439、441 及 442 處(表 21)。此等周邊殘基以及原始文庫殘基在單獨的文庫中突變為 NNK。NNK 行走涉及對靠近原始暫存器之殘基進行逐一 NNK 突變。如先前所描述的，使用簡併引子及兩種 PCR 產物之組裝分別產生文庫，且在酵母表面表現。

【0445】 藉由流式細胞術對各文庫群體進行獨立分析，以確定純系藉由酵母表面顯示與 50 nM 人類 TfR 頂端域及 50 nM cyno TfR ECD 之結合。若觀察到相對於親本之改進，則對前 5%文庫進行分選及定序。另外，為了與親本相比具有改進的 TfR 結合，文庫合併且分選兩次以獲得循環排列的人類或 cyno TfR 頂端域。表 21 中展示了展示改進的結合的分選中出現的殘基。有趣的是，原始暫存器中僅位置 380、384 及 387 能夠接受任何殘基變化而不會完全喪失靶標結合，而位置 382、422、424、426、438 及 440 處之殘基與親本純系 6.5.11.5.42 中之彼等殘基相同。

NNK 行走文庫之組合

【0446】 將來自周邊行走之位置 378、380、386、387、389、390 及 391 處對 TfR 親和力提高最大的殘基(表 21)併入兩個文庫中，且使用酵母表面顯示篩選提高的 TfR 結合。第一文庫(熱點文庫 1)包括位置 380 處之 E 或 Y，及位置 384、385、386、387 及 389 處之 NNK (表 21)。第二文庫(熱點文庫 2)包括位置 378、386、389、390 及 391 處之 NNK、位置 380 處之 E 或 Y，以及位置 387 處之 P 或 R。各文庫藉由磁珠分選與人類或 cyno TfR 頂端域分選一次，隨後藉由 FACS 分選與人類 TfR ECD、cyno TfR ECD 或循環排列的人類 TfR 頂端域分選三次。對於表 21 中之空細胞，該位置處之胺基酸與野生型 Fc 中之胺基酸相同。

【0447】 五個最佳純系(表 21 中之純系 6.5.11.5.42.1、6.5.11.5.42.2、6.5.11.5.42.3、6.5.11.5.42.4 及 6.5.11.5.42.8)經重組表現，且藉由 Biacore 及細胞結合進行測試。此等五個純系以 380 nM 與 960 nM 之間的結合親和力與人類 TfR 結合，以 4.6 μM 與小於 25 μM 之間的結合親和力與 cyno TfR 結合(表 22)。

表 21

野生型	378 A	379 V	380 E	381 W	382 E	383 S	384 N	385 G	386 Q	387 P	388 E	389 N	390 N	391 Y	392 K	393 T	414 K	415 S	416 R	417 W	418 Q	419 Q	420 G	421 N	422 V	423 F	424 S	425 C	426 S	427 V	428 M	429 H	430 E	431 A	432 L	433 H	434 N	435 H	436 Y	437 T	438 Q	439 K	440 S	441 L	442 S
6.5.11.1			N		F					I															L		A		E												Y		L		
6.5.11.5			*		*		*			*															L		A		E												Y		L		
6.5.11.6			N		F					I															*		*		*												*		*		
6.5.11.7			*		F					*															*		A		E												*		*		
6.5.11.8			N		*		*			I															*		*		*												Y		L		
6.5.11.9			*		F					I															L		*		*												*		L		
6.5.11.10			N		*		*			*															*		A		E												Y		L		
6.5.11.5.23			R		F		G																		L		A		E												Y		L		
6.5.11.5.42			Y		F		G			R															L		A		E												Y		L		
6.5.11.5.50			E		F		G			T															L		A		E												Y		L		
6.5.11.5.58					F		F			K															L		A		E												Y		L		
6.5.11.5.59			E		F		F			T															L		A		E												Y		L		
6.5.11.5.60			I		F		X	X	X	X															L		A		E												Y		L		
6.5.11.5.64					F		G			N															L		A		E												Y		L		
6.5.11.5.66					F		F			R															L		A		E												Y		L		
6.5.11.5.67			S		F		D			S															L		A		E												Y		L		
6.5.11.5.74			F		F		E			R															L		A		E												Y		L		
6.5.11.5.75			Y		F		E			R															L		A		E												Y		L		
6.5.11.7.12 2			F		F					R															L		A		E												Y		L		

	野生型	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442
		A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	T	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F	S	C	S	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Q	K	S	L	S
基於6.5.11.5.42之周邊行走		*		Y		F		G	*	*	R		*	*	*										*	L		A		E											*	Y		*	L	*		*
增加對人類或 cyno TfR 之親和力的殘基		E		E				F		A	T		Q	G	S										A																D		D			W
		L								S			T	T	T										F																	E				
		I								N			I	Y	I										G																	S				
													S		L										S																						
															P										Y																						
熱點文庫 1				E/Y		F		*	*	*	*		*													L		A		E											Y		L		
熱點文庫 2		*		E/Y		F		G		*	P/R		*	*	*											L		A		E											Y		L		
6.5.11.5.42.1						F		G		A	K		T													L		A		E											Y		L		
6.5.11.5.42.2						F		D		S	K		T													L		A		E											Y		L		
6.5.11.5.42.3						F		G		S	K		S													L		A		E											Y		L		
6.5.11.5.42.4						F		G		A	T		S													L		A		E											Y		L		
6.5.11.5.42.8						F		G		A	R	L	P	L				P			K				G	L		A		E											Y		L		

*表示 NNK 行走。

表 22

	Fc 二聚體	第一 Fc 多肽	第二 Fc 多肽	huTfR 頂端域之 K_D	cyTfR 頂端域之 K_D
初始純系	6.5.11.1 二價	6.5.11.1 TfR 結合位點	6.5.11.1 TfR 結合位點	20-40 μM	極弱
親和力成熟純系	6.5.11.5.42 二價	具有 LALA 突變之 6.5.11.5.42 TfR 結合位點	具有 LALA 突變之 6.5.11.5.42 TfR 結合位點	2 μM	弱的
	6.5.11.5.42 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	2 μM	弱的
	6.5.11.5.50 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.50 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	3 μM	弱的
NNK 組合	6.5.11.5.42.1 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.1 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	840 nM	4.6 μM
	6.5.11.5.42.2 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.2 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	650 nM	7.5 μM
	6.5.11.5.42.3 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.3 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	920 nM	12.3 μM
	6.5.11.5.42.4 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.4 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	960 nM	> 25 μM
	6.5.11.5.42.8 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.4 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	380 nM	11.5 μM

熱點親和力成熟後之 PK/PD 評價

【0448】 在野生型 TfR 小鼠中測試含有如表 23 中所列之 Fc 多肽的純系 6.5.11.5.42.1、6.5.11.5.42.2、6.5.11.5.42.3、6.5.11.5.42.4 及 6.5.11.5.42.8 之 PK 以確保其無 PK 缺陷。在圖 21A 及圖 21B 中，使用的所有純系均為單價的，除了「純系 6.5.11.5.42 二價:Ab153」。相對於清除率值為 10 mL/天/kg 之非 TfR 結合對照，所有測試的純系均具有正常清除率(圖 21A 及表 23)。

表 23

Fc 二聚體:Ab153 融合物中之 Fc 二聚體	第一 Fc 多肽	第二 Fc 多肽	清除率(mL/天/kg)

6.5.11.5.42.1 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.1 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	10
6.5.11.5.42.2 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.2 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	12
6.5.11.5.42.3 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.3 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	12
6.5.11.5.42.4 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.4 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	12
6.5.11.5.42.8 單價	具有 T366W 隆凸及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.8 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞以及 LALA 突變之 Fc 序列	9

【0449】 為了測試具有改進的 PK 的純系之腦吸收，基於其對人類 TfR 之親和力(K_d = 650 nM)選擇純系 6.5.11.5.42.2。在圖 21B 至圖 21G 中，「純系 6.5.11.5.42.2 二價:Ab153」為包含兩種 Fc 多肽之二價 Fc-Fab 融合多肽，該等 Fc 多肽各自包含與高親和力抗 BACE1 Fab 域(Ab153)融合的純系 6.5.11.5.42.2 之序列及 LALA 突變；且「純系 6.5.11.5.42.2 單價:Ab153」為單價 Fc-Fab 融合多肽，該融合多肽包含含有純系 6.5.11.5.42.2 之序列、T366W 隆凸突變及 LALA 突變的第一 Fc 多肽，以及含有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變、LALA 突變，且不含有與高親和力抗 BACE1 Fab 域(Ab153)融合的 TfR 結合位點的第二 Fc 多肽。

【0450】 將純系及對照以 50 mg/kg 靜脈內給藥至 huTfR ^{頂端}敲入小鼠。在 24、96 及 198 小時量測小鼠大腦中之大腦濃度(圖 21B)。純系 6.5.11.5.42.2 單價:Ab153 及純系 6.5.11.5.42.2 二價:Ab153 與展示大腦濃度為 3.3 nM 之陰性對照相比，在給藥後 24 小時，大腦濃度分別為 19.1 nM 及 19.9 nM，展示出良好的腦吸收。此等兩個純系亦在給藥後 24 小時展示出大腦中 Aβ40 減少(圖 21C)。此等兩個純系之大腦濃度及大腦 Aβ40 濃度具有持續的大腦濃度及大腦 PD (Aβ40 減少)長達 96

小時。如預期的那樣，與對照相比，血漿 PK 展示出所有 TfR 結合純系的靶標介導的清除(圖 21D)。

【0451】 先前已表明可同時結合兩個 TfR 分子之分子可導致循環網狀紅血球及 TfR^+骨髓細胞減少。鑒於晶體結構表明一次可結合僅一個 TfR 分子，量測血液網狀紅血球、$Ter119^+$紅血球(圖 21E)及 $CD71^+$骨髓網狀紅血球(圖 21F)之水準。未觀測到與抗 BACE1 對照相比此等值之變化。亦量測了純系對 TfR 水準之影響(圖 21G)。此等結果表明 TfR 水準之間無差異，表明純系未引起 TfR 降解。

純系 6.5.11.5.42.2 之去成熟/逆轉

【0452】 為了削弱純系 6.5.11.5.42.2 之親和力，將若干個殘基逆轉為野生型殘基或先前已鑑別影響對人類 TfR 頂端域之親和力的殘基。此等係作為單點突變或組合進行的。如先前所述，自 HEK293 細胞表現且純化純系，且藉由 Biacore 量測該等純系對人類 TfR 頂端域之親和力。

【0453】 表 24 展示了 6.5.11.5.42.2 突變體之文庫。各突變體含有 6.5.11.5.42.2 之 1、2 或 3 個胺基酸取代。舉例而言，一個突變體可含有 D384N，且其餘位置處之胺基酸與 6.5.11.5.42.2 中的相同。表 24 中所示之位置係根據 EU 編號方案進行編號。各突變體中不同於 6.5.11.5.42.2 中之胺基酸以粗體顯示。

表 24

	382	384	385	386	387	389	422	424	426	438	440	huTfR 頂端域之 K_D (nM)
6.5.11.5.42.2	F	D	G	S	K	T	L	A	E	Y	L	650
6.5.11.5.42.2.d1	F	**N**	G	S	K	T	L	A	E	Y	L	3600
6.5.11.5.42.2.d2	F	D	G	**Q**	K	T	L	A	E	Y	L	3500
6.5.11.5.42.2.d3	F	D	G	S	**P**	T	L	A	E	Y	L	3500
6.5.11.5.42.2.d4	F	D	G	**G**	K	T	L	A	E	Y	L	8700
6.5.11.5.42.2.d5*	F	D	G	S	K	T	**V**	A	E	Y	L	NA
6.5.11.5.42.2.d6	F	**F**	G	S	K	T	L	A	E	Y	L	24000
6.5.11.5.42.2.d7	F	**A**	G	S	K	T	L	A	E	Y	L	29000
6.5.11.5.42.2.d8	F	D	**A**	S	K	T	L	A	E	Y	L	4400
6.5.11.5.42.2.d9	F	D	G	**A**	K	T	L	A	E	Y	L	2000
6.5.11.5.42.2.d10	F	D	G	S	**T**	T	L	A	E	Y	L	1800
6.5.11.5.42.2.d11	F	D	G	S	K	**S**	L	A	E	Y	L	1800
6.5.11.5.42.2.d12	F	D	G	S	**P**	**N**	L	A	E	Y	L	4900
6.5.11.5.42.2.d13	F	D	G	S	**P**	**N**	**V**	A	E	Y	L	無結合
6.5.11.5.42.2.d14	F	**N**	G	**Q**	K	T	L	A	E	Y	L	9400
6.5.11.5.42.2.d15	F	**F**	G	**Q**	K	T	L	A	E	Y	L	2000

* 純系 6.5.11.5.42.2.d5 不表現。

文庫純系之 HIC 評估

【0454】 含有表 23 中所列之 Fc 多肽的純系 6.5.11.5.42.1、6.5.11.5.42.2、6.5.11.5.42.3、6.5.11.5.42.4 及 6.5.11.5.42.8 在可開發性評估期間藉由疏水相互作用(HIC)進行評估。各純系均為單價 Fc-Fab 融合多肽，其包含(i)具有已鑑別純系之序列、T366W 隆凸突變及 LALA 突變的第一 Fc 多肽；(ii)含有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變以及 LALA 突變的第二 Fc 多肽；以及(iii)與 Fc 多肽連接的高親和力抗 BACE1 Fab 域(Ab153)。對照為與具有 LALA 突變且不具有 TfR 結合位點之 Fc 域連接的高親和力抗 BACE1 Fab 域(Ab153)。

【0455】 將五(5) μg 之各純系注射至串聯佈置之兩個 Thermo ProPac HIC-10 管柱(5 μm，4.6×100 mm，目錄號 63655)。管柱中所用之流動相如下：流動相 A：1×PBS，pH 7.4；流動相 B：1×PBS，0.9 *M* Na_2SO_4；流速 0.75 mL/min，線性梯度：自 80%流動相 B 開始，持續 t = 0 至 3 分鐘，t = 3 至 19 分鐘逐漸下降至 0%流動相 B，t = 19 至 26 分鐘保持在 0%流動相 B，且 t = 27 至 32 分鐘返回至 80%

流動相 B 且保持，管柱溫度 25℃。使用螢光(激發 290 nm/發射 325 nm)進行偵測，且內標為 1 mg/mL 之 NIST 單株抗體。結果示於表 25 中。

表 25

Fc 二聚體	HIC			效價 (mg/L)
	RT (min)	Δ (min)	面積%	
野生型對照	17.6	0	90	612
6.5.11.5.42.1 單價	23.5	5.9	86	787
6.5.11.5.42.2 單價	21.9	4.3	89	808
6.5.11.5.42.3 單價	22.9	5.3	90	801
6.5.11.5.42.4 單價	23.5	5.9	93	833
6.5.11.5.42.8 單價	22.6	5	86	896

【0456】 與野生型對照相比，所有純系均展現出更高的重組蛋白效價及更強的疏水性。純系 6.5.11.5.42.2 相對於野生型對照展現出最小的疏水性變化(如保留時間或 RT 所示)，且選擇用於進一步評價。

純系 6.5.11.5.42 之低 pH 穩定性

【0457】 具有及不具有 LS 突變之純系 6.5.11.5.42.2 在可開發性評估期間評估了低 pH 穩定性。測試的蛋白質為二價 Fc-Fab 融合多肽，其包含連接到兩種 Fc 多肽之抗 HER2 Fab 域，各 Fc 多肽具有已鑑別的純系之序列及 LALA 突變，具有 LS 突變或不具有 LS 突變。包括含有連接至具有 LALA 突變且不具有 TfR 結合位點之 Fc 域的抗 HER2 Fab 域之 Fc 對照用於比較。

【0458】 將各純系之等分試樣(100 μL)添加至含有 6 μL 之 5% (v/v)乙酸的 96 孔盤之孔中且充分混合。將盤密封且在室溫下孵育約三(3)小時。隨後，將 35 μL 之 1 M Tris HCl (pH 7.5)添加至樣品中且充分混合。將盤再次密封且在室溫下孵育 24 小時。控制條件為儲存在 1×PBS 中，孵育期間 pH 值無任何變化。隨後藉由 Biacore 且藉由粒徑排阻層析分析樣品之結合親和力以偵測完整的融合蛋白。圖 22 及表 26 提供了分析結果。

表 26

樣品	TfR 結合[K_D (μM) /%Rmax]

	42.2 LALA	Fc 對照	42.2 LALA LS
對照	1.17/152.5	NA	1.70/140.8
低 pH	1.18/166.5	NA	1.81/156.6

【0459】 如圖 22 中所示，低 pH 暴露(接著進行中和處理)不會影響純系 6.5.11.5.42.2 中之蛋白質穩定性。使用粒徑排阻層析(SEC)分析，觀測到純系之最小變化，無論 Fc 多肽中是否存在 LS 突變均如此。此外，低 pH 暴露及後續中和處理亦不影響純系之 TfR 結合(表 26)。此等結果說明了純系之穩定性，儘管受到低 pH 應力條件之影響。

來自結構文庫之額外純系

【0460】 使用具有人類 TfR 循環排列的頂端域之純系 6.5.11.5.42 的結構(圖 23A 至圖 23C)來確定與 TfR 頂端域接觸或接近的殘基位置。使用純系 6.5.11.5.42.2 序列將此等位置製成四個獨立的文庫，其中一些殘基位置突變為密碼子 NNK 或缺失。製作具有 1 或 2 個殘基缺失之文庫以便運鐵蛋白側鏈具有更多的結合空間。

(1) 文庫 1：位置 383、385、388、389 及 391。

(2) 文庫 2：位置 383、384、385 處之缺失、386、387 及 388。

(3) 文庫 3 為三個文庫之相等混合：文庫 3a：位置 383、384、385 處之缺失、386 處之缺失、387 及 388；文庫 3b：位置 386、387、388 處之缺失、390 及 391；以及文庫 3c：383、384、385、386。

(4) 文庫 4：位置 419-421 及 442-443。

【0461】 表 27 中之各突變體含有相對於野生型人類 IgG1 Fc 之若干個胺基酸取代。對於表 27 中之空細胞，該位置處之胺基酸與野生型 Fc 中之胺基酸相同。重組表現純系且測試人類 TfR 頂端域結合，估算親和力為約 43-1000 nM，與 cyno TfR 頂端域之交叉反應性極弱(表 28)。

表 27

	382	383	384	385	386	387	388	389	419	420	421	422	423	424	425	426	428	433	434	438	440	442	443
野生型	**E**	**S**	**N**	**G**	**Q**	**P**	**E**	**N**	**Q**	**G**	**N**	**V**	**F**	**S**	**C**	**S**	**M**	**H**	**N**	**Q**	**S**	**S**	**L**
42.2.1.2	F	Y	D	D	S	K	L	T				L		A		E				Y	L		
42.2.1.20	F	A	D	A	S	K	Q	R				L		A		E				Y	L		
42.2.2.10	F	~	E		N	G	D	T				L		A		E				Y	L		
42.2.3.1H	F	Y	G	N	A	K		T				L		A		E				Y	L		
42.2.3.1C	F	G	T	N	K	K		T				L		A		E				Y	L		
42.2.3.3	F	T	D	N	Y	K		T				L		A		E				Y	L		
42.2.3.4	F	A	G		G	K		T				L		A		E				Y	L		
42.2.3.5	F	Y	G	N	G	K		T				L		A		E				Y	L		
42.2.5.2	F		D		S	K		T	P	R	G	L		A		E				Y	L	G	E
42.2.5.4	F		D		S	K		T		Q	G	L		A		E				Y	L	G	Y
42.2.7.2	F		D		S	K		T				L		A		E	E	E	G	Y	L		
42.2.19	F	Y	D	D	S	K	L	T	P	R	G	L		A		E				Y	L	G	E

~表示位置 383 處之胺基酸不存在。

表 28

Fc 二聚體	**第一 Fc 多肽**	**第二 Fc 多肽**	**huTfR 頂端域之 K_D (nM)**	**cyTfR 頂端域之 K_D (nM)**
42.2.1.2 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.1.2 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	284	7000
42.2.1.20 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.1.20 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	440	7000
42.2.2.10 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.2.10 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	43	7000
42.2.3.1H 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.3.1H TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	220	2000
42.2.3.1C 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.3.1C TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	1000	10,000
42.2.3.3 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.3.3 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	360	8000
42.2.3.4 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.3.4 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	181	4000
42.2.3.5 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.3.5 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	260	1800
42.2.5.2	具有 T366W 隆凸、P329G 及	具有 T366S、L368A 及 Y407V	180	2000

Fc 二聚體	第一 Fc 多肽	第二 Fc 多肽	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)
單價	LALA 突變之 42.2.5.2 TfR 結合位點	孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列		
42.2.5.4 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.5.4 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	400	6500
42.2.7.2 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.7.2 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	162	10,000
42.2.19 單價	具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變之 42.2.19 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 以及 LALA 突變之 Fc 序列	79	1100

純系 42.2.1.2 之 PK/PD 評價

【0462】 在野生型 TfR 小鼠中測試純系 42.2.1.2 單價及 42.2.1.2 二價之 PK 以確保其無 PK 缺陷。該等純系與先前測試的純系 6.5.11.5.42.2 單價及 6.5.11.5.42.2 二價一起進行了測試。此處所用之純系 42.2.1.2 單價含有作為第一 Fc 多肽的具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變的 42.2.1.2 TfR 結合位點，以及作為第二 Fc 多肽的具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 及 LALA 突變的 Fc 序列。此處所用之純系 42.2.1.2 二價中之兩種 Fc 多肽均含有具有 P329G 及 LALA 突變之 42.2.1.2 TfR 結合位點。此處所用之純系 6.5.11.5.42.2 單價含有作為第一 Fc 多肽的具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變的 6.5.11.5.42.2 TfR 結合位點，以及作為第二 Fc 多肽的具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 及 LALA 突變的 Fc 序列。此處所用之純系 6.5.11.5.42.2 二價中之兩種 Fc 多肽均含有具有 P329G 及 LALA 突變之 6.5.11.5.42.2 TfR 結合位點。

【0463】 將純系及對照以 50 mg/kg 靜脈內給藥至 huTfR ^{頂端}敲入小鼠。在 24 小時處量測大腦及血漿濃度(圖 24A 及圖 24B)。與陰性對照相比，純系 42.2.1.2 單價及純系 42.2.1.2 二價在給藥後 24 小時展示出良好的腦吸收(圖 24A)。如預期的那樣，與對照相比，血漿 PK 展示出所有 TfR 結合純系的清除(圖 24B)。

【0464】　亦研究了純系對循環網狀紅血球之影響。圖 25 展示了 Ter119^{+}紅血球之量測。未觀測到與對照相比此值之變化。

【0465】　此外，在時間過程實驗中，亦量測了大腦及血漿中純系之濃度(參見圖 3B 至圖 3D)。在此實驗中，純系 42.2.1.2 單價:Ab153 含有作為第一 Fc 多肽的具有 T366W 隆凸及 LALA 突變的 42.2.1.2 TfR 結合位點，作為第二 Fc 多肽的具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞及 LALA 突變的 Fc 序列，以及連接至 Fc 多肽的高親和力抗 BACE1 Fab 域(Ab153)。純系 42.2.1.2 二價:Ab153 含有兩種 Fc 多肽，各 Fc 多肽具有有 LALA 突變之 42.2.1.2 TfR 結合位點及連接至 Fc 多肽之 Ab153。抗 BACE1 對照:Ab153 含有連接至具有 P329G 及 LALA 突變之 Fc 域的 Ab153，且不具有 TfR 結合位點。純系在給藥後 24 小時展示出大腦中 Aβ40 減少(參見圖 3C)。純系之大腦濃度及大腦 Aβ40 濃度具有持續的大腦濃度及大腦 PD (Aβ40 減少)超過 144 小時(參見圖 3B 及圖 3C)。如預期的那樣，與對照相比，血漿 PK 展示出所有 TfR 結合純系的靶標介導的清除(參見圖 3D)。

來自合理設計之額外純系

【0466】　基於先前分選結果及序列，確定了純系中有助於高親和力 TfR 結合之關鍵位置處之最佳殘基。為了理解少數位置對結合及人類/cyno 交叉反應性之相對影響，在位置 382-389 處進行了一組合理設計的突變。純系在位置 382-389 處含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個突變。基於純系 6.5.11.5.42.2 之序列製備了 216 個純系(表 29)，在每個組合中具有以下取代：在位置 383 處：S 或 Y；在位置 384 處：G、D 或 E；在位置 385 處：D、A 或 G；在位置 386 處：Q 或 S；在位置 388 處：E 或 L；且在位置 389 處：N、T 或 S。表 29 中亦列出了一些額外的純系。表 29 中所列之位置係根據 EU 編號進行編號。對於表 29 中未列出之位置，此等位置處之胺基酸與野生型 Fc 多肽的胺基酸相同，除了純系 42.2.19，其具有位置 419 處之 P、位置 420 處之 R、位置 421 處之 G、位置 442 處之 G 及位

置 443 處之 E。為了探索此等位置處之每個序列組合對 TfR 之親和力，此等純系在哺乳動物上清液中表現，且使用 Biacore™ 量測其對人類及 cyno 頂端域之親和力。

表 29

	野生型	378 A	379 V	380 E	381 W	382 E	383 S	384 N	385 G	386 Q	387 P	388 E	389 N	390 N	422 V	423 F	424 S	425 C	426 S	427 V	428 M	429 H	430 E	431 A	432 L	433 H	434 N	435 H	436 Y	437 T	438 Q	439 K	440 S
	42.8.1	A	V	E	W	F	S	G	G	Q	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.2	A	V	E	W	F	S	G	G	Q	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.3	A	V	E	W	F	S	G	G	Q	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.4	A	V	E	W	F	S	G	G	Q	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.5	A	V	E	W	F	S	G	G	Q	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.6	A	V	E	W	F	S	G	G	Q	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.7	A	V	E	W	F	S	G	G	S	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.8	A	V	E	W	F	S	G	G	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.9	A	V	E	W	F	S	G	G	S	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.10	A	V	E	W	F	S	G	G	S	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.11	A	V	E	W	F	S	G	G	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.12	A	V	E	W	F	S	G	G	S	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.13	A	V	E	W	F	S	G	A	Q	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.14	A	V	E	W	F	S	G	A	Q	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.15	A	V	E	W	F	S	G	A	Q	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.16	A	V	E	W	F	S	G	A	Q	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.17	A	V	E	W	F	S	G	A	Q	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.18	A	V	E	W	F	S	G	A	Q	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.19	A	V	E	W	F	S	G	A	S	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.20	A	V	E	W	F	S	G	A	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.21	A	V	E	W	F	S	G	A	S	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.22	A	V	E	W	F	S	G	A	S	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L

	野生型	378 A	379 V	380 E	381 W	382 F	383 S	384 N	385 G	386 Q	387 P	388 E	389 N	390 N	422 V	423 F	424 S	425 C	426 S	427 V	428 M	429 H	430 E	431 A	432 L	433 H	434 N	435 H	436 Y	437 T	438 Q	439 K	440 S
	42.8.23	A	V	E	W	F	S	G	A	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.24	A	V	E	W	F	S	G	A	S	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.25	A	V	E	W	F	S	G	D	Q	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.26	A	V	E	W	F	S	G	D	Q	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.27	A	V	E	W	F	S	G	D	Q	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.28	A	V	E	W	F	S	G	D	Q	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.29	A	V	E	W	F	S	G	D	Q	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.30	A	V	E	W	F	S	G	D	Q	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.31	A	V	E	W	F	S	G	D	S	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.32	A	V	E	W	F	S	G	D	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.33	A	V	E	W	F	S	G	D	S	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.34	A	V	E	W	F	S	G	D	S	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.35	A	V	E	W	F	S	G	D	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.36	A	V	E	W	F	S	G	D	S	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.37	A	V	E	W	F	S	D	G	Q	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.38	A	V	E	W	F	S	D	G	Q	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.39	A	V	E	W	F	S	D	G	Q	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.40	A	V	E	W	F	S	D	G	Q	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.41	A	V	E	W	F	S	D	G	Q	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.42	A	V	E	W	F	S	D	G	Q	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.43	A	V	E	W	F	S	D	G	S	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	6.5.11.5.42.2	A	V	E	W	F	S	D	G	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.45	A	V	E	W	F	S	D	G	S	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.46	A	V	E	W	F	S	D	G	S	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L

	野生型	378 A	379 V	380 E	381 W	382 E	383 S	384 N	385 G	386 Q	387 P	388 E	389 N	390 N	422 V	423 F	424 S	425 C	426 S	427 V	428 M	429 H	430 E	431 A	432 L	433 H	434 N	435 H	436 Y	437 T	438 Q	439 K	440 S
	42.8.47	A	V	E	W	F	S	D	G	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.48	A	V	E	W	F	S	D	G	S	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.49	A	V	E	W	F	S	D	A	Q	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.50	A	V	E	W	F	S	D	A	Q	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.51	A	V	E	W	F	S	D	A	Q	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.52	A	V	E	W	F	S	D	A	Q	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.53	A	V	E	W	F	S	D	A	Q	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.54	A	V	E	W	F	S	D	A	Q	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.55	A	V	E	W	F	S	D	A	S	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.56	A	V	E	W	F	S	D	A	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.57	A	V	E	W	F	S	D	A	S	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.58	A	V	E	W	F	S	D	A	S	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.59	A	V	E	W	F	S	D	A	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.60	A	V	E	W	F	S	D	A	S	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.61	A	V	E	W	F	S	D	D	Q	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.62	A	V	E	W	F	S	D	D	Q	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.63	A	V	E	W	F	S	D	D	Q	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.64	A	V	E	W	F	S	D	D	Q	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.65	A	V	E	W	F	S	D	D	Q	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.66	A	V	E	W	F	S	D	D	Q	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.67	A	V	E	W	F	S	D	D	S	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.68	A	V	E	W	F	S	D	D	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.69	A	V	E	W	F	S	D	D	S	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.70	A	V	E	W	F	S	D	D	S	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L

	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440
	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	V	F	S	C	S	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Q	K	S
野生型																																
42.8.71	A	V	E	W	F	S	D	D	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.72	A	V	E	W	F	S	D	D	S	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.73	A	V	E	W	F	S	E	G	Q	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.74	A	V	E	W	F	S	E	G	Q	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.75	A	V	E	W	F	S	E	G	Q	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.76	A	V	E	W	F	S	E	G	Q	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.77	A	V	E	W	F	S	E	G	Q	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.78	A	V	E	W	F	S	E	G	Q	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.79	A	V	E	W	F	S	E	G	S	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.80	A	V	E	W	F	S	E	G	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.81	A	V	E	W	F	S	E	G	S	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.82	A	V	E	W	F	S	E	G	S	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.83	A	V	E	W	F	S	E	G	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.84	A	V	E	W	F	S	E	G	S	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.85	A	V	E	W	F	S	E	A	Q	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.86	A	V	E	W	F	S	E	A	Q	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.87	A	V	E	W	F	S	E	A	Q	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.88	A	V	E	W	F	S	E	A	Q	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.89	A	V	E	W	F	S	E	A	Q	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.90	A	V	E	W	F	S	E	A	Q	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.91	A	V	E	W	F	S	E	A	S	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.92	A	V	E	W	F	S	E	A	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.93	A	V	E	W	F	S	E	A	S	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.94	A	V	E	W	F	S	E	A	S	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L

	野生型	42.8.95	42.8.96	42.8.97	42.8.98	42.8.99	42.8.100	42.8.101	42.8.102	42.8.103	42.8.104	42.8.105	42.8.106	42.8.107	42.8.108	42.8.109	42.8.110	42.8.111	42.8.112	42.8.113	42.8.114	42.8.115	42.8.116	42.8.117	42.8.118
378	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
379	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
380	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
381	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
382	E	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
383	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
384	N	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
385	G	A	A	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
386	Q	S	S	Q	Q	Q	Q	Q	Q	S	S	S	S	S	S	Q	Q	Q	Q	Q	Q	S	S	S	S
387	P	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
388	E	L	L	E	E	E	L	L	L	E	E	E	L	L	L	E	E	E	L	L	L	E	E	E	L
389	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N
390	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
422	V	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
423	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
424	S	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
425	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
426	S	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
427	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
428	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
429	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
430	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
431	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
432	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
433	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
434	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
435	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
436	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
437	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
438	Q	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
439	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
440	S	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L

	野生型	42.8.119	42.8.120	42.8.121	42.8.122	42.8.123	42.8.124	42.8.125	42.8.126	42.8.127	42.8.128	42.8.129	42.8.130	42.8.131	42.8.132	42.8.133	42.8.134	42.8.135	42.8.136	42.8.137	42.8.138	42.8.139	42.8.140	42.8.141	42.8.142
378	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
379	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
380	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
381	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
382	E	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
383	S	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
384	N	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
385	G	G	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
386	Q	S	S	Q	Q	Q	Q	Q	Q	S	S	S	S	S	S	Q	Q	Q	Q	Q	Q	S	S	S	S
387	P	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
388	E	L	L	E	E	E	L	L	L	E	E	E	E	L	L	E	E	E	L	L	L	E	E	E	L
389	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N
390	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
422	V	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
423	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
424	S	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
425	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
426	S	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
427	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
428	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
429	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
430	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
431	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
432	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
433	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
434	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
435	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
436	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
437	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
438	Q	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
439	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
440	S	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L

	野生型	42.8.143	42.8.144	42.8.145	42.8.146	42.8.147	42.8.148	42.8.149	42.8.150	42.8.151	42.8.152	42.8.153	42.8.154	42.8.155	42.8.156	42.8.157	42.8.158	42.8.159	42.8.160	42.8.161	42.8.162	42.8.163	42.8.164	42.8.165	42.8.166
378	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
379	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
380	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
381	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
382	E	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
383	S	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
384	N	G	G	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
385	G	D	D	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
386	Q	S	S	Q	Q	Q	Q	Q	Q	S	S	S	S	S	S	Q	Q	Q	Q	Q	Q	S	S	S	S
387	P	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
388	E	L	L	E	E	E	L	L	L	E	E	E	L	L	L	E	E	E	L	L	L	E	E	E	L
389	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N
390	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
422	V	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
423	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
424	S	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
425	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
426	S	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
427	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
428	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
429	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
430	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
431	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
432	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
433	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
434	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
435	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
436	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
437	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
438	Q	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
439	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
440	S	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L

野生型	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440
	A	V	E	W	F	S	N	G	Q	P	E	N	N	V	F	S	C	S	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Q	K	S
42.8.167	A	V	E	W	F	Y	D	A	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.168	A	V	E	W	F	Y	D	A	S	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.169	A	V	E	W	F	Y	D	D	Q	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.170	A	V	E	W	F	Y	D	D	Q	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.171	A	V	E	W	F	Y	D	D	Q	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.172	A	V	E	W	F	Y	D	D	Q	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.173	A	V	E	W	F	Y	D	D	Q	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.174	A	V	E	W	F	Y	D	D	Q	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.175	A	V	E	W	F	Y	D	D	S	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.176	A	V	E	W	F	Y	D	D	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.177	A	V	E	W	F	Y	D	D	S	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.178	A	V	E	W	F	Y	D	D	S	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.2.1.2	A	V	E	W	F	Y	D	D	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.180	A	V	E	W	F	Y	D	D	S	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.181	A	V	E	W	F	Y	E	G	Q	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.182	A	V	E	W	F	Y	E	G	Q	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.183	A	V	E	W	F	Y	E	G	Q	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.184	A	V	E	W	F	Y	E	G	Q	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.185	A	V	E	W	F	Y	E	G	Q	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.186	A	V	E	W	F	Y	E	G	Q	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.187	A	V	E	W	F	Y	E	G	S	K	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.188	A	V	E	W	F	Y	E	G	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.189	A	V	E	W	F	Y	E	G	S	K	E	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
42.8.190	A	V	E	W	F	Y	E	G	S	K	L	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L

	野生型	42.8.191	42.8.192	42.8.193	42.8.194	42.8.195	42.8.196	42.8.197	42.8.198	42.8.199	42.8.200	42.8.201	42.8.202	42.8.203	42.8.204	42.8.205	42.8.206	42.8.207	42.8.208	42.8.209	42.8.210	42.8.211	42.8.212	42.8.213	42.8.214
378	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
379	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
380	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
381	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
382	E	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
383	S	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
384	N	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
385	G	G	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
386	Q	S	S	Q	Q	Q	Q	Q	Q	S	S	S	S	S	S	Q	Q	Q	Q	Q	Q	S	S	S	S
387	P	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
388	E	L	L	E	E	E	L	L	L	E	E	E	E	L	L	E	E	E	L	L	L	E	E	E	L
389	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N	T	S	N
390	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
422	V	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
423	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
424	S	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
425	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
426	S	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
427	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
428	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
429	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
430	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
431	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
432	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
433	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
434	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
435	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
436	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
437	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
438	Q	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
439	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
440	S	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L

	野生型	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	V	F	S	C	S	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Q	K	S
		378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440
	42.8.215	A	V	E	W	F	Y	E	D	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.8.216	A	V	E	W	F	Y	E	D	S	K	L	S	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	6.5.11.1	A	V	N	W	F	S	N	G	Q	I	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	6.5.11.7.122	A	V	F	W	F	S	N	G	Q	R	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.2.19	A	V	E	W	F	Y	D	D	S	K	L	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.2.7-2	A	V	E	W	F	S	D	G	S	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	E	G	H	Y	T	Y	K	L
	42.2.3-5	A	V	E	W	F	Y	G	N	G	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.2.3-1H	A	V	E	W	F	Y	G	N	A	K	E	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.2.2-10	A	V	E	W	F	*	E	G	N	G	D	T	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	42.2.1-20	A	V	E	W	F	A	D	A	S	K	Q	R	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L
	6.5.11.5.42	A	V	Y	W	F	S	G	G	Q	R	E	N	N	L	F	A	C	E	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Y	K	L

【0467】 純系在 HEK293 細胞中表現。藉由 GE Healthcare 抗人類 Fab 捕獲套組捕獲上清液用於 SPR，且量測對人類及 cyno TfR 頂端域之親和力(表 30)。表 30 中之純系為二價的，且各 TfR 結合 Fc 多肽亦含有 P329G 及 LALA 突變。純系顯示出約 293-10432 nM 之估算親和力，與 cyno TfR 頂端域具有極弱的交叉反應性。

表 30

Fc 二聚體	huTfR 頂端域之 K_D (M)	cyTfR 頂端域之 K_D (M)
42.8.9	1.85E-06	1.43E-05
42.8.10	3.76E-06	1.11E-05
42.8.15	5.96E-06	2.70E-05
42.8.16	7.81E-06	
42.8.17	1.04E-05	
42.2	1.00E-06	7.50E-06
42.8.55	6.16E-06	
42.8.56	4.83E-06	2.84E-05
42.8.57	4.90E-06	n/a
42.8.63	4.19E-06	4.94E-06
42.8.64	5.69E-06	
42.8.65	3.94E-06	1.03E-05
42.8.71	3.00E-06	1.29E-05
42.8.72	2.71E-06	1.34E-05
42.8.77	8.10E-06	
42.8.78	9.72E-07	6.74E-06
42.8.79	3.07E-06	2.86E-05
42.8.80	2.38E-06	1.36E-05
42.8.87	1.66E-06	
42.8.88	9.16E-06	
42.8.93	5.00E-06	1.76E-05
42.8.94	4.07E-06	2.22E-05
42.8.95	4.13E-06	2.31E-05
42.8.96	9.44E-06	2.19E-05
42.8.99	6.38E-06	
42.8.109	2.02E-06	1.36E-05
42.8.110	1.76E-06	1.58E-05
42.8.111	1.88E-06	1.91E-05
42.8.112	1.14E-06	1.33E-05
42.8.113	1.61E-06	3.43E-05
42.8.114	1.81E-06	1.83E-05
42.8.118	8.67E-07	4.29E-06
42.8.122	3.91E-06	9.84E-06
42.8.127	6.33E-07	3.04E-06
42.8.128	6.54E-07	5.45E-06

Fc 二聚體	huTfR 頂端域之 K_D (M)	cyTfR 頂端域之 K_D (M)
42.8.129	8.58E-07	3.14E-06
42.8.134	1.24E-06	1.32E-05
42.8.137	1.18E-06	1.26E-05
42.8.139	8.50E-07	6.10E-06
42.8.140	6.64E-07	5.23E-06
42.8.142	6.65E-07	4.63E-06
42.8.143	4.54E-07	5.18E-06
42.8.144	4.70E-07	3.87E-06
42.8.145	1.01E-06	1.14E-05
42.8.147	3.51E-06	8.03E-06
42.8.149	2.38E-06	1.60E-05
42.8.150	2.65E-06	1.18E-05
42.8.151	1.51E-06	1.31E-05
42.8.152	1.02E-06	1.09E-05
42.8.153	1.84E-06	1.45E-05
42.8.156	1.39E-06	1.33E-05
42.8.157	2.10E-06	1.55E-05
42.8.159	1.32E-06	1.08E-05
42.8.160	1.05E-06	1.16E-05
42.8.161	1.14E-06	1.05E-05
42.8.162	1.19E-06	2.32E-05
42.8.163	1.38E-06	7.82E-06
42.8.164	8.32E-07	7.45E-06
42.8.165	1.03E-06	4.46E-06
42.8.166	8.55E-07	5.00E-06
42.8.167	5.02E-07	6.59E-06
42.8.168	5.31E-07	5.70E-06
42.8.170	1.15E-06	1.19E-05
42.8.172	7.95E-07	
42.8.173	6.03E-07	6.72E-06
42.8.174	7.26E-07	7.78E-06
42.8.175	1.05E-06	1.58E-05
42.8.176	6.13E-07	9.78E-06
42.2.1.2	5.07E-07	9.14E-06
42.8.180	7.05E-07	7.91E-06
42.8.181	2.78E-06	1.21E-05
42.8.182	2.29E-06	1.44E-05
42.8.183	2.33E-06	1.51E-05
42.8.184	1.68E-06	1.70E-05
42.8.185	1.85E-06	1.33E-05
42.8.186	2.05E-06	2.22E-05
42.8.187	1.60E-06	1.34E-05
42.8.188	1.03E-06	1.25E-05
42.8.189	1.10E-06	1.35E-05
42.8.190	1.31E-06	9.78E-06
42.8.191	5.98E-07	8.14E-06
42.8.192	7.61E-07	1.13E-05

Fc 二聚體	huTfR 頂端域之 K_D (M)	cyTfR 頂端域之 K_D (M)
42.8.193	1.60E-06	1.33E-05
42.8.194	1.23E-06	1.18E-05
42.8.195	1.23E-06	1.33E-05
42.8.196	9.24E-07	9.34E-06
42.8.197	7.55E-07	1.14E-05
42.8.198	8.41E-07	1.22E-05
42.8.199	8.69E-07	8.05E-06
42.8.200	5.05E-07	6.21E-06
42.8.201	6.47E-07	4.91E-06
42.8.202	5.05E-07	6.27E-06
42.8.203	3.94E-07	5.46E-06
42.8.204	4.36E-07	4.63E-06
42.8.205	1.13E-06	1.14E-05
42.8.206	8.27E-07	1.08E-05
42.8.207	1.20E-06	1.38E-05
42.8.208	4.46E-07	7.41E-06
42.8.209	3.80E-07	6.03E-06
42.8.210	5.96E-07	7.88E-06
42.8.211	9.66E-07	1.07E-05
42.8.212	6.20E-07	9.37E-06
42.8.213	8.72E-07	9.79E-06
42.8.214	4.27E-07	6.09E-06
42.8.215	2.93E-07	4.94E-06
42.8.216	4.21E-07	5.85E-06
6.5.11.1	1.00E-05	
6.5.11.7.122	4.60E-0.6	
42.2.19	8.00E-08	1.00E-06
42.2.7-2	1.60E-07	2.50E-06
42.2.3-5	2.60E-07	1.80E-06
42.2.3-1H	2.20E-07	2.00E-06
42.2.2-10	5.00E-08	1.00E-06
42.2.1-20	4.40E-07	7.00E-06
6.5.11.5.42	2.00E-06	

實例 12. PK 評價

【0468】　在 huTfR ^{頂端}敲入小鼠中對單價及 42.2.1.2 二價形式之純系 42.8.17、42.8.15、42.8.80、42.8.196、42.2.3-1H 及 42.2.19 進行 PK 測試，以確保無 PK 缺陷。此處所用之單價純系含有作為第一 Fc 多肽的具有 T366W 隆凸、P329G 及 LALA 突變的 TfR 結合位點，以及作為第二 Fc 多肽的具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、P329G 及 LALA 突變的 Fc 序列。此處所用之二價純系中之兩種 Fc 多肽均含有具有 P329G 及 LALA 突變之 TfR 結合位點。

【0469】 將純系及對照以 50 mg/kg 靜脈內給藥至 huTfR ^{頂端}敲入小鼠。在 24 小時處量測大腦及血漿濃度(圖 26A 至圖 26D)。如預期的那樣，與對照相比，血漿 PK 展示出所有 TfR 結合純系的清除(圖 26A 及圖 26B)。純系之大腦濃度具有超過 10 天的持續大腦濃度(圖 26C 及圖 26D)。

實例 13. 單價 CD98HC 親和力變異體至 21 天之血漿及大腦 PK

【0470】 為了進一步研究 CD98hc 結合分子之血漿及大腦 PK，根據下表 31A 中之組，經由 IV 向 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠投與單次 50 mg/kg 劑量，單價 CD98hc LLB2-10-8 親和力變異體在 20nM 至 550nM 範圍內。在給藥後第 1、2、7、14 或 21 天處死小鼠，且收集血液及腦組織。

表 31A. 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	親和力 (nM)	末端時間點(天數)	N	IV 劑量 (mg/kg)
純系 22	LLB2.10.8.14.3	單價	NBF	+	20	1, 2, 7, 14, 21	5 個/時間點	50
純系 24	LLB2.10.8.10.3	單價	NBF	+	43	1, 2, 7, 14, 21	5 個/時間點	50
純系 25	LLB2.10.8.10.8	單價	NBF	+	94	1, 2, 7, 14, 21	5 個/時間點	50
純系 29	LLB2-10-8-d3	單價	NBF	+	275	1, 2, 7, 14, 21	5 個/時間點	50
純系 30	LLB2-10-8-d6	單價	NBF	+	550	1, 2, 7, 14, 21	5 個/時間點	50
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	N/A	1, 2, 7, 14, 21	5 個/時間點	50

【0471】 按照上文所描述之樣品收集及分析方案(*亦即*對於血漿 PK 之實例 4 及對於大腦 PK 之實例 5)，評估給藥後 21 天血漿及全腦裂解物中之 huIgG PK。結果展示於圖 31A 及圖 31B 中。更強的 CD98hc 結合分子親和力與更快的血漿清除率之間存在相關性(圖 31A)。與對照非結合 IgG 相比，觀測到所有 huCD98hc 結合分子之 huIgG 濃度增加(圖 31B)。直至給藥後 7 天，LLB2 CD98hc 結合分子

之大腦濃度增加，且在給藥後 21 天水準仍然高於對照 IgG。在此等實驗中，與 TfR 結合分子相比，CD98hc 分子具有延遲的 T_{max}，且大腦中之濃度比對照抗體保持更高的時間更長。對於最強及最低親和力純系，觀測到略低的 AUC。

【0472】　此外，毛細管耗竭(經由上文所描述之實例 5 中之方案進行)表明所有單價 LLB2 親和力變異體均穿過 BBB 進入腦實質(圖 31C 及圖 31D)。儘管 C_{max} 濃度相似，但實質級分中親和力較弱的 LLB2 變異體之濃度較低。在非細胞締合級分中偵測到較高濃度的較弱親和力變異體，表明該等變異體對全腦 huIgG 具有實質性貢獻(圖 31E)。在細胞締合級分中更高的親和力與更高的 huIgG 濃度之間存在相關性(圖 31F)。將所有 huIgG 值歸一化為藉由 BCA 量測之總蛋白質濃度。對照 IgG 在所有級分中均低於 LLOQ。

實例 14. 二價 CD98HC 親和力變異體至 28 天之血漿及大腦 PK

【0473】　為了進一步研究 CD98hc 結合分子之血漿及大腦 PK，根據下表 31B 中之組，經由 IV 向 $CD98hc^{mu/hu}$ KI 小鼠投與單次 50 mg/kg 劑量，二價 CD98hc LLB2-10-8 親和力變異體在 275nM 至 2100nM 範圍內。在給藥後第 1、2、7、14 或 28 天處死小鼠，且收集血液及腦組織。

表 31B：研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	親和力 (nM)	末端時間點(天數)	N	IV 劑量 (mg/kg)
純系 31	LLB2-10-8-d1	二價	NBF	+	280	1, 2, 7, 14, 28	5 個/時間點	50
純系 32	LLB2-10-8-d3	二價	NBF	+	275	1, 2, 7, 14, 28	5 個/時間點	50
純系 35	LLB2-10-8-d18	二價	NBF	+	550	1, 2, 7, 14, 28	5 個/時間點	50
純系 33	LLB2-10-8-d6	二價	NBF	+	550	1, 2, 7, 14, 28	5 個/時間點	50
純系 34	LLB2-10-8-d12	二價	NBF	+	2100	1, 2, 7, 14, 28	5 個/時間點	50

對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	N/A	1, 2, 7, 14, 28	5 個/時間點	50

【0474】 按照上文所描述之樣品收集及分析方案 (*亦即*對於血漿 PK 之實例 4 及對於大腦 PK 之實例 5)，評估給藥後 28 天血漿及全腦裂解物中之 huIgG PK。鑒於圖 12B 中之二價 CD98hc 結合分子之大腦暴露程度更高之趨勢，吾人假設二價 CD98hc 分子可能比單價分子具有甚至更長的大腦暴露時間，因此研究之最後時間點設置為 28 天(而非 21 天)。結果展示於圖 32A 及圖 32B 中。更強的 CD98hc 結合分子親和力與更快的血漿清除率之間存在相關性(圖 32A)。與對照非結合 IgG 相比，觀測到所有 huCD98hc 結合分子之 huIgG 濃度增加(圖 32B)。直至給藥後 7 天，LLB2 TV 之大腦濃度增加，且在給藥後 28 天，對於除最弱親和力之外的所有純系水準仍然高於對照 IgG。與單價 CD98hc TV 類似，二價 CD98hc TV 具有延遲的 T_{max}，且大腦中之濃度保持升高的時間比 TfR TV 更長。

【0475】 此外，毛細管耗竭(經由上文所描述之實例 5 中之方案進行)表明所有二價 LLB2 親和力變異體均穿過 BBB 進入腦實質(圖 32C 及圖 32D)。在非細胞締合級分中偵測到較高濃度的較弱親和力變異體(圖 32E)。除了最弱的親和力純系外，所有二價 LLB2 變異體均在細胞締合級分中偵測到(圖 32F)。將所有 huIgG 值歸一化為藉由 BCA 量測之總蛋白質濃度。除非細胞締合級分外，對照 IgG 在所有級分中均低於 LLOQ。

實例 15. 親和力匹配的 LLB1 及 LLB2 變異體之血漿及大腦 PK

【0476】 為了闡明在血漿及腦藥物動力學(PK)方面親和力匹配的單價 LLB1 與 LLB2 變異體之間的任何差異，根據下表 31C 中之組，向 $CD98hc^{mu/hu}$ KI 小鼠投與 50mg/kg IV 劑量。在給藥後第 1、2、4、10 或 21 天處死小鼠，且收集血液及腦組織。

表 31C：研究設計

純系編	純系名	CD98hc 結	Fab	EF	親和力	末端時	N	IV 劑量

號	稱	合價		狀態	(nM)	間點(天數)		(mg/kg)
純系 14	LLB1-3-16-2	單價	NBF	+	175	1, 2, 4, 10, 21	5 個/時間點	50
純系 8	LLB2-10-8	單價	NBF	+	100-200	1, 2, 4, 10, 21	5 個/時間點	50
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	N/A	1, 2, 4, 10, 21	5 個/時間點	50

【0477】 按照上文所描述之樣品收集及分析方案(*亦即*對於血漿 PK 之實例 4 及對於大腦 PK 之實例 5)，評估給藥後 21 天血漿及全腦裂解物中之 huIgG PK。結果展示於圖 33A 及圖 33B 中。LLB1 及 LLB2 變異體具有相似的血漿清除率(圖 33A)。全腦裂解物中之 huIgG PK。LLB1 及 LLB2 在所有測試時間點上具有相似的大腦暴露(圖 33B)。在親和力匹配的單價 LLB1 及 LLB2 變異體中未觀測到血漿或大腦 PK 差異。

實例 16. CD98HC LLB2-10-8 變異體(單價及二價；效應陽性及陰性)之血漿及大腦 PK 以及 CNS 及細胞類型生物分佈

【0478】 為了進一步闡明具有及不具有效應功能修飾突變之單價及二價 CD98hc LLB2-10-8 之 PK 及大腦生物分佈方面之差異，根據下表 31D 中之組，經由 IV 向 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠投與單次 50mg/kg 劑量。在給藥後第 1、4、7、14 或 21 天處死小鼠，且收集血液及腦組織。

表 31D：研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc結合價	Fab	EF狀態	親和力 (nM)	末端時間點(天數)	N	IV 劑量 (mg/kg)
純系 27	LLB2-10-8	單價	NBF	-	100-200	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	50
純系 36	LLB2-10-8	二價	NBF	-	100-200	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	50
純系 9	LLB2-10-8	單價	NBF	+	100-200	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	50

純系 26	LLB2-10-8	二價	NBF	+	100-200	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	50
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	N/A	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	50

【0479】 按照上文所描述之樣品收集及分析方案 (*亦即*對於血漿 PK 之實例 4 及對於大腦 PK 之實例 5)，評估給藥後 21 天血漿及全腦裂解物中之 huIgG PK。結果展示於圖 34A 及圖 34B 中。二價變異體比單價變異體更快地自血漿中清除，且效應功能突變不影響血漿清除率(圖 34A)。與對照非結合 IgG 相比，觀測到所有 huCD98hc 結合分子之 huIgG 濃度增加(圖 34B)。所有測試變異體中之大腦濃度相似，直至稍後時間點，此時二價變異體在大腦中重新訓練的濃度高於單價變異體。具有野生型效應功能(*亦即*效應陽性)之二價 LLB2 TV 之大腦暴露略有增加，但對單價 LLB2 之效應功能突變體(*亦即*效應陰性)無影響。

【0480】 此外，毛細管耗竭(經由上文所描述之實例 5 中之方案進行)表明所有 LLB2 變異體均穿過 BBB 進入腦實質(圖 34C 及圖 34D)。在非細胞締合級分中發現單價 LLB2 變異體濃度較高，而在細胞締合級分中發現二價 LLB2 變異體濃度較高(圖 34E 及圖 34F)。將所有 huIgG 值歸一化為藉由 BCA 量測之總蛋白質濃度。與表明更高的 CD98hc 親和力導致分子與更多細胞締合的資料一致，此等資料表明 CD98hc 結合的高價態亦導致分子與更多細胞締合。

【0481】 另外，根據上文所描述之方案(*亦即*在實例 6 中)，在給藥後 1、7、14 及 21 天對 $CD98hc^{mu/hu}$ KI 小鼠之大腦切片進行 huIgG 免疫組織化學。結果展示於圖 35 中。在 1 至 7 天實質 huIgG 染色有所增加，此與全腦裂解物之 huIgG ELISA 定量及實質毛細管耗竭級分一致。具有 WT 效應功能(*亦即*效應陽性)之單價 LLB2 具有顯著的神經膠質定位，而二價 LLB2 (不論效應功能狀態)及具有 LALAPG (*亦即*效應陰性突變體)之單價 LLB2 具有顯著的彌散點狀染色。因此，

與其他版本相比，具有 WT 效應功能之單價 LLB2 具有不同的 CNS 生物分佈，表明單價 CD98hc 及 FcγR 結合之組合驅動此等分子定位至小神經膠質細胞。

【0482】 根據上文所描述之方案(*亦即*在實例 6 中)，在給藥後 7 天對來自 $CD98hc^{mu/hu}$ KI 之大腦切片進行 huIgG 及 CNS 細胞類型標記(*亦即*小神經膠質細胞之 Iba1、星狀細胞過程之 AQP4 及神經元之 NeuN)之免疫組織化學。結果展示於圖 36A 至圖 36C 中。具有 WT 效應功能之單價 LLB2 具有顯著的小神經膠質細胞定位，而二價 LLB2 (不論效應功能狀態)及具有 LALAPG 之單價 LLB2 具有與 AQP4 的顯著共定位，與星狀細胞定位一致。未觀測到 LLB2 變異體定位於神經元。

【0483】 對此等資料之一種解釋為在上述實例 16 及 17 中觀測到的延遲峰值大腦濃度(Cmax)係由於較慢的內化速率(與 TfR 結合分子相比)。緩慢的細胞內化亦可能有助於在非細胞級分中發現 CD98hc TV。此種解釋與觀測結果一致，即經由較弱的親和力及/或單價態增加 CD98hc 結合分子脫離之可能性，增加了在非細胞締合腦級分中發現的 CD98hc 結合分子之比例。

實例 17. 具有 BACE1 FAB 之 CD98HC TV 的 PK、PD 及 CNS 生物分佈

【0484】 為了研究結合 Fab 對 CD98hc 分子之 PK、PD 及 CNS 生物分佈的影響，用抗 BACE1 Fab 構築了單價及二價 LLB2-10-8 TV。根據下表 31E 中之組，經由 IV 向 $CD98hc^{mu/hu}$ KI 小鼠投與單次 50mg/kg 劑量。在給藥後第 1、4、7、14 或 21 天處死小鼠，且收集血液及腦組織。

表 31E. 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	親和力 (nM)	末端時間點(天數)	N	IV 劑量 (mg/kg)
純系 40	LLB2-10-8	單價	BACE1	+	100-200	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	50
純系 41	LLB2-10-8	二價	BACE1	+	100-200	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	50

對照 3	抗 BACE1	-	BACE1	+	N/A	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	50

【0485】 按照上文所描述之樣品收集及分析方案 (*亦即*對於血漿 PK 之實例 4 及對於大腦 PK 之實例 5)，評估給藥後 21 天血漿及全腦裂解物中之 huIgG PK。結果展示於圖 37A 及圖 37B 中。huIgG 在給藥後 21 天血漿中之 PK 表明二價 CD98hc 結合導致更快的血漿清除(圖 37A)。此與非結合 Fab 之研究一致。在大腦中，與非結合 Fab 之研究一致，吾人觀測到 ATV.CD98hc:BACE 分子之 T_{max} 在 4-7 天之間，但 ATV.CD98hc:BACE1 之最大濃度低於具有非結合 Fab 之 CD98hc TV。另外，在給藥後 14 天，ATV.CD98hc:BACE1 自大腦中清除之速度更快且濃度與陰性對照抗體相似。此與吾人使用具有非結合 Fab 之 CD98hc TV 觀測到的超過 21 天的大腦暴露形成對比。此等資料表明 BACE1 結合導致比用非結合 Fab 觀測到的在大腦中之滯留更少(圖 37B)。此可能係由於 BACE1 結合將 CD98hc 導向神經元，特別是神經元內的溶酶體，導致 LLB2:BACE1 分子降解。此等資料亦表明，應逐個目標評估與不同 Fab 配對之 CD98hc TV 的大腦暴露。

【0486】 澱粉樣蛋白前驅蛋白 APP 裂解之 BACE1 抑制用作大腦中抗體活性之藥效學讀數。腦組織在 10 倍組織重量之 5M 胍-HCl 中均質化，且隨後在 PBS 中的 0.25%酪蛋白緩衝液中 1:10 稀釋。使用夾心 ELISA 量測大腦裂解物中之小鼠 Aβ40 水準。用對 Aβ40 肽 (Millipore #ABN240)之 C 端具有特異性之多株捕獲抗體塗覆 384-孔 MaxiSorp 盤隔夜。將酪蛋白稀釋的胍大腦裂解物在 ELISA 盤上以 1:2 進一步稀釋且與偵測抗體、生物素化抗小鼠/大鼠 β-澱粉樣蛋白 M3.2 同時添加。將樣品在 4°C下孵育隔夜，隨後添加鏈球菌親生物素蛋白-HRP，接著添加 TMB 受質。0.78-50 pg/mL msAβ40 之標準曲線使用四參數邏輯迴歸擬合。

【0487】 Aβ40 量測值表明 BACE1 抑制在給藥後 1、4 及 7 天出現，其與當 LLB2:BACE1 分子濃度大於對照抗 BACE1 抗體時一致(圖 37C)。

【0488】　另外，在 50mpk 劑量之單價及二價 LLB2:BACE1 分子後 7 天，根據上文所描述之方案(*亦即*在實例 6 中)，對來自 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 之大腦切片進行 huIgG、NeuN (神經元)及 LAMP2 (溶酶體)之免疫組織化學。結果展示於圖 38A 及圖 38B 中。單價 LLB2:BACE1 主要定位於神經元。二價 LLB2:BACE1 亦具有一些定位於神經元，以及瀰散斑點可能與驅動定位於星狀細胞過程之 CD98hc 一致。抗 BACE1 對照亦展示定位於神經元(圖 38A)。所測試的所有 3 種分子均展示出與神經元中之 Lamp2 陽性溶酶體之共定位，其與內溶酶體途徑中之 BACE1 定位一致(圖 38B)。此資料表明 BACE1 驅動 CD98hc 結合分子在神經元之溶酶體中降解。此等資料表明，單價 CD98hc TV 可藉由與其他蛋白質(諸如治療靶標)結合而遠離 CD98hc。例如，FcγR 結合似乎驅動單價 LLB2 分子定位於小神經膠質細胞(參見實例 10)，而如上文所論述的，神經元抗 BACE1 Fab 驅動單價 LLB2 至神經元。二價 CD98hc TV 保留了一些 CD98hc 驅動的生物分佈。

實例 18. 15MPK 單價及二價 LLB2 變異體之血漿及大腦 PK

【0489】　為了在較低劑量水準下表徵 CD98hc 結合分子之血漿及大腦 PK，吾人根據下表 31F 及表 31G 中之組，在 CD98hc$^{mu/hu}$ KI 小鼠中以 15mg/kg IV 給藥具有 20nM 至 550nM 範圍內之親和力的單價及二價 LLB2 變異體。在給藥後第 1、4、7、14 或 21 天處死小鼠，且收集血液及腦組織。

表 31F. 單價 LLB2 變異體之研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	親和力 (nM)	末端時間點 (天數)	N	IV 劑量 (mg/kg)
純系 22	LLB2-10-8-14-3	單價	NBF	-	20	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	15
純系 9	LLB2-10-8	單價	NBF	+	100-200	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	15
純系 30	LLB2-10-8-d6	單價	NBF	+	550	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	15

對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	N/A	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	15

表 31G. 二價 LLB2 變異體之研究設計

純系編號	**純系名稱**	**CD98hc 結合價**	**Fab**	**EF 狀態**	**親和力 (nM)**	**末端時間點 (天數)**	**N**	**IV 劑量 (mg/kg)**
純系 26	LLB2-10-8	二價	NBF	-	100-200	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	15
純系 32	LLB2-10-8-d3	二價	NBF	+	275	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	15
純系 33	LLB2-10-8-d6	二價	NBF	+	550	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	15
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	N/A	1, 4, 7, 14, 21	5 個/時間點	15

【0490】 按照上文所描述之樣品收集及分析方案 (*亦即*對於血漿 PK 之實例 4 及對於大腦 PK 之實例 5)，評估血漿及全腦裂解物中之 huIgG PK。結果展示於圖 39A 至圖 39D 中。CD98hc 結合分子之更強親和力及更高價態導致更快地自血漿中清除(圖 39A 為單價且圖 39C 為二價)。與對照非結合 IgG 相比，觀測到所有 huCD98hc 結合分子之 huIgG 濃度增加(圖 39B 為單價且圖 39D 為二價)。直至給藥後 7 天，LLB2 TV 之大腦濃度增加，且在給藥後 21 天，除最高親和力單價純系之外，水準仍然高於對照 IgG。與較高劑量之 CD98hc TV 之研究一致，在較低劑量下，CD98hc TV 亦延遲了 T_{max} 且 huIgG 濃度保持升高的時間比 TfR TV 更長。

實例 19. 非人類靈長類動物(NHP)中 LLB2 及 TV42 的血漿及腦吸收以及細胞類型生物分佈

【0491】 為了評估關於 CD98hc 結合分子之上述資料在小鼠中之可轉譯性，進行了 LLB2 (CD98hc 結合分子)與 TV42 (TfR 結合分子)相比的血漿及大腦暴露

研究。經由 IV 向根據下表 31H 之石蟹獼猴組投與單次 30mg/kg 劑量。給藥後 4 天將猴子取下且收集血液及腦組織。

表 31H. 研究設計

純系編號	純系名稱	CD98hc 結合價	Fab	EF 狀態	Cyno 親和力 (nM)	末端時間點 (天數)	N	IV 劑量 (mg/kg)
	TV42.2.19	二價	NBF	-	1000	4	3	30
純系 36	LLB2-10-8-14-3	二價	NBF	+	450	4	3	30
純系 39	LLB2-10-8-14-3	單價	NBF	-	450	4	3	30
純系 22	LLB2-10-8-14-3	單價	NBF	+	450	4	3	30
對照 1	非結合 Fab (陰性對照)	-	NBF	+	N/A	4	3	30

【0492】 在 Meso Scale Discovery (MSD)平台上，使用通用抗人類 IgG 夾心形式電化學發光免疫分析(ECLIA)對猴血清及大腦裂解物樣品中之總供試品濃度進行定量。簡言之，將 1%基於酪蛋白之 PBS 阻斷緩衝液(Thermo Scientific, Waltham, MA)添加至 MSD GOLD 96 孔小斑點鏈球菌親生物素蛋白塗覆之微量滴定盤(Meso Scale Discovery, Rockville, MD)中且孵育大約 1 h。在盤阻斷及洗滌步驟之後，以 0.5 μg/mL 之工作濃度添加生物素化的山羊抗人類 IgG 抗體(SouthernBiotech, Birmingham, AL)以塗覆檢定盤且允許孵育 1-2 h。隨後，稀釋測試樣品(在 0.5%基於酪蛋白之 PBS 檢定緩衝液中的 1:100 的 MRD)且添加至檢定盤中。在捕獲步驟中孵育 1-2 h 後，將預先吸附的二級釕基化(SULFO-TAG)山羊抗人類 IgG 抗體(Meso Scale Discovery, Rockville, MD)以 0.5 μg/mL 之工作溶液添加至檢定盤中且孵育大約 1h。隨後添加檢定讀取緩衝液(1X MSD 讀取緩衝液 T)以生成以 ECL 單元(ECLU)表示之電化學發光(ECL)檢定信號。所有檢定反應步驟均在環境溫度下進行且在平板振盪器上振盪(適當時)。在血清中，在具有

8 個標準點(以 1:2 連續稀釋，包括空白基質樣品)之純基質中，該檢定之 MRD 為 100，且動態校準標準範圍為 19.5–2500 ng/mL。大腦裂解物需要 50 之 MRD，其中動態範圍為 4.9–2500ng/mL，具有 10 個標準點曲線(以 1:2 連續稀釋，加上空白大腦裂解物樣品)。血清及大腦裂解物樣品濃度係根據檢定特異性校準標準曲線進行反算，該曲線用加權四參數非線性邏輯迴歸擬合。以 ng/mL 為單位的樣品反算濃度隨後轉換為奈莫耳(nM)或微莫耳(μM)作為最終樣品結果。

【0493】 結果展示於圖 40A 及圖 40B 中。由於 TfR 及 CD98hc 在周邊組織上之表現，與非結合對照抗體相比，二價 TV42 及 LLB2 自血清中清除的速度更快。與由於較低價態及缺乏親合力而導致的有效的較低親和力 CD98hc 結合一致，與二價 TV 及對照非結合抗體相比，單價 LLB2 分子具有中等血清清除率。與對照非結合抗體相比，TV42 及所有版本的 LLB2 在大腦中的濃度增加了 5-13 倍。由於 BBB 破壞之跡象，一隻給藥二價 LLB2 分子之動物排除在分析之外。

【0494】 使用上文所描述之方法進行毛細管耗竭，且用上文所描述之 MSD 在各級分中量測 huIgG 濃度。結果表明 LLB2 及 TV42 吸收至 NHP 腦實質中(圖 40C 及圖 40D)。TV42 為高度細胞締合的，二價 LLB2 存在於細胞締合及非細胞締合級分中，而單價 LLB2 為高度非細胞締合的(圖 40E 及圖 40F)。TV42 之高細胞締合與快速內化的 TfR 一致。與單價相比，二價 LLB2 之細胞締合增加與小鼠研究一致。對於實質、細胞締合及非細胞締合級分中之 huIgG，2 隻對照治療的動物低於檢定之定量下限。

【0495】 此外，為了研究 NHP 中之任何 CNS 細胞類型的生物分佈差異，對 NHP 大腦切片進行了 huIgG 及 CNS 細胞類型標記之免疫組織化學。用 PBS 灌注後，收集大腦的右半球且切成 4 mm 厚的冠狀片 。將 4mm 厚的片置放於個別組織匣中且浸入固定於 4%多聚甲醛(PFA)且冷藏(4℃至 9℃) 48 小時。固定後，立即將組織轉移至 PBS + 0.1%疊氮化鈉中。將厚片在切片機上進一步冠狀切割

成 40μm 切片。將大腦切片在 5% BSA + 0.3% Triton X-100 中阻斷，接著用 Alexa647 抗 huIgG (Southern Biotech 2049-31，1:500)及兔抗 Iba1 (Abcam ab178846，1:500) +山羊抗兔 568 (Invitrogen A-11011，1:500)螢光染色。另外，切片用 Alexa647 抗 huIgG (Southern Biotech 2049-31，1:500)、兔抗水通道蛋白 4 (Millipore AB2218，1:500) +山羊抗兔 568 (Invitrogen A-11011，1:500)及小鼠抗 NeuN (Millipore MAB377，1:500) +抗 msIgG1-488 (Invitrogen A21121，1:500)染色。大腦影像係使用具有 40 倍物鏡之 Leica SP8 Lightning 共聚焦顯微鏡拍攝。

【0496】 結果展示於圖 41A 至圖 41C 中。TV42 與 NeuN 陽性神經元穩健地共定位(圖 41C)。具有 WT 效應功能之單價 LLB2 具有顯著的小神經膠質細胞(Iba1)定位(圖 41B)，而二價 LLB2 (不論效應功能狀態)及具有 LALAPG (亦即效應陰性)之單價 LLB2 與 AQP4 顯著共定位，此與星狀細胞之定位一致(圖 41A)。未觀測到 LLB2 變異體定位於神經元(圖 41C)。LLB2 及 TV42 在非人類靈長類動物中之 CNS 細胞類型生物分佈與在小鼠中的類似。

實例 20. 來自天然噬菌體文庫之工程改造的 TFR 結合多肽的設計及表徵

噬菌體顯示之文庫生成

【0497】 用與 6xHis 標籤、c-Myc 標籤及來自 M13 噬菌體之截短 P3 蛋白融合的人類 Fc 序列產生顯示噬菌粒。在文庫位置處含有簡併密碼子之誘變寡核苷酸係自 Integrated DNA Technologies 購得。使用 Künkel 突變誘發，生成含有尿苷之 ssDNA 模板，且與磷酸化誘變寡核苷酸退火。T7 DNA 聚合酶及 T4 DNA 連接酶用於形成共價閉合環狀 dsDNA (CCC-dsDNA)文庫。將 CCC-dsDNA 文庫電穿孔至 TG1 大腸桿菌細胞(Lucigen，60502-2)中。轉化細胞在 SB 培養基中生長且用 M13 K07 輔助噬菌體感染。卡本西林及康黴素抗生素用於維持顯示及 M13 K07 輔助噬菌粒。培養物在 37℃下振盪生長隔夜。噬菌體顆粒用 PEG/NaCl 溶液自培養基中沉澱且重懸於 PBS 中。

【0498】 暫存器經設計具有殘基多樣性，該等殘基多樣性主要位於具有鄰近β-折疊之額外殘基的 CH3 域 β-折疊表面之溶劑暴露側。文庫係藉由具有「NNK」簡併密碼子之 hIgG1 之 Fc 域上的隨機化位置(根據 EU 編號)380、382、384、385、386、387、422、424、426、438 及 440 生成。文庫位置映射至人類 IgG1 之 Fc 域的結構上。用上文所描述之方法將文庫選殖至噬菌粒上且顯示於噬菌體上。

藉由噬菌體顯示選擇 TfR 結合純系

【0499】 為了選擇人類 TfR 結合純系，重組生物素化人類 TfR 頂端域由鏈球菌親生物素蛋白磁珠(Invitrogen，11206D)捕獲。洗滌人類 TfR 塗覆之珠粒且與噬菌體文庫在具有 1% BSA 之 PBS 中在室溫下一起孵育至少 1 小時。將珠粒洗滌 3 次，各自在具有 0.05% Tween-20 之 PBS 中洗滌 1 分鐘。結合的噬菌體用 100 mM 甘胺酸 pH 2.7 溶離 15 分鐘，且用 Tris-HCl 緩衝液中和。溶離的噬菌體用於感染 TG1 細胞以進行額外輪次的選擇。進行了四輪選擇。在隨後的每一輪中，降低可溶性生物素化人類 TfR 頂端域之濃度且增加洗滌時間以提供選擇性結合壓力。

【0500】 對於旨在成熟結合親和力之文庫，將噬菌體文庫與 20 nM 可溶性生物素化的人類 TfR 頂端域一起孵育 30 分鐘。添加鏈球菌親生物素蛋白磁珠 5 分鐘以捕獲生物素化的人類 TfR 頂端域。將珠粒洗滌 3 次，各自在具有 0.05% Tween-20 之 PBS 中洗滌 15 分鐘。溶離的噬菌體用於感染 TG1 細胞以進行額外輪次的選擇。進行了四輪選擇。在隨後的每一輪中，增加洗滌時間以提供選擇性結合壓力。

純系之重組表現

【0501】 藉由噬菌體顯示鑑別之 TfR 結合純系係藉由移除 6xHis 標籤、c-Myc 標籤及截短的 P3 重排格式。Fab 與純系之 N 末端融合以允許表面電漿子共振

(SPR)捕獲(GE Healthcare，抗人類 Fab 捕獲套組，28958325)。融合物在 Expi293 細胞中重組表現且藉由蛋白 A 純化。

藉由 Biacore 量測結合

【0502】 使用 Biacore™ 8K 儀器藉由表面電漿子共振在 1X HBS-EP+運行緩衝液(GE Healthcare，BR100669)中測定 TfR 頂端域之 Fab-純系融合物的結合親和力。Biacore™系列 S CM5 感測器晶片用抗人類 Fab (GE Healthcare，28958325)固定。在各流動細胞上捕獲分子，且使用單循環動力學法以 30 μL/min 之流速注射人類 TfR 頂端域(2、0.67、0.22、0.074、0.025 及 0 μM)及石蟹獼猴 TfR 頂端域(4、1.3、0.44、0.15、0.05 及 0 μM)的連續 3 倍稀釋液。對各樣品進行 60 秒締合及 3 分鐘解離分析。各循環後，使用 10 mM 甘胺酸-HCl (pH 2.1)以 50 μL/min 再生晶片 30 秒。結合反應係藉由自參考流細胞中減去 RU 來校正。將使用 Biacore™ 8K 評價軟體的同時擬合 $k_{締合}$及 $k_{解離}$之 1:1 Langmuir 模型用於動力學分析。下表 32A 總結了所選純系對人類及石蟹獼猴 TfR 頂端域之結合親和力。

表 32A

TfR 結合純系	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)
具有 LALA 之純系 1	521	2010
具有 LALA 之純系 3	1450	6000
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-15	260	2790
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-34	383	3800
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-40	253	1300
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-41	366	1230
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-44	455	2680
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-50	138	1170
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-55	93	609
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-57	180	1160
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-69	122	773
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-70	83	520
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-79	65	585
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-84	123	859
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-92	211	566
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-105	507	968
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-110	836	1300
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112	383	649

TfR 結合純系	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-117	189	1300
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-120	118	698
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-123	189	1330
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-131	39	246
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-133	99	752
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-135	80	485
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-142	751	4810
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-143	104	687
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-144	96	709

【0503】 對具有 LALA 之純系 1 及具有 LALA 之純系 3 的 TfR 陽性細胞之細胞吸收進行了量測，表明對人類及 cyno TfR 陽性細胞之吸收，但對不表現 TfR 之陰性對照細胞不吸收。

純系 1 及純系 3 之初步鑑別及表徵

【0504】 噬菌體文庫針對固定在磁性鏈球菌親生物素蛋白珠粒上之生物素化人類 TfR 頂端域進行淘選。進行了四輪噬菌體淘選且對富集的純系進行定序。將獨特的命中選殖至含有「LALA」突變之抗 BACE1 hIgG1 單株抗體上、在 HEK293 細胞中表現且藉由蛋白 A 層析純化。藉由 SPR 量測對人類及 cyno TfR 頂端域之親和力。評價純系之 TfR 特異性細胞結合(圖 43A 及圖 43B)。各自具有 LALA 取代之純系 1 及純系 3 均具有相關序列，且發現藉由 SPR 結合人類及 cyno TfR 且在細胞上。具有 LALA 之純系 1 以 480 nM 之 K_D 結合人類 TfR 頂端域、以 1800 nM 之 K_D 結合 cyno TfR 頂端域且在 WT 小鼠中之清除率值為 7.6 mL/天/kg。具有 LALA 之純系 3 以 1500 nM 之 K_D 結合人類 TfR 頂端域、以 6000 nM 之 K_D 結合 cyno TfR 頂端域且在 WT 小鼠中之清除率值為 20.6 mL/天/kg。

軟隨機化純系 1 之親和力成熟

【0505】 針對親和力成熟選擇純系 1。親和力成熟文庫 AM1 係藉由軟隨機化純系 1 之位置 380、382、384、385、386、387、422、424、426、438 及 440 生成的。親和力成熟文庫 AM2 係藉由保持純系 1 之位置 382、385 和 387 恆定，同

時硬隨機化位置 380、386、436 及 440 且軟隨機化位置 384、422、424、426、428 及 438 生成的。用上文所描述之方法將文庫選殖至噬菌粒上且顯示於噬菌體上。AM1 及 AM2 噬菌體文庫針對固定在磁性鏈球菌親生物素蛋白珠粒上之生物素化人類及 cyno TfR 頂端域進行淘選。進行了三輪噬菌體淘選且對富集的純系進行定序。製備富集純系之周質提取物且藉由 SPR 篩選結合。將前部命中選殖至含有「LALA」突變之抗 BACE1 hIgG1 單株抗體上、在 HEK293 細胞中表現且藉由蛋白 A 層析純化。藉由 SPR 量測對人類及 cyno TfR 頂端域之親和力(表 32B)。選擇了若干個純系且展示其結合 huTfR 及 cyTfR 表現細胞。進行了一項多劑量研究，其中在第 0、3 及 5 天向嵌合 huTfR ^{頂端}敲入小鼠投與 3 50 mg/kg IP 劑量的具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112。在第 6 天，具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112 展示出顯著的腦吸收，且經由 BACE1 抑制展現出藥效學反應。

表 32B

純系	huTfR 頂端 K_D (nM)	cyTfR 頂端 K_D (nM)	Cy/Hu K_D 比率
具有 LALA 之純系 1	520	2000	3.8
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-15	260	2800	10.8
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-34	380	3800	10.0
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-40	250	1300	5.2
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-41	370	1200	3.2
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-44	450	2700	6.0
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-50	140	1200	8.6
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-55	93	610	6.6
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-57	180	1200	6.7
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-69	120	770	6.4
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-70	83	520	6.3
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-79	65	590	9.1
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-84	120	860	7.2
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-92	210	570	2.7
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-105	510	970	1.9
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-110	840	1300	1.5
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112	380	650	1.7
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-117	190	1300	6.8
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-120	120	700	5.8
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-123	190	1300	6.8

純系	huTfR 頂端 K_D (nM)	cyTfR 頂端 K_D (nM)	Cy/Hu K_D 比率
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-131	39	250	6.4
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-133	99	750	7.6
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-135	80	490	6.1
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-142	750	4800	6.4
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-143	100	690	6.9
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-144	96	710	7.4

【0506】　表 32A 及表 32B 中所示之純系之序列展示於下表 32B-1 中。對於未列出的位置，該位置處之胺基酸與野生型 Fc 中之胺基酸相同。

表 32B-1

純系	38078	381	382	383	384	385	386	422	423	424	425	426	436	437	438	439	440
WT Fc	E	W	E	S	N	G	Q	V	F	S	C	S	Y	T	Q	K	S
純系 1	K	W	G	S	E	V	A	I	F	A	C	T	Y	T	L	K	M
純系 3	L	W	G	S	A	V	A	V	F	A	C	T	Y	T	V	K	G
純系 1-15	E	W	G	S	E	V	Q	I	F	A	C	T	Y	T	I	K	G
純系 1-34	I	W	G	S	E	V	A	I	F	A	C	T	F	T	V	K	A
純系 1-40	E	W	G	S	L	V	Q	H	F	A	C	T	Y	T	I	K	G
純系 1-41	Q	W	G	S	E	V	V	I	F	A	C	T	Y	T	I	K	T
純系 1-44	V	W	G	S	E	V	S	I	F	A	C	T	Y	T	V	K	G
純系 1-50	F	W	G	S	E	V	A	I	F	A	C	T	Y	T	Y	K	G
純系 1-55	I	W	G	S	E	V	A	I	F	A	C	T	Y	T	L	K	M
純系 1-57	I	W	G	S	E	V	Q	I	F	A	C	T	Y	T	I	K	G
純系 1-69	M	W	G	S	A	V	S	V	F	A	C	T	Y	T	I	K	G
純系 1-70	M	W	G	S	E	V	A	I	F	A	C	T	Y	T	I	K	G
純系 1-79	M	W	G	S	E	V	M	R	F	P	C	I	F	T	I	K	V
純系 1-84	M	W	G	S	E	V	Q	L	F	A	C	T	F	T	Y	K	V
純系 1-92	Q	W	G	S	E	V	A	I	F	A	C	T	Y	T	L	K	M
純系 1-105	E	W	G	S	A	V	A	I	F	A	C	T	Y	T	I	K	G
純系 1-110	E	W	G	S	L	V	A	I	F	A	C	T	Y	T	V	K	G
純系 1-112	E	W	G	S	L	V	Q	I	F	A	C	T	Y	T	I	K	G
純系 1-117	L	W	G	S	E	V	Q	I	F	P	C	V	F	T	Y	K	A
純系 1-120	M	W	G	S	E	V	A	I	F	A	C	T	Y	T	I	K	A
純系 1-123	M	W	G	S	E	V	A	I	F	P	C	I	Y	T	I	K	G
純系 1-131	M	W	G	S	E	V	Q	I	F	P	C	I	Y	T	L	K	M
純系 1-133	M	W	G	S	E	V	S	R	F	P	C	I	Y	T	L	K	V
純系 1-135	M	W	G	S	L	V	Q	I	F	A	C	T	Y	T	I	K	T
純系 1-142	M	W	G	S	E	V	Q	R	F	P	C	I	Y	T	L	K	M
純系 1-143	M	W	G	S	E	V	Q	I	F	P	C	I	Y	T	Y	K	A
純系 1-144	M	W	G	S	E	V	Q	I	F	P	C	I	Y	T	I	K	G

純系 1-112 之突變分析

【0507】 針對突變分析選擇純系 1-112。為了理解暫存器之各位置對結合及人類/cyno 交叉反應性之相對影響，對純系 1-112 進行了一組單、雙或三重合理設計的突變。此等突變包括暫存器之丙胺酸掃描、對 WT Fc 掃描之逆轉、保守突變及自定序親和力成熟文庫中觀測到的突變。將突變選殖至 1-112 上且在 HEK293 細胞中表現。藉由 GE Healthcare 抗人類 Fab 捕獲套組捕獲上清液用於 SPR，且量測對人類及 cyno TfR 頂端域之親和力(表 32C 及表 32D)。該分析揭示了對人類及 cyno TfR 之結合、親和力及交叉反應性至關重要的突變。

【0508】 下表 32C 及表 32D 展示了純系 1-112 突變體之文庫及其結合親和力。各突變體含有純系 1-112 之一或多個胺基酸取代。舉例而言，一個突變體可含有 E380A 突變，且其餘位置處之胺基酸與純系 1-112 中的相同。此外，為了生成表 32C 中之 K_D 資料，表 32C 中之純系中之每一者(除純系 1-112-102 至 1-112-104 及純系 1-112-106 至 1-112-114 之外)亦含有 LALA 及 M428L。純系 1-112-102 至 1-112-104 及純系 1-112-106 至 1-112-114 亦含有 LALA。此等位置係根據 EU 編號方案進行編號。

表 32C

純系	378	380	382	384	385	386	421	422	424	426	438	440	442	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 之 K_D 與 huTfR 之 K_D 之比
純系 1-112		E	G	L	V			I	A	T	I	G		380	670	1.8
純系 1-112-2		A												240	750	3.1
純系 1-112-3		D												220	440	2.0
純系 1-112-4		F												120	980	8.2
純系 1-112-5		H												400	2000	5.0
純系 1-112-6		I												230	1600	7.0
純系 1-112-7		K												240	1200	5.0
純系 1-112-8		L												130	910	7.0
純系 1-112-9		M												80	570	7.1
純系 1-112-10		Q												200	740	3.7
純系 1-112-11			A											>4000	>4000	

純系	378	380	382	384	385	386	421	422	424	426	438	440	442	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 之 K_D 與 huTfR 之 K_D 之比
純系 1-112-12			E											>4000	>4000	
純系 1-112-13				A										750	1400	1.9
純系 1-112-14				D										>4000	>4000	
純系 1-112-15				E										1400	2200	1.6
純系 1-112-16				F										1400	3800	2.7
純系 1-112-17				G										>4000	>4000	
純系 1-112-18				H										4000	>4000	
純系 1-112-19				I										1400	2400	1.7
純系 1-112-20				K										2200	3000	1.4
純系 1-112-21				N										>4000	>4000	
純系 1-112-22				P										>4000	>4000	
純系 1-112-23				Q										1100	2100	1.9
純系 1-112-24				S										3300	>4000	
純系 1-112-25				T										>4000	>4000	
純系 1-112-26				V										1300	3600	2.8
純系 1-112-27				Y										2100	>4000	
純系 1-112-28					A									>4000	>4000	
純系 1-112-29					G									>4000	>4000	
純系 1-112-30					I									3400	>4000	
純系 1-112-31					L									>4000	>4000	
純系 1-112-32					T									2000	3600	1.8
純系 1-112-33						A								280	480	1.7
純系 1-112-34						G								>4000	>4000	
純系 1-112-35						H								470	950	2.0
純系 1-112-36						N								380	660	1.7
純系 1-112-37						S								400	730	1.8
純系 1-112-38						T								490	840	1.7
純系 1-112-39								A						3900	>4000	
純系 1-112-40								H						3600	>4000	
純系 1-112-41								K						2300	>4000	
純系 1-112-42								L						>4000	>4000	
純系 1-112-43								R						1700	3300	1.9
純系 1-112-44								T						630	1200	1.9
純系 1-112-45								V						420	740	1.8
純系 1-112-46								Y						3000	5200	1.7
純系 1-112-47									G					2200	2700	1.2
純系 1-112-48									H					>4000	>4000	
純系 1-112-49									P					1100	1700	1.5
純系 1-112-50									S					700	1100	1.6
純系 1-112-51										A				2800	>4000	
純系 1-112-52										G				>4000	>4000	

純系	378	380	382	384	385	386	421	422	424	426	438	440	442	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 之 K_D 與 huTfR 之 K_D 之比
純系 1-112-53										H				>4000	>4000	
純系 1-112-54										I				560	1100	2.0
純系 1-112-55										L				930	2000	2.2
純系 1-112-56										S				1500	2000	1.3
純系 1-112-57										V				450	750	1.7
純系 1-112-61											A			>4000	>4000	
純系 1-112-62											D			>4000	>4000	
純系 1-112-63											E			>4000	>4000	
純系 1-112-64											F			2800	2300	0.8
純系 1-112-65											G			>4000	>4000	
純系 1-112-66											H			>4000	>4000	
純系 1-112-67											K			>4000	>4000	
純系 1-112-68											L			1200	2000	1.7
純系 1-112-69											N			>4000	>4000	
純系 1-112-70											P			>4000	>4000	
純系 1-112-71											Q			>4000	>4000	
純系 1-112-72											S			>4000	>4000	
純系 1-112-73											T			>4000	>4000	
純系 1-112-74											V			1200	1400	1.2
純系 1-112-75											Y			340	510	1.5
純系 1-112-76												A		360	530	1.5
純系 1-112-77												D		>4000	>4000	
純系 1-112-78												E		>4000	>4000	
純系 1-112-79												F		>4000	>4000	
純系 1-112-80												H		>4000	>4000	
純系 1-112-81												I		2400	1900	0.8
純系 1-112-82												K		>4000	>4000	
純系 1-112-83												L		>4000	>4000	
純系 1-112-84												M		340	400	1.2
純系 1-112-85												N		2100	2300	1.1
純系 1-112-86												P		3900	3600	0.9
純系 1-112-87												Q		>4000	>4000	
純系 1-112-88												S		610	810	1.3
純系 1-112-89												T		450	490	1.1
純系 1-112-90												V		550	820	1.5
純系 1-112-91												Y		>4000	>4000	
純系 1-112-92									P	I				310	530	1.7
純系 1-112-93				E					P					>4000	>4000	
純系 1-112-94				E					P	I				770	1300	1.7
純系 1-112-95								V				S		2100	2300	1.1
純系 1-112-96				N				V				S		>4000	>4000	

純系	378	380	382	384	385	386	421	422	424	426	438	440	442	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 之 K_D 與 huTfR 之 K_D 之比
純系 1-112-97	Y													180	890	4.9
純系 1-112-98							L							80	160	2.0
純系 1-112-99													R	50	90	1.8
純系 1-112-100	Y	L	G	L	V	A	L	I	P	I	Y	A	R	410	4900	12.0
純系 1-112-101			G	L	V	A	L	I	P	I	Y	T	R	180	430	2.4
純系 1-112-102			G	L	V		L	I	P	I	I	T	R	41	52	1.3
純系 1-112-103			G	L	V		L	I	P	I	Y	T	R	57	83	1.5
純系 1-112-104			G	L	V		L	I	A	T	Y	T	R	390	580	1.5
純系 1-112-106			G	L	V						Y		R	>10000	>10000	
純系 1-112-107			G	L	V		L				Y		R	>10000	>10000	
純系 1-112-108			G	L	V					T	Y		R	6100	9300	1.5
純系 1-112-109			G	L	V		L			T	Y		R	1900	3000	1.6
純系 1-112-110			G	L	V				A	T	Y		R	4300	5700	1.3
純系 1-112-111			G	L	V		L		A	T	Y			>10000	>10000	
純系 1-112-112			G	L	V		L		A	T	Y		R	1200	1900	1.6
純系 1-112-113			G	L	V			I	A	T	Y	A		2700	4200	1.6
純系 1-112-114			G	L	V			I	P	I	Y	A		1200	1800	1.5

表 32D

純系	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 之 K_D 與 huTfR 之 K_D 之比
具有 LALA 及 M428A 之純系 1-112	1300	2100	1.6
具有 LALA 之純系 1-112	1300	1500	1.2
具有 LALA、M428L 及 N343S 之純系 1-112	880	1400	1.6
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-112-103	31	77	2.5

純系 1 家族之第二輪親和力成熟

【0509】　對於第二輪親和力成熟，生成了三個額外的噬菌體文庫。親和力成熟文庫 AM3 係用以下特定位置處之簡併密碼子或非簡併密碼子生成：380 處之「VWR」、382 處之「GGG」、384 處之「SHR」、385 處之「GTG」、386 處之「KCN」或「CAG」、422 處之「ADA」、424 處之「BCN」、426 處之「RBY」、428 處之「CTG」、434 處之「ARY」、438 處之「VTH」及 440 處之「RBB」。親和力成熟文庫 AM4 係用以下特定位置處之簡併密碼子或非簡併密碼子生成：378 處之「NNK」、380 處之「VWR」、382 處之「GGG」、384 處之「GAG」、

385 處之「GTG」、386 處之「GCC」或「CAG」、389 處之「NHK」、391 處之「NHK」、421 處之「NHK」、 422 處之「ADA」、424 處之「BCN」、426 處之「RBY」、428 處之「CTG」、434 處之「ARY」、438 處之「VTH」、440 處之「RBB」及 442 處之「NNK」。親和力成熟文庫 AM5 係用以下特定位置處之簡併密碼子或非簡併密碼子生成：380 處之「VWR」、382 處之「NNK」、383 處之「NNK」、384 處之「NNK」、385 處之「NNK」、386 處之「NNK」、422 處之「ADA」、424 處之「BCN」、426 處之「RBY」、428 處之「CTG」、434 處之「ARY」、438 處之「VTH」及 440 處之「RBB」。用上文所描述之方法將文庫選殖至噬菌粒上且顯示於噬菌體上。進行三輪溶液噬菌體淘選，每輪嚴格性遞增，且對富集的純系進行定序。製備富集純系之周質提取物且藉由 SPR 篩選結合。將前部命中選殖至含有「LALA」突變之抗 BACE1 hIgG1 單株抗體上。

純系 1-131 之額外工程改造

【0510】 藉由將來自純系 1 之第二輪親和力成熟的富集突變摻入純系 1-131 上來設計額外的純系。此等純系在 HEK293 細胞中表現且藉由蛋白 A 層析純化。藉由 SPR 量測對人類及 cyno TfR 頂端域之親和力。

【0511】 下表 32E 展示了親和力成熟純系之文庫及其結合親和力。各突變體含有相對於野生型 Fc 之若干個胺基酸取代。對於表 32E 中之空細胞，該位置處之胺基酸與野生型 Fc 中之胺基酸相同。此外，為了產生表 32E 中之 K_D 資料，表 32E 中純系中之每一者亦含有 LALA 及 M428L。此等位置係根據 EU 編號方案進行編號。

表 32E

純系	378	380	382	383	384	385	386	389	391	421	422	424	426	438	440	442	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 之 K_D 與 huTfR 之 K_D 之比
WT Fc	A	E	E	S	N	G	Q	N	Y	N	V	S	S	Q	S	S			
純系 1-131		M	G		E	V					I	P	I	L	M		34.0	212	6.2
純系 1-131-3	Y	M	G		E	V					I	P	I	L	M		29.1	350	12.0
純系 1-131-4		M	G		E	V				Q	I	P	I	L	M		12.2	78	6.4
純系 1-131-5		M	G		E	V					I	P	I	L	M	R	4.3	24	5.5
純系 1-131-6	Y	M	G		E	V					I	P	I	L	M	R	3.3	36	10.9
純系 1-168		L	G		E	V				L	R	P	I	Y	V	T	3.9	38	9.7
純系 1-174	F	M	G		E	V		H		L	I	P	I	I	G	R	3.1	33	10.9
純系 1-185	H	M	G		E	V		F		L	R	P	I	Y	V	A	2.7	29	10.8
純系 1-188	H	M	G		E	V		T		L	I	P	I	V	G	R	2.5	27	10.7
純系 1-194	S	M	G		E	V		T		L	I	P	I	I	A	R	3.6	18	5.0
純系 1-195	Y		G		E	V				L	R	P	I	Y	V	T	17.8	75	4.2
純系 1-199	Y	M	G		E	V				Q	I	P	I	L	M	R	1.2	14	11.2
純系 1-200			G		E	V				L	R	P	I	I	V	R	56.3	84	1.5
純系 1-201			G		E	V		S		L	I	P	I	Y	A	R	18.6	26	1.4
純系 1-209	D	M	G		E	V		T		K	I	P	I	Y	G	R	9.5	38	4.0
純系 1-210	H		G		E	V		S		L	R	P	I	Y	V		28.6	73	2.5
純系 1-211	H		G		E	V		V		K	I	P	I	I	G	R			
純系 1-212	H	M	G		E	V		Y		L	I	P	I	Y		R	1.5	15	10.0
純系 1-232			G	T	L	V					R	A	V	Y	V		51.7	90	1.7
純系 1-239	H	M	G		E	V		F		Y	I	P	I	Y	A	R	1.9	19	9.8

純系 1-112 之額外工程改造

【0512】 藉由 SPR 發現突變 N421L、Q438Y 及 S442R 提高了對人類及 cyno TfR 頂端域之親和力提高。將此等突變併入純系 1-112 以便擴大親和力範圍。此等突變亦與 WT Fc 逆轉突變組合，以便削弱親和力且減少突變總數。變異體作為單價二聚體選殖至含有「LALA」及隆凸突變之抗 BACE1 hIgG1 單株抗體之重鏈上。純系在 HEK293 細胞中表現且藉由蛋白 A 層析純化。藉由 SPR 量測對人類及 cyno TfR 頂端域之親和力(表 32F)。含有 N421L、Q438Y 或 S442R 突變之分子顯示出比預期更弱的細胞結合。對全長人類 TfR 之親和力係藉由 SPR 量測一組選定的分子。純系 1-112 對全長人類 TfR 及人類 TfR 之頂端域具有相似的結合親和力。含有 N421L、Q438Y 或 S442R 突變之分子與全長人類 TfR 結合

之親和力比與人類 TfR 之頂端域之親和力弱。結論為自此等突變中觀測到之親和力提高係特定於頂端域構築體的。

表 32F

純系	huTfR 頂端 K_D (nM)	cyTfR 頂端 K_D (nM)	Cy/Hu K_D 比率	huTfR 全長 K_D (nM)
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112	480	1100	2.3	470
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112-100	410	4900	12.0	N/A
具有 LALA 及 M427L 之純系 1-112-101	180	430	2.4	N/A
具有 LALA 之純系 1-112-102	41	52	1.3	580
具有 LALA 之純系 1-112-103	57	83	1.5	1500
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-112-103	31	77	2.5	880
具有 LALA 之純系 1-112-104	390	580	1.5	4200
具有 LALA 之純系 1-112-106	>10000	>10000		N/A
具有 LALA 之純系 1-112-107	>10000	>10000		N/A
具有 LALA 之純系 1-112-108	6100	9300	1.5	N/A
具有 LALA 之純系 1-112-109	1900	3000	1.6	N/A
具有 LALA 之純系 1-112-110	4300	5700	1.3	N/A
具有 LALA 之純系 1-112-111	>10000	>10000		N/A
具有 LALA 之純系 1-112-112	1200	1900	1.6	>10000
具有 LALA 之純系 1-112-113	2700	4200	1.6	8700
具有 LALA 之純系 1-112-114	1200	1800	1.5	9300

【0513】 為了擴大純系 1-112 之親和力，藉由組合突變分析研究中之突變產生了一組額外的變異體。該組中的工程分子含有 N434S 突變。變異體作為單價二聚體選殖至含有「LALA」及隆凸突變之抗 BACE1 hIgG1 單株抗體之重鏈上。第二條抗 BACE1 重鏈含有「LALA」、孔洞及「LS」突變。純系在 HEK293 細胞中表現且藉由蛋白 A 層析純化。藉由 SPR 量測對人類及 cyno TfR 頂端域之親和力(表 32G)。

表 32G

純系	huTfR 頂端 K_D (nM)	cyTfR 頂端 K_D (nM)	Cy/Hu K_D 比率
具有 LALA 及 M428L 之 1-112	440	920	2.1
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112	1100	2700	2.5
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-2	870	6600	7.6
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-3	670	2400	3.6

純系	huTfR 頂端 K_D (nM)	cyTfR 頂端 K_D (nM)	Cy/Hu K_D 比率
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-4	470	7000	14.9
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-8	470	7500	16.0
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-10	650	3300	5.1
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-15	2300	5500	2.4
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-122	590	3300	5.6
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-45	950	2600	2.7
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-50	1500	4600	3.1
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-75	700	1600	2.3
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-88	1100	2900	2.6
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-89	700	1600	2.3
具有 LALA、M428L 及 N434S 之 1-112-92	730	1900	2.6

純系 1 家族之第三輪親和力成熟

【0514】 對於第三輪親和力成熟，親和力成熟文庫 AM6 係用以下特定位置處之簡併密碼子或非簡併密碼子生成：378 處之「NHW」、380 處之「NHW」、382 處之「GGC」、384 處之「VHW」、385 處之「GTG」、386 處之「NHW」、422 處之「NTY」、424 處之「BCN」、426 處之「ABY」、428 處之「CTG」、434 處之「TCC」、438 處之「NHW」及 440 處之「NNW」。進行三輪溶液噬菌體淘選，每輪嚴格性遞增，且對富集的純系進行定序。製備富集純系之周質提取物且藉由 SPR 篩選結合。前部命中作為單價二聚體選殖至含有「LALA」及隆凸突變之抗 BACE1 hIgG1 單株抗體之重鏈上。第二條抗 BACE1 重鏈含有「LALA」及孔洞突變。「LS」突變包括在純系 1-244 至純系 1-334 之「孔洞」重鏈上。此等純系在 HEK293 細胞中表現且藉由蛋白 A 層析純化。藉由 SPR 量測對人類及 cyno TfR 頂端域之親和力(表 32H)。在驗證的 TfR 結合物中觀測到的所有殘基及突變均總結於表 32I 中。

表 32H

純系	huTfR 頂端 K_D (nM)	cyTfR 頂端 K_D (nM)	Cy/Hu K_D 比率
具有 LALA、M428L 之純系 1-112	440	920	2.1
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-244	170	1600	9.4
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-252	340	710	2.1

純系	huTfR 頂端 KD (nM)	cyTfR 頂端 KD (nM)	Cy/Hu KD比率
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-265	71	1300	18.3
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-285	360	750	2.1
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-292	280	1200	4.3
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-300	150	1800	12.0
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-303	410	1200	2.9
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-317	670	1200	1.8
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-320	97	2000	20.6
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-321	210	720	3.4
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-331	430	1000	2.3
具有 LALA、M428L 及 N434S 之純系 1-334	180	900	5.0
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-265	37	660	17.8
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-292	130	480	3.7
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-320	57	1100	19.3
具有 LALA 及 M428L 之純系 1-321	95	390	4.1

【0515】 表 32H 中所示之純系之序列展示於下表 32H-1 中。對於未列出的位置，該位置處之胺基酸與野生型 Fc 中之胺基酸相同。

表 32H-1

純系	378	379	38078	381	382	383	384	385	386	422	423	424	425	426	438	439	440
WT Fc	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	V	F	S	C	S	Q	K	S
純系 1-244	D	V	F	W	G	S	A	V	Q	F	F	P	C	I	I	K	V
純系 1-252	Y	V	Y	W	G	S	L	V	Q	L	F	P	C	I	Y	K	V
純系 1-265	H	V	F	W	G	S	L	V	Q	F	F	P	C	I	Y	K	V
純系 1-285	S	V	E	W	G	S	L	V	Q	F	F	P	C	I	Y	K	V
純系 1-292	A	V	D	W	G	S	L	V	A	V	F	A	C	I	I	K	G
純系 1-300	V	V	F	W	G	S	E	V	Q	F	F	P	C	I	Y	K	V
純系 1-303	A	V	D	W	G	S	L	V	A	I	F	A	C	I	I	K	T
純系 1-317	D	V	E	W	G	S	L	V	A	F	F	P	C	I	I	K	V
純系 1-320	F	V	F	W	G	S	E	V	Q	L	F	P	C	I	Y	K	V
純系 1-321	H	V	E	W	G	S	L	V	Q	I	F	P	C	I	I	K	T
純系 1-331	S	V	E	W	G	S	L	V	S	F	F	P	C	I	I	K	V
純系 1-334	Y	V	E	W	G	S	L	V	Q	I	F	P	C	I	I	K	T

純系 1 及純系 3 之 PK/PD 評價

【0516】 在野生型 TfR 小鼠中測試含有各自與抗 BACE1 Fab (2H8)融合的純系 1 及純系 3 之 Fc 片段的 PK 以確保其無 PK 缺陷。「純系 1 二價:Ab153」為包含兩種 Fc 多肽之二價 Fc-Fab 融合多肽，該等 Fc 多肽各自包含與高親和力抗

BACE1 Fab 域(Ab153)融合的具有 LALA 及 M428L 之純系 1 之序列。「純系 3 二價:Ab153」為包含兩種 Fc 多肽之二價 Fc-Fab 融合多肽，該等 Fc 多肽各自包含與高親和力抗 BACE1 Fab 域(Ab153)融合的具有 LALA 及 M428L 之純系 3 之序列。「抗 BACE1 對照」為無任何 TfR 結合位點之陰性對照。純系 1 相對於陰性對照具有正常清除率(圖 44)。純系 1 及 3 之清除率值分別為 7.6 mL/天/kg 及 20.6 mL/天/kg，且陰性對照之清除率值為 6.3 mL/天/kg。

【0517】 根據 TfR 結合純系之分析，表 32I 進一步總結了在導致 TfR 結合物之位置中之每一者處的可能胺基酸。此等位置係根據 EU 編號方案進行編號。

表 32I

位置	378	380	382	383	384	385	386	387	421	422	424	426	428	434	438	440	442
WT Fc	**A**	**E**	**E**	**S**	**N**	**G**	**Q**	**P**	**N**	**V**	**S**	**S**	**M**	**N**	**Q**	**S**	**S**
各位置處可能的胺基酸	A	A	G	S	A	I	A	P	A	A	A	A	A	N	I	A	A
	D	D		T	E	T	H		F	F	G	I	M	S	F	G	K
	E	E			F	V	N		H	H	P	L	L		L	I	M
	F	F			H		Q		K	I	S	S			V	M	R
	H	H			I		S		L	K		T			Y	N	S
	N	I			K		T		M	L		V				P	T
	Q	K			L		V		N	R						S	V
	S	L			Q				Q	T						T	
	V	M			S				S	V						V	
	Y	Q			V				T	Y							
		S			Y				V								
		T							Y								
		Y															

來自合理設計及親和力成熟的額外純系

【0518】 為了進一步擴大純系 1-112 之親和力，藉由組合突變分析研究中之突變產生了一組額外的變異體。表 32J 中之各突變體含有相對於野生型 Fc 之若干個胺基酸取代。對於表 32J 中之空細胞，該位置處之胺基酸與野生型 Fc 中之胺基酸相同。重組表現純系且藉由 Biacore™ 測試人類 TfR 頂端域結合，估算親和力為約 57-2300 nM，與 cyno TfR 頂端域之交叉反應性極弱(表 32K)。

表 32J

純系	378	380	382	384	385	386	422	424	426	438	440
WT Fc	A	E	E	N	G	Q	V	S	S	Q	S
1-112-115		A	G	L	V		I	A	T	I	G
1-112-116		D	G	L	V		I	A	T	I	G
1-112-117		F	G	L	V		I	A	T	I	G
1-112-119		L	G	L	V		I	A	T	I	G
1-112-120		Q	G	L	V		I	A	T	I	G
1-112-121			G	E	V		I	A	T	I	G
1-112-122		K	G	E	V		I	A	T	I	G
1-112-123			G	L	V			A	T	I	G
1-112-124			G	L	V		I		T	I	G
1-112-125			G	L	V		I	A	T	Y	G
1-112-126			G	L	V		I	A	T	I	
1-112-127			G	L	V		I	A	T	I	T
1-112-128			G	L	V		I	P	I	I	G

表 32K

Fc 二聚體	第一 Fc 多肽	第二 Fc 多肽	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)
1-112-115	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-115 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	870	6600
1-112-116	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-116 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	670	2400
1-112-117	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-117 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	470	7000
1-112-119	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-119 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	470	7500
1-112-120	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-120 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	650	3300
1-112-121	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-121 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	2300	5500
1-112-122	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-122 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、	590	3300

Fc 二聚體	第一 Fc 多肽	第二 Fc 多肽	huTfR 頂端域之 K_D (nM)	cyTfR 頂端域之 K_D (nM)
		N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列		
1-112-123	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-123 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	950	2600
1-112-124	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-124 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	1500	4600
1-112-125	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-125 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	700	1600
1-112-126	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-126 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	1100	2900
1-112-127	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-127 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	700	1600
1-112-128	具有 T366W 隆凸、LALA、M428L 及 N434S 突變之 1-112-128 TfR 結合位點	具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 以及 LALA 突變之 Fc 序列	730	1900

純系 1-112_L、1-112_LS、1-292 及 1-321 之 PK/PD 評價

【0519】　在野生型 TfR 小鼠中測試純系 1-112_L 單價、1-112_LS 單價、1-292 單價及 1-321 單價之 PK 以確保其無 PK 缺陷。此處所用之純系 1-112_L 單價含有作為第一 Fc 多肽的具有 T366W 隆凸、M428L 及 LALA 突變的 1-112 TfR 結合位點，以及作為第二 Fc 多肽的具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L 及 LALA 突變的 Fc 序列。此處所用之純系 1-112_LS 單價含有作為第一 Fc 多肽的具有 T366W 隆凸、M428L、N434S 及 LALA 突變的 1-112 TfR 結合位點，以及作為第二 Fc 多肽的具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L、N434S 及 LALA 突變的 Fc 序列。此處所用之純系 1-292 單價含有作為第一 Fc 多肽的具有 T366W

隆凸、M428L 及 LALA 突變的 1-292 TfR 結合位點，以及作為第二 Fc 多肽的具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L 及 LALA 突變的 Fc 序列。此處所用之純系 1-321 單價含有作為第一 Fc 多肽的具有 T366W 隆凸、M428L 及 LALA 突變的 1-321 TfR 結合位點，以及作為第二 Fc 多肽的具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞、M428L 及 LALA 突變的 Fc 序列。抗 BACE1 對照為無任何 TfR 結合位點之陰性對照。

【0520】 將純系及對照以 50 mg/kg 靜脈內給藥至 huTfR ^{頂端}敲入小鼠。在 24 小時處量測大腦及血漿濃度(圖 45A 及圖 45B)。與陰性對照相比，所有純系均在給藥後 24 小時展示出良好的腦吸收(圖 45A)。如預期的那樣，與對照相比，血漿 PK 展示出所有 TfR 結合純系的清除(圖 45B)。

實例 21. 純系 6.5.11.5.42 及純系 1-112 之 PK/PD 評價

【0521】 為了確定純系在多次給藥後是否安全，使用純系 6.5.11.5.42.2 及純系 1-112 進行了多劑量安全性研究。「純系 6.5.11.5.42.2 二價:Ab153」為包含兩種各自包含與高親和力抗 BACE1 Fab 域(Ab153)融合的純系 6.5.11.5.42.2 之序列的 Fc 多肽的二價 Fc-Fab 融合多肽；「純系 1-112 二價:Ab153」為包含兩種各自包含與高親和力抗 BACE1 Fab 域(Ab153)融合的具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112 之序列的 Fc 多肽的二價 Fc-Fab 融合多肽；且「抗 BACE1 對照」為不具有任何 TfR 結合位點之陰性對照。在第 0 天、第 3 天及第 5 天向嵌合 huTfR ^{頂端}敲入小鼠(n=5 只/組)以 50 mg/kg 靜脈內給藥。在給藥後 24 小時所有小鼠均用 PBS 灌注。灌注之前，經由心臟穿刺將血液收集於 EDTA 血漿管中，且以 14000 rpm 旋轉 5 分鐘。隨後分離血漿用於隨後的 PK 及 PD 分析。灌注後提取大腦且分離半腦，以在 PBS (用於 PK)或 5 M GuHCl (用於 PD)中按 1% NP-40 之組織重量以 10 倍均質化。

【0522】 澱粉樣蛋白前驅蛋白 APP 裂解之 BACE1 抑制用作大腦中抗體活性之藥效學讀數。腦組織在 10 倍組織重量之 5 M 胍-HCl 中均質化，且隨後在 PBS 中的 0.25%酪蛋白緩衝液中 1:10 稀釋。使用夾心 ELISA 量測大腦裂解物中之小鼠 Aβ40 水準。用對 Aβ40 肽(Millipore #ABN240)之 C 端具有特異性之多株捕獲抗體塗覆 384-孔 MaxiSorp 盤隔夜。將酪蛋白稀釋的胍大腦裂解液在 ELISA 盤上以 1:2 進一步稀釋且與偵測抗體、生物素化 M3.2 同時添加。血漿以 1:5 稀釋度分析。將樣品在 4°C下孵育隔夜，隨後添加鏈球菌親生物素蛋白-HRP，接著添加 TMB 受質。0.78-50 pg/mL msAβ40 之標準曲線使用四參數邏輯迴歸擬合。

【0523】 圖 46 示出了用純系 6.5.11.5.42.2 及具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112 處理的小鼠之大腦 Aβ40 降低。

實例 22. 純系 1-112 及循環排列的人類 TFR 頂端域共複合物之晶體結構生成方法

【0524】 His 標記之循環排列的人類 TfR 頂端域(huTfR ^{頂端})及具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112 Fc 在 HEK 細胞中以 2.5×10^6 個細胞/mL 之初始細胞密度表現。轉染後 3-4 天收集條件培養基，且適當時使用 Ni-NTA (Sigma)或蛋白 A (Genescript)親和層析純化蛋白質。在 Superdex75 16/60 (具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112)及 Superdex200 26/60 (huTfR ^{頂端})以及凝膠過濾管柱上藉由粒徑排阻層析進一步純化蛋白質，且在 30 mM Hepes pH 7.4、150 mM NaCl、50 mM KCl、3%丙三醇及 1 mM TCEP 中溶離。

【0525】 為了獲得 huTfR ^{頂端}/純系 1-112 複合物，將蛋白質與 1.3 莫耳過量的 huTfR ^{頂端}混合且在室溫下孵育 1 小時。在 Superdex200 管柱上藉由粒徑排阻層析自過量的未結合的蛋白質中純化複合物，且將緩衝液交換成 20 mM HEPES pH 7.5、200 mM NaCl，用 5%丙三醇及 1 mM TCEP 使最終濃度為 12 mg/mL。

【0526】 晶體在4℃下藉由坐滴蒸汽擴散法與複雜溶液及含有0.10 M MB2 pH 7.50、10%胺基酸混合液(L-Na-麩醯胺酸；丙胺酸(外消旋)；甘胺酸；離胺酸 HCl (外消旋)；絲胺酸(外消旋))及 30% w/v PEG550 MME 以及 PEG20k 之孔溶液的 2:1 混合物一起生長。

【0527】 使用補充有 25% (v/v)乙二醇之結晶母液將晶體在液氮中快速冷凍。使用 EIGERX16M 偵測器在 100K 下將複合物之衍射資料集收集於 PX1/XO6SA SWISS LIGHT SOURCE (SLS)中。晶體衍射至 3.0 Å，且屬於空間群 $P2_12_12_1$，在同一不對稱單元中具有兩種複合物。使用 CCP4 套件程序(Xia2-XDS 及 XSCALE)對資料進行索引、整合及縮放。

結構確定及細化

【0528】 使用 PHASER 藉由分子置換獲得結構的初始相，且將非糖基化人類 Fc 片段(PDB ID：3S7G)晶體結構之坐標用作搜索模型。模型藉由剛體細化進行細化，接著使用 REFMAC 進行約束細化。資料收集及細化統計展示於表 32L 中。所有晶體學計算均使用 CCP4 程序套件進行。使用圖形程序 COOT 將複合物模型構建為電子密度。

表 32L

	具有 LALA 及 M428L 以及循環排列的人類 TfR 頂端域共複合物之純系 1-112
波長	0.999
解析度範圍	74.86-3.09 (3.34-3.09)*
空間組	P 212121
晶胞	92.78;116.53;97.69;90.0; 90.0; 90.0
總反射	80858 (16178)
獨特反射	19639 (4043)
多重性	4.1 (4.0)
完整性(%)	98.2 (99.2)
均值 I/sigma(I)	11.24 (1.55)
Wilson B 因子	86.57
R 合併(%)	9.6 (103.8)
R 量測(%)	10.9 (118.7)
R-pim	n.d.

	具有 LALA 及 M428L 以及循環排列的人類 TfR 頂端域共複合物之純系 1-112
CC1/2	99.9 (65.7)
CC*	n.d.
細化中所用之反射	19084
用於 R 自由之反射	555
R 工作	21.9
R 自由	27.7
CC(工作)	0.93 (整體相關係數)
CC(自由)	0.91 (自由相關係數)
大分子	5403
蛋白質殘基	703
RMS(鍵)	0.013
RMS(角度)	1.739
拉氏有利(%)	94.1
拉氏允許(%)	5.18
拉氏異常值(%)	0.72
旋轉異構物異常值(%)	1.93
衝突分數	0.57
大分子	70.58
平均 B 因子	75.9

* 括號中展示了最高解析度外殼之統計資訊。

實例 23. 與循環排列的人類 TFR 頂端域結合之純系 1-112 的晶體結構

【0529】 具有與人類 TfR 循環排列的頂端域共複合之 LALA 及 M428L 的純系 1-112 之晶體結構得到了解析(圖 47C)。具有 LALA 及 M428L 之純系 1-112 以與具有抗原決定基略有偏移之純系 6.5.11.5.42 的方式與人類 TfR 頂端域結合。使純系 1-112 與 β-折疊表面及周圍的環區接觸。當模擬二價純系 1-112 或純系 6.5.11.5.42 與兩個全長 TfR ECD 結合時，抗原決定基之略微偏移的影響可視為會導致兩個 TfR ECD 之間的空間衝突(而 1-112 不會)的純系 6.5.11.5.42 (圖 47A 至圖 47C)。純系 1-112 及純系 6.5.11.5.42 之晶體結構以及 TfR ECD 建模表明，二價純系 6.5.11.5.42 將以單價方式結合全長 TfR，而二價純系 1-112 將在運鐵蛋白不與 TfR 結合的條件下以二價方式結合全長 TfR。

實例 24. TFR 靶標之生成

循環排列的頂端域

【0530】 將人類及 cyno 循環排列的頂端域選殖至 pET28-His_{10}-Smt3-Avi-PreScission-TfR 載體中，其中 TfR 殘基 326-379 為 TfR 殘基 194-296 之 N 端，以創建具有新的 N 端及 C 端且缺失 TfR 環殘基 297-325 的循環排列。人類 TfR1 及 cyno TfR 之序列分別展示於 SEQ ID NO:127 及 128 中。頂端域構築體與 BirA 在 BL21(DE3) 大腸桿菌細胞(Novagen)中在 37°C下及含有抗生素之 LB 培養基中共表現，直至 OD 為約 0.7，在冰上冷藏 30 分鐘，隨後用 1 mM IPTG 在 18°C下處理 16 小時。藉由離心收集細胞，重懸於 50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、500 mM NaCl、10%丙三醇及苯甲酸酶中，在 37°C下孵育 1 小時，使用微流化儀裂解，且藉由離心移除不溶性材料。使用 5 mL His Trap (GeHealthcare)純化循環排列的 TfR 頂端域，用 25 mM 及 50 mM 咪唑洗滌，隨後用 100-500 mM 咪唑梯度溶離。合併級分，且用 Ulp1 以 100:1 莫耳比裂解，孵育隔夜且在 4°C透析成 50 mM HEPES (pH 7.5)、150 mM NaCl、1 mM DTT。裂解的樣品再次流過平衡的 5 mL HisTrap 且收集流出液。樣品在 Superdex 75 16/60 (GE Healthcare)上藉由粒徑排阻層析進一步純化。

TfR 胞外域(ECD)

【0531】 將編碼 TfR 胞外域(ECD) (人類 TfR1 (SEQ ID NO:127)或 cyno TfR (SEQ ID NO:128)之殘基 121-760)之 DNA 選殖至具有 C 端可裂解 His 標籤及 Avi 標籤的哺乳動物表現載體中。質體經轉染且在 HEK293 細胞中表現。使用 Ni-NTA 層析自收穫的上清液中純化胞外域，接著使用粒徑排阻層析移除任何聚集的蛋白質。產率為每升培養物約 5 mg。將蛋白質儲存於 10 mM K_3PO_4 (pH 6.7)、100 mM KCl、100 mM NaCl 及 20%丙三醇中且在-20°C下冷凍。

【0532】 使用 EZ-link sulfo-NHS-LC-生物素套組(自 Thermo Scientific 獲得)，使用五倍莫耳過量的生物素，對純化的 TfR ECD 進行生物素化。藉由對 PBS 廣泛透析來移除過量的生物素。

【0533】 使用 BirA-500 (來自 Avidity, LLC 之 BirA 生物素蛋白連接酶標準反應套組)對 Avi 標記的人類 TfR ECD 及頂端域進行生物素化。反應後，標記的蛋白質藉由粒徑排阻層析進一步純化，以移除過量的 BirA 酶。將最終材料儲存於 10 mM K_3PO_4 (pH 6.7)、100 mM KCl、100 mM NaCl 及 20%丙三醇中且在-20°C 下冷凍。

全長 TfR

【0534】 如先前在國際專利公開案第 WO 2018/152326 號中所描述的製備不具有 Avi 標籤之全長人類及 cyno TfR。

實例 25. 酵母顯示文庫之生成及選擇方法

文庫生成

【0535】 合成編碼野生型人類 Fc 序列的 DNA 模板，且將其併入酵母顯示載體中。Fc 多肽顯示於 Aga2p 細胞壁蛋白上。載體含有具有 Kex2 裂解序列之初前先導肽及與 Fc 末端融合之 c-Myc 抗原決定基標籤。

【0536】 用線性化載體及組裝的文庫插入物對新製電感受態酵母(*亦即*菌株 EBY100)進行電穿孔。在選擇性 SD-CAA 培養基中恢復後，酵母生長至匯合且分裂兩次，隨後藉由轉移至 SG-CAA 培養基來誘導蛋白質表現。典型的文庫大小在約 10^7 至約 10^9 個轉換體範圍內。Fc 二聚體係藉由相鄰顯示之 Fc 單體配對形成的。

文庫選擇

【0537】 磁輔助細胞分選(MACS)及螢光活化細胞分選(FACS)之選擇與 Ackerman *等人*. 2009 *Biotechnol. Prog.* 25(3), 774 中所描述的類似地進行。用生物素化靶標標記鏈球菌親生物素蛋白磁珠(Promega)且與酵母(通常 5-10 倍文庫多樣性)一起孵育。移除未結合的酵母，洗滌珠粒，且結合的酵母在選擇性培養基中生長並且誘導用於後續輪次的選擇。

【0538】 對於 FACS 選擇，用抗 c-Myc 抗體標記酵母以監測表現及生物素化靶標(濃度視分選輪次而變化)。在一些實驗中，靶標與鏈球菌親生物素蛋白-Alexa Fluor® 647 預混合以增強相互作用的親合力。在其他實驗中，生物素化靶標在結合且用鏈球菌親生物素蛋白-Alexa Fluor® 647 洗滌後進行偵測。使用 FACS Aria III 細胞分選機分選具有結合的單峰酵母。分選的酵母在選擇性培養基中生長，且隨後誘導用於後續選擇輪次。

【0539】 在獲得富集的酵母群後，將酵母鋪種於 SD-CAA 瓊脂盤上，並且生長單一群落且誘導表現，隨後如上文所描述的標記以確定其與靶標結合的傾向。隨後對陽性單一純系進行結合靶標定序，之後一些純系表現為可溶性 Fc 片段或與 Fab 片段融合。

實例 26. 細胞吸收方法

【0540】 將 HEK293T、CHO:cyTfR 及 CHO 細胞以 96 孔盤之 40,000 個細胞/孔鋪種於標準生長培養基(DMEM (Gibco™ 11995073) + 10%FBS (VWR 89510-188) + 1xPen/Strep (Gibco 15140122))中。大約 24 小時後，將分子稀釋於加熱至 37°C之標準生長培養基中。自細胞中移除舊培養基，且將稀釋的分子添加至細胞中。細胞在 37°C下孵育 45 分鐘。隨後用 PBS 洗滌細胞且隨後在 4% PFA (Electron Microscopy Sciences 15714-S)中固定 10 分鐘。細胞用 PBS 洗滌且隨後用於 PBS 中之 5% BSA、0.3% TritonX100 阻斷 30 分鐘。細胞用稀釋於 PBS 中之 1% BSA、0.3% TritonX100 中的抗人類 IgG-488(1:1000；Jackson Immuno Research 109-545-003)、細胞掩蔽物(1:10,000；Thermo H32721)及 DAPI (1:2000；Thermo D1306)染色至少 30 分鐘。用 PBS 洗滌細胞，在 Opera Phenix 上顯像，且用 Harmony 軟體分析影像。

【0541】 應理解，本文所描述之實例及實施例僅用於說明目的，且其修改或改變被提出給熟習此項技術者且應包括在本申請案之精神及權限內以及所附申請專利範圍之範圍內。本文所引用之序列登錄號之序列特此以引用之方式併入。

非正式序列表

SEQ ID NO:	序列	描述
1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	野生型人類 Fc 序列
2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK	CH2 域序列
3	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	CH3 域序列
4	EPKSCDKTHTCPPCP	人類 IgG1 鉸鏈
5	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有隆凸突變之 Fc 序列
6	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞突變之 Fc 序列
7	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有 LALA 之 Fc 序列
8	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有隆凸及 LALA 之 Fc 序列
9	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞及 LALA 之 Fc 序列
10	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK	具有 LALA 及 PG 之 Fc 序列

SEQ ID NO:	序列	描述
	EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
11	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有隆凸及 LALA 以及 PG 之 Fc 序列
12	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞及 LALA 以及 PG 之 Fc 序列
13	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有 LALA 及 PS 之 Fc 序列
14	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有隆凸及 LALA 以及 PS 之 Fc 序列
15	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞及 LALA 以及 PS 之 Fc 序列
16	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSV**L**HEALH**S**HYTQKSLSLSPGK	具有LS之Fc序列
17	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有隆凸及 LS 之 Fc 序列
18	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞及 LS 之 Fc 序列
19	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有 LALA 及 LS 之 Fc 序列

SEQ ID NO:	序列	描述
20	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有隆凸及LALA以及LS之Fc序列
21	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞及LALA以及LS之Fc序列
22	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有LALA及PG以及LS之Fc序列
23	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有隆凸及LALA、PG以及LS之Fc序列
24	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞及LALA、PG以及LS之Fc序列
25	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有LALA及PS以及LS之Fc序列
26	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有隆凸及LALA、PS以及LS之Fc序列
27	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞及LALA、PS以及LS之Fc序列
28	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNIFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK	純系 LLB2-10-6
29	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ	純系 LLB2-10-8

SEQ ID NO:	序列	描述
	VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK	
30	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSQYELENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK	純系 LLB2-10-8-d18
31	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSHYELENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK	純系 LLB2-10-8-d12
32	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK	純系 LLB2-10-8-d6
33	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGEVFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK	純系 LLB2-10-8-d3
34	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLSLSPGK	純系 LLB2-10-8-d1
35	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLRLSPGK	純系 LLB2.10.8.10.3
36	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLHLSPGK	純系 LLB2.10.8.10.8
37	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHRTFKNLRLSPGK	純系 LLB2.10.8.14.3
38	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSHYELENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK	純系 LLB2.10.8.12.5

SEQ ID NO:	序列	描述
39	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSQFHLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNIFACNVYHEALHNHYTFKNLLLSPGK	純系 LLB2-37
40	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNTFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK	純系 LLB2.10.8.9.11.N
41	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLKLSPGK	純系 LLB2.10.8.10.1
42	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHWTFKNLRLSPGK	純系 LLB2.10.8.4.12
43	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSQYLLENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK	純系 LLB2.10.8.2.1
44	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWRTYKPYETNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGDIFVCDVMHEALHNHFTIKKLSLSPGK	純系 LLB1-3-16-2
45	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWRTYKPYETNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGDIFVCDVLHEALHNHFTIKKLSLSPGK	純系 LLB1-3-16
46	$LX_1NX_2X_3X_4X_5L$，其中 X_1 為任何胺基酸；X_2 為 R、H 或 Q；X_3 為 F 或 Y；X_4 為 V、L、I、F、Y 或 E；且 X_5 為任何胺基酸	LLB2 共有 380-387
47	$X_1X_2X_3AX_4X_5X_6X_7$，其中 X_1 為 E、N、Q 或 A；X_2 為 I、V、T 或 P；X_3 及 X_4 為任何胺基酸；X_5 為 N 或 S；X_6 為任何胺基酸且 X_7 為 Y 或 W	LLB2 共有 421-428
48	$X_1X_2X_3X_4NX_5X_6$，其中 X_1 為 Y、R 或 W；X_2 為任何胺基酸；X_3 為 F 或 W；X_4 及 X_5 為任何胺基酸；且 X_6 為 A、Q、K、R、H、M 或 S	LLB2 共有 436-442
49	$X_1X_2YKPYX_3T$，其中 X_1 為 E 或 R；X_2 為 S 或 T；且 X_3 為任何胺基酸	LLB1 共有 382-389

SEQ ID NO:	序列	描述
50	$X_1X_2X_3VX_4DX_5X_6$，其中 X_1 為 N 或 D；X_2 為 V 或 I；X_3、X_4 及 X_5 為任何胺基酸；X_6 為 M 或 L	LLB1 共有 421-428
51	$X_1X_2IX_3X_4$，其中 X_1 為 Y 或 F；X_2 及 X_3 為任何胺基酸；且 X_4 為 S 或 K。	LLB1 共有 436-440
52	EWESNGQP	野生型 Fc 多肽之 380 至位置 387
53	NVFSCSVM	野生型 Fc 多肽之 421 至位置 428
54	YTQKSLS	野生型 Fc 多肽之 436 至位置 442
55	MELQPPEASIAVVSIPRQLPGSHSEAGVQGLSAGDDSELGSHCVA QTGLELLASGDPLPSASQNAEMIETGSDCVTQAGLQLLASSDPPA LASKNAEVTGTMSQDTEVDMKEVELNELEPEKQPMNAASGAA MSLAGAEKNGLVKIKVAEDEAEAAAAAKFTGLSKEELLKVAGSP GWVRTRWALLLLFWLGWLGMLAGAVVIIVRAPRCRELPAQKW WHTGALYRIGDLQAFQGHGAGNLAGLKGRLDYLSSLKVKGLVL GPIHKNQKDDVAQTDLLQIDPNFGSKEDFDSLLQSAKKKSIRVIL DLTPNYRGENSWFSTQVDTVATKVKDALEFWLQAGVDGFQVRD IENLKDASSFLAEWQNITKGFSEDRLLIAGTNSSDLQQILSLLESN KDLLLTSSYLSDSGSTGEHTKSLVTQYLNATGNRWCSWSLSQAR LLTSFLPAQLLRLYQLMLFTLPGTPVFSYGDEIGLDAAALPGQPM EAPVMLWDESSFPDIPGAVSANMTVKGQSEDPGSLLSLFRRLSDQ RSKERSLLHGDFHAFSAGPGLFSYIRHWDQNERFLVVLNFGDVG LSAGLQASDLPASASLPAKADLLLSTQPGREEGSPLELERLKLEPH EGLLLRFPYAA	人類 CD98hc
56	AVEWESNGQPENN	野生型 Fc 之 378-390
57	VFSCSVMHEALHNHYTQKS	野生型 Fc 之 422-440
58	AVEWFYDDSKLTN	42.2.19 aa 378-390
59	AVEWFYGNAKETN	42.2.3-1H aa 378-390
60	AVEWFYEAQKLNN	42.8.196 aa 378-390
61	AVEWFSEGSKETN	42.8.80 aa 378-390
62	AVEWFSGAQKESN	42.8.15 aa 378-390
63	AVEWFSGAQKLTN	42.8.17 aa 378-390

SEQ ID NO:	序列	描述
64	LFACEVMHEALHNHYTYKL	42.2.3-1H aa 422-440 42.8.196 aa 422-440 42.8.80 aa 422-440 42.8.15 aa 422-440 42.8.17 aa 422-440
65	AVX$_1$WFX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$N，其中 X$_1$ 為 E、N、F 或 Y；X$_2$ 為 Y、S、A 或不存在；X$_3$ 為 G、D、E 或 N；X$_4$ 為 D、G、N 或 A；X$_5$ 為 Q、S、G、A 或 N；X$_6$ 為 K、I、R 或 G；X$_7$ 為 E、L、D 或 Q；且 X$_8$ 為 N、T、S 或 R	aa 378-390 共有序列
66	AVEWFX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$KX$_5$X$_6$N，其中 X$_1$ 為 Y 或 S；X$_2$ 為 G、D 或 E；X$_3$ 為 D、G、N 或 A；X$_4$ 為 Q、S 或 A；X$_5$ 為 E 或 L；且 X$_6$ 為 N、T 或 S	aa 378-390 共有序列
67	LFACEVMHEALX$_1$X$_2$HYTYKL，其中 X$_1$ 為 H 或 E；且 X$_2$ 為 N 或 G	aa 422-440 共有序列
68	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVX$_1$WFX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$NYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQX$_9$X$_{10}$X$_{11}$LFACEVMHEALX$_{12}$X$_{13}$HYTYKLL X$_{14}$X$_{15}$SPGK，其中 X$_1$ 為 E、N、F 或 Y；X$_2$ 為 Y、S、A 或不存在；X$_3$ 為 G、D、E 或 N；X$_4$ 為 D、G、N 或 A；X$_5$ 為 Q、S、G、A 或 N；X$_6$ 為 K、I、R 或 G；X$_7$ 為 E、L、D 或 Q；X$_8$ 為 N、T、S 或 R；X$_9$ 為 Q 或 P；X$_{10}$ 為 G 或 R；X$_{11}$ 為 N 或 G；X$_{12}$ 為 H 或 E；X$_{13}$ 為 N 或 G；X$_{14}$ 為 S 或 G；且 X$_{15}$ 為 L 或 E	Fc 共有序列
69	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVX$_1$WFX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$NYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQX$_9$X$_{10}$X$_{11}$LFACEVMHEALHNHYTYKLLX$_{12}$ X$_{13}$SPGK，其中 X$_1$ 為 E、N、F 或 Y；X$_2$ 為 Y、S、A 或不存在；X$_3$ 為 G、D、E 或 N；X$_4$ 為 D、G、N 或 A；X$_5$ 為 Q、S、G、A 或 N；X$_6$ 為 K、I、R 或 G；X$_7$ 為 E、L、D 或 Q；X$_8$ 為 N、T、S 或 R；X$_9$ 為 Q 或 P；X$_{10}$ 為 G 或 R；X$_{11}$ 為 N 或 G；X$_{12}$ 為 S 或 G；且 X$_{13}$ 為 L 或 E	Fc 共有序列
70	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVX$_1$WFX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$NYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPG K，其中 X$_1$ 為 E、N、F 或 Y；X$_2$ 為 Y、S、A 或不存在；X$_3$ 為 G、	Fc 共有序列

SEQ ID NO:	序列	描述
	D、E 或 N；X_4 為 D、G、N 或 A；X_5 為 Q、S、G、A 或 N；X_6 為 K、I、R 或 G；X_7 為 E、L、D 或 Q；且 X_8 為 N、T、S 或 R	
71	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWF$X_1X_2X_3X_4KX_5X_6$NYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK ，其中 X_1 為 Y 或 S；X_2 為 G、D 或 E；X_3 為 D、G、N 或 A；X_4 為 Q、S 或 A；X_5 為 E 或 L；且 X_6 為 N、T 或 S	Fc 共有序列
72	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK	42.2.19 Fc
73	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.2.3-1H Fc
74	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.196 Fc
75	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.80 Fc
76	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.15 Fc
77	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.17 Fc
78	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK	42.2.19 Fc 隆凸
79	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ	42.2.3-1H Fc 隆凸

SEQ ID NO:	序列	描述
	VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	
80	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.196 Fc 隆凸
81	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.80 Fc 隆凸
82	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.15 Fc 隆凸
83	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.17 Fc 隆凸
84	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK	42.2.19 Fc 孔洞
85	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.2.3-1H Fc 孔洞
86	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.196 Fc 孔洞
87	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.80 Fc 孔洞
88	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.15 Fc 孔洞

SEQ ID NO:	序列	描述
89	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.17 Fc 孔洞
90	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK	42.2.19 Fc LALA
91	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.2.3-1H Fc LALA
92	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.196 Fc LALA
93	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.80 Fc LALA
94	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.15 Fc LALA
95	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.17 Fc LALA
96	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK	42.2.19 Fc LALAPG
97	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.2.3-1H Fc LALAPG
98	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ	42.8.196 Fc LALAPG

SEQ ID NO:	序列	描述
	VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	
99	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.80 Fc LALAPG
100	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.15 Fc LALAPG
101	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.17 Fc LALAPG
102	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK	42.2.19 Fc 隆凸 LALA
103	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.2.3-1H Fc 隆凸 LALA
104	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.196 Fc 隆凸 LALA
105	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.80 Fc 隆凸 LALA
106	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.15 Fc 隆凸 LALA
107	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.17 Fc 隆凸 LALA

SEQ ID NO:	序列	描述
108	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK	42.2.19 Fc 孔洞 LALA
109	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.2.3-1H Fc 孔洞 LALA
110	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.196 Fc 孔洞 LALA
111	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.80 Fc 孔洞 LALA
112	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.15 Fc 孔洞 LALA
113	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.17 Fc 孔洞 LALA
114	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK	42.2.19 Fc 隆凸 LALAPG
115	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.2.3-1H Fc 隆凸 LALAPG
116	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.196 Fc 隆凸 LALAPG
117	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ	42.8.80 Fc 隆凸 LALAPG

SEQ ID NO:	序列	描述
	VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	
118	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.15 Fc 隆凸 LALAPG
119	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.17 Fc 隆凸 LALAPG
120	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTSLSCLVCAVKGFYPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSD GSFFLYSLVSKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLG ESPGK	42.2.19 Fc 孔洞 LALAPG
121	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTSLSCLVCAVKGFYPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSD GSFFLYSLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLS LSPGK	42.2.3-1H Fc 孔洞 LALAPG
122	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTSLSCLVCAVKGFYPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSD GSFFLYSLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLS LSPGK	42.8.196 Fc 孔洞 LALAPG
123	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTSLSCLVCAVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSD GSFFLYSLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLS LSPGK	42.8.80 Fc 孔洞 LALAPG
124	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTSLSCLVCAVKGFYPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSD GSFFLYSLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLS LSPGK	42.8.15 Fc 孔洞 LALAPG
125	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSTCALVKGFYPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFF LVYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK	42.8.17 Fc 孔洞 LALAPG

SEQ ID NO:	序列	描述
126	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVWWESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CH3C.35.21
127	MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAVD EEENADNNTKANVTKPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLGYC KGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDFPAARRLYWDDLKRKLSE KLDSTDFTGTIKLLNENSYVPREAGSQKDENLALYVENQFREFKL SKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAY SKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEK VANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSFFGHAHLGTGDPYTPG FPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDW KTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLKEIKILNIFGVIKGFVEPDHY VVVGAQRDAWGPGAAKSGVGTALLLKLAQMFSDMVLKDGFQP SRSIIFASWSAGDFGSVGATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVL GTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNWASKVE KLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELIER IPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTHDVELNLDYERYNSQLLSFVRD LNQYRADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFGNAEKTDR FVMKKLNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPFRHVFWGSGSHTLPAL LENLKLRKQNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWD IDNEF	人類運鐵蛋白受體蛋白 1 (TFR1)
128	MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLGVD EEENTDNNTKANGTKPKRCGGNICYGTIAVIIFFLIGFMIGYLGYC KGVEPKTECERLAGTESPAREEPEEDFPAAPRLYWDDLKRKLSEK LDTTDFTSTIKLLNENLYVPREAGSQKDENLALYIENQFREFKLSK VWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVAYSK AATVTGKLVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVA NAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKADLSFFGHAHLGTGDPYTPGFP SFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKT DSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLKETKILNIFGVIKGFVEPDHYVV VGAQRDAWGPGAAKSSVGTALLLKLAQMFSDMVLKDGFQPSRS IIFASWSAGDFGSVGATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTS NFKVSASPLLYTLIEKTMQDVKHPVTGRSLYQDSNWASKVEKLT LDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPE LNKVARAAAEVAGQFVIKLTHDTELNLDYERYNSQLLLFLRDLN QYRADVKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKF VMKKLNDRVMRVEYYFLSPYVSPKESPFRHVFWGSGSHTLSALL ESLKLRRQNNSAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDID NEF	Cyno TfR
129	NSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKK DFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTK FPIVNAELSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPV QTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVS	人類 TfR 頂域
130	NSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKK DFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQT KFPIVKADLSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNI	石蟹獼猴 TfR 頂域

SEQ ID NO:	序列	描述
	PVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVS	
131	SSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSGP	噬菌體上顯示之環狀截短人類 TfR 頂域
132	SSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNDSAQNSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKADLSGP	噬菌體上顯示之環狀截短石蟹獼猴 TfR 頂域
133	MGWSCIILFLVATATGAYAGTSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSASHHHHHH	His 標記排列之 TfR 頂域
134	MSQDTEVDMKEVELNELEPEKQPMNAASGAAMSLAGAEKNGLVKIKVAEDEAEAAAAAKFTGLSKEELLKVAGSPGWVRTRWALLLLFWLGWLGMLAGAVVIIVRAPRCRELPAQKWWHTGALYRIGDLQAFQGHGAGNLAGLKGRLDYLSSLKVKGLVLGPIHKNQKDDVAQTDLLQIDPNFGSKEDFDSLLQSAKKKSIRVILDLTPNYRGENSWFSTQVDTVATKVKDALEFWLQAGVDGFQVRDIENLKDASSFLAEWQNITKGFSEDRLLIAGTNSSDLQQILSLLESNKDLLLTSSYLSDSGSTGEHTKSLVTQYLNATGNRWCSWSLSQARLLTSFLPAQLLRLYQLMLFTLPGTPVFSYGDEIGLDAAALPGQPMEAPVMLWDESSFPDIPGAVSANMTVKGQSEDPGSLLSLFRRLSDQRSKERSLLHGDFHAFSAGPGLFSYIRHWDQNERFLVVLNFGDVGLSAGLQASDLPASASLPAKADLLLSTQPGREEGSPLELERLKLEPHEGLLLRFPYAA	4F2 細胞表面抗原重鏈之 Uniprot P08195-2|4F2_HUMAN 同功型 2
135	CRELPAQKWWHTGALYRIGDLQAFQGHGAGNLAGLKGRLDYLSSLKVKGLVLGPIHKNQKDDVAQTDLLQIDPNFGSKEDFDSLLQSAKKKSIRVILDLTPNYRGENSWFSTQVDTVATKVKDALEFWLQAGVDGFQVRDIENLKDASSFLAEWQNITKGFSEDRLLIAGTNSSDLQQILSLLESNKDLLLTSSYLSDSGSTGEHTKSLVTQYLNATGNRWCSWSLSQARLLTSFLPAQLLRLYQLMLFTLPGTPVFSYGDEIGLDAAALPGQPMEAPVMLWDESSFPDIPGAVSANMTVKGQSEDPGSLLSLFRRLSDQRSKERSLLHGDFHAFSAGPGLFSYIRHWDQNERFLVVLNFGDVGLSAGLQASDLPASASLPAKADLLLSTQPGREEGSPLELERLKLEPHEGLLLRFPYAA	hCD98hc ECD：4F2 細胞表面抗原重鏈之 Uniprot P08195-2|4F2_HUMAN 同功型 2 的位置 109-520
136	GSELPAQKWWHTGALYRIGDLQAFQGHGAGNLAGLKGRLDYLSSLKVKGLVLGPIHKNQKDDVAQTDLLQIDPNFGSKEDFDSLLQSAKKKSIRVILDLTPNYRGENSWFSTQVDTVATKVKDALEFWLQAGVDGFQVRDIENLKDASSFLAEWQNITKGFSEDRLLIAGTNSSDLQQILSLLESNKDLLLTSSYLSDSGSTGEHTKSLVTQYLNATGNRWCSWSLSQARLLTSFLPAQLLRLYQLMLFTLPGTPVFSYGDEIGLDAAALPGQPMEAPVMLWDESSFPDIPGAVSANMTVKGQSEDPGSLLSLFRRLSDQRSKERSLLHGDFHAFSAGPGLFSYIRHWDQNERFLVVLNFGDVGLSAGLQASDLPASASLPAKADLLLSTQPGREEGSPLELERLKLEPHEGLLLRFPYAA	對於晶體結構之 hCD98hc ECD：4F2 細胞表面抗原重鏈之 Uniprot P08195-2|4F2_HUMAN 同功型 2 的位置 109-520 與晶體結構中位置

SEQ ID NO:	序列	描述
		109 處之 G 以及位置 110 處之 S
137	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIHVEWGSLVQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNIFPCIVMHEALHNHYTIKTLSLSPGK	純系 1-321
138	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIHVEWGSLVQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNIFPCIVLHEALHNHYTIKTLSLSPGK	純系 1-321_M428L

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C252854SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-04-
06">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>111148586</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-12-16</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>102324-005430TW-1364070</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/291,161</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-12-17</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商戴納立製藥公司(Denali Therapeutics
Inc.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Denali Therapeutics Inc.</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">帕德瑪·阿卡佩迪(Padma Akkapeddi)</InventorName>
 <InventorNameLatin>Padma Akkapeddi</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">多肽工程、文庫及工程CD98重鏈以及轉鐵蛋白受體
結合多肽</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="en">POLYPEPTIDE ENGINEERING, LIBRARIES, AND
ENGINEERED CD98 HEAVY CHAIN AND TRANSFERRIN RECEPTOR BINDING
POLYPEPTIDES</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>142</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Wild-type human Fc
sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：野生型人類Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q3">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: CH2 domain
sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：CH2域序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="3">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q5">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: CH3 domain
sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：CH3域序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q7">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: human IgG1
hinge</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：人類IgG1鉸鏈
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with knob
mutation</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有隆凸突變之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="6">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with hole
mutations</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有孔洞突變之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="7">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q13">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有LALA之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with knob and
LALA</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有隆凸及LALA之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q16">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
```

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q17">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with hole and LALA</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有孔洞及LALA之Fc序列</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q18">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q19">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with LALA and
PG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有LALA及PG之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with knob and
LALA and PG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有隆凸及LALA以及PG之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
```

```
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q23">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with hole and
LALA and PG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有孔洞及LALA以及PG之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
```

```
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q25">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with LALA and
PS</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有LALA及PS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q27">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with knob and
LALA and PS</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有隆凸及LALA以及PS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q28">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with hole and
LALA and PS</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有孔洞及LALA以及PS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q30">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q31">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with
LS</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q33">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with knob and
LS</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有隆凸及LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q34">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q35">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with hole and
LS</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有孔洞及LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q36">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with LALA and
LS</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有LALA及LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q39">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with knob and
LALA and LS</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有隆凸及LALA以及LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q40">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="21">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q41">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with hole and
LALA and LS</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有孔洞及LALA以及LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q42">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q43">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with LALA and
PG and LS</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有LALA及PG以及LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q44">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q45">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with knob and
LALA and PG and LS</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有隆凸及LALA、PG以及LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q46">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q47">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with hole and
LALA and PG and LS</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有孔洞及LALA、PG以及LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q48">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="25">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q49">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with LALA and PS and LS</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有LALA及PS以及LS之Fc序列</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q50">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier id="q51">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with knob and
LALA and PS and LS</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有隆凸及LALA、PS以及LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q52">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q53">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc sequence with hole and
LALA and PS and LS</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：具有孔洞及LALA、PS以及LS之Fc序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q54">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="28">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q55">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone LLB2-10-
6</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系LLB2-10-
6</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q56">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q57">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone LLB2-10-
8</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系LLB2-10-
8</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q58">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="30">
   <INSDSeq>
```

```
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q59">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone LLB2-10-8-
d18</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系LLB2-10-8-
d18</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q60">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSQYELENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="31">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q61">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone LLB2-10-8-d12</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系LLB2-10-8-d12</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q62">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWNSHYELENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q63">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone LLB2-10-8-
d6</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系LLB2-10-8-
d6</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q64">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK</INS
```

```
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q65">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone LLB2-10-8-
d3</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系LLB2-10-8-
d3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q66">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
```

```
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGEVFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q67">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone LLB2-10-8-
dl</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系LLB2-10-8-
dl</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q68">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q69">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone
LLB2.10.8.10.3</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系
LLB2.10.8.10.3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q70">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLRLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q71">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone
LLB2.10.8.10.8</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系
LLB2.10.8.10.8</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q72">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLHLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q73">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone
LLB2.10.8.14.3</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系
LLB2.10.8.14.3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q74">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHRTFKNLRLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q75">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone
LLB2.10.8.12.5</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系
LLB2.10.8.12.5</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q76">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSHYELENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q77">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone LLB2-
37</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系LLB2-
37</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q78">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSQFHLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFACNVYHEALHNHYTFKNLLLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="40">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q79">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone
LLB2.10.8.9.11.N</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系
LLB2.10.8.9.11.N</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q80">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNTFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q81">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone
LLB2.10.8.10.1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系
LLB2.10.8.10.1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q82">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLKLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="42">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q83">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone
LLB2.10.8.4.12</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系
LLB2.10.8.4.12</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q84">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSRFVLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHWTFKNLRLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q85">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone
LLB2.10.8.2.1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系
LLB2.10.8.2.1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q86">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVLWNSQYLLENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGEIFACNVYHEALHNHYTFKNLALSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="44">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone LLB1-3-16-
2</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系LLB1-3-16-
2</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q88">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWRTYKPYETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDIFVCDVMHEALHNHFTIKKLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q89">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone LLB1-3-
16</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系LLB1-3-
16</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q90">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWRTYKPYETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGDIFVCDVLHEALHNHFTIKKLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="46">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q91">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Description of sequence: LLB2 Consensus 380-
387</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：LLB2共有380-
387</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q93">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be either R or H</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>X可為R或H</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q94">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>F can be also be Y</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>F亦可為Y</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q95">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be V, L, I, F, Y, or E</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為V、L、I、F、Y或
E</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q96">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q97">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LXNXFXXL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Description of sequence: LLB2 Consensus 421-
428</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：LLB2共有421-
428</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q99">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>E can also be replaced with N, Q or
A</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>E亦可用N、Q或A置換</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q100">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be I, V, T, or P</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為I、V、T或P</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q101">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q102">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q103">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>S can also be N</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>S亦可為N</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q104">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q105">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Y and also be W</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>Y亦可為W</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q106">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EXXAXSXY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="48">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q107">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: LLB2 Consensus 436-
442</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：LLB2共有436-
442</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q108">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Y can also be either R or W</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>Y亦可為R或W</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q109">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q110">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>F can also be W</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>F亦可為W</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q111">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q112">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q113">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A can also be Q, K, R, H, M, or
S</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A亦可為Q、K、R、H、M或
S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q114">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YXFXNXA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q115">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Description of sequence: LLB1 Consensus 382-
389</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：LLB1共有382-
389</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q116">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be either E or R</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>X可為E或R</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q117">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be either S or T</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為S或T</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q118">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q119">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>XXYKPYXT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="50">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q120">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: LLB1 Consensus 421-
428</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：LLB1共有421-
428</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q121">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>V can also be I</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>V亦可為I</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q122">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q123">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q124">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q125">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>X can be either M or L</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>X可為M或L</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q126">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>BVXVXDXX</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q133">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 380 to position 387 of a
wild-type Fc polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：野生型Fc多肽之380至位置
387</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q134">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EWESNGQP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="53">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q135">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 421 to position 428 of the
wild-type Fc polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：野生型Fc多肽之421至位置
428</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q136">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NVFSCSVM</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="54">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q137">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 436 to position 442 of the
wild-type Fc polypeptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：野生型Fc多肽之436至位置
442</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q138">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YTQKSLS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="55">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>630</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..630</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q139">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Human
CD98hc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：人類
CD98hc</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..630</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q140">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MELQPPEASIAVVSIPRQLPGSHSEAGVQGLSAGDDSELGSHCVAQTGLELLASGDPLPSAS
QNAEMIETGSDCVTQAGLQLLASSDPPALASKNAEVTGTMSQDTEVDMKEVELNELEPEKQPMNAASGAAMSLAGAEKNG
LVKIKVAEDEAEAAAAAKFTGLSKEELLKVAGSPGWVRTRWALLLLFWLGWLGMLAGAVVIIVRAPRCRELPAQKWWHTG
ALYRIGDLQAFQGHGAGNLAGLKGRLDYLSSLKVKGLVLGPIHKNQKDDVAQTDLLQIDPNFGSKEDFDSLLQSAKKKSI
RVILDLTPNYRGENSWFSTQVDTVATKVKDALEFWLQAGVDGFQVRDIENLKDASSFLAEWQNITKGFSEDRLLIAGTNS
SDLQQILSLLESNKDLLLTSSYLSDSGSTGEHTKSLVTQYLNATGNRWCSWSLSQARLLTSFLPAQLLRLYQLMLFTLPG
TPVFSYGDEIGLDAAALPGQPMEAPVMLWDESSFPDIPGAVSANMTVKGQSEDPGSLLSLFRRLSDQRSKERSLLHGDFH
AFSAGPGLFSYIRHWDQNERFLVVLNFGDVGLSAGLQASDLPASASLPAKADLLLSTQPGREEGSPLELERLKLEPHEGL
LLRFPYAA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
```

```
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q141">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 378-390 of wild-type
Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：野生型Fc之378-
390</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q142">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AVEWESNGQPENN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 422-440 of wild-type
Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：野生型Fc之422-
440</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q144">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>VFSCSVMHEALHNHYTQKS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q145">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.19 aa 378-
390</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述： 42.2.19 aa 378-
390</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q146">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AVEWFYDDSKLTN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q147">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H aa 378-
390</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述： 42.2.3-1H aa 378-
390</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q148">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AVEWFYGNAKETN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q149">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.196 aa 378-
390</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.196 aa 378-
390</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q150">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AVEWFYEAQKLNN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="61">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q151">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.80 aa 378-
390</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.80 aa 378-
390</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q152">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AVEWFSEGSKETN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q153">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.15 aa 378-
390</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.15 aa 378-
390</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q154">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AVEWFSGAQKESN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="63">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q155">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.17 aa 378-
390</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.17 aa 378-
390</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q156">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AVEWFSGAQKLTN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q157">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H aa 422-
44042.8.196 aa 422-44042.8.80 aa 422-44042.8.15 aa 422-44042.8.17 aa 422-
440</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述： 42.2.3-1H aa 422-44042.8.196 aa
422-44042.8.80 aa 422-44042.8.15 aa 422-44042.8.17 aa 422-
440</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q158">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LFACEVMHEALHNHYTYKL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q159">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: aa 378-390 consensus
sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：aa 378-390共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q160">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be E, N, F, or Y</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為E、N、F或Y</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q161">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be Y, S, or A</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為Y、S或A</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q162">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be G, D, E, or N</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為G、D、E或N</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q163">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be D, G, N, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為D、G、N或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q164">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q, S, G, A, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、S、G、A或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q165">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be K, I, R, or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為K、I、R或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q166">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be E, L, D, or Q</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為E、L、D或Q</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q167">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be N, T, S, or R</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為N、T、S或R</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q168">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AVXWFXXXXXXXN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="66">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q169">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: aa 378-390 consensus
sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：aa 378-390共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q170">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be either Y or S</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為Y或S</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q171">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be G, D, or E</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為G、D或E</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q172">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be D, G, N, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為D、G、N或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q173">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q, S, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、S或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q174">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can E or L</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為E或L</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q175">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can N, T, or S</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為N、T或S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q176">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AVEWFXXXXKXXN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="67">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q177">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: aa 422-440 consensus
sequence</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：aa 422-440共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q178">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be H or E</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為H或E</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q179">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be N or G</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為N或G</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q180">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LFACEVMHEALXXHYTYKL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q181">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc consensus
sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：Fc共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>150</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q182">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be E, N, F, or Y</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為E、N、F或Y</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>153</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q183">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Y, S, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Y、S或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>154</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q184">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be G, D, E, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為G、D、E或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>155</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q185">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be D, G, N, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為D、G、N或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>156</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q186">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q, S, G, A, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、S、G、A或N</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>157</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q187">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be K, I, R, or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為K、I、R或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>158</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q188">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be E, L, D, or Q</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為E、L、D或Q</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>159</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q189">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N, T, S, or R</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N、T、S或R</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>189</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q190">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q or P</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q或P</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>190</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q191">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be G or R</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為G或R</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>191</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q192">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>203</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q193">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be H or E</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為H或E</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>204</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q194">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>212</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q195">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be S or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為S或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>213</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q196">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be L or E</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為L或E</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q197">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVXWFXXXXXXXNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQXXXLFACEVMHEALXXHYTYKLLXXSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q198">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc consensus
sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：Fc共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>150</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q199">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be E, N, F, or Y</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為E、N、F或Y</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>153</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q200">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Y, S, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Y、S或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>154</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q201">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be G, D, E, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為G、D、E或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>155</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q202">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be D, G, N, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為D、G、N或A</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>156</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q203">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be s Q, S, G, A, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、S、G、A或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>157</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q204">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be K, I, R, or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為K、I、R或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>158</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q205">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be E, L, D, or Q</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為E、L、D或Q</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>159</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q206">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N, T, S, or R</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N、T、S或R</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>189</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q207">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q or P</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q或P</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>190</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q208">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be G or R</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為G或R</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>191</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q209">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>212</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q210">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be S or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為S或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>213</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q211">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be L or E</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為L或E</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q212">
   <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVXWFXXXXXXXNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQXXXLFACEVMHEALHNHYTYKLLXXSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q213">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc consensus
sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：Fc共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>150</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q214">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be E, N, F, or Y</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為E、N、F或Y</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>153</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q215">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Y, S, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Y、S或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>154</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q216">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be G, D, E, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為G、D、E或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>155</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q217">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be D, G, N, or A;</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為D、G、N或A；</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>156</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q218">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q, S, G, A, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、S、G、A或N</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>157</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q219">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be K, I, R, or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為K、I、R或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>158</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q220">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be E, L, D, or Q</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為E、L、D或Q</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>159</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q221">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N, T, S, or R</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N、T、S或R</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q222">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVXWFXXXXXXXNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="71">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q223">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc consensus
sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：Fc共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>153</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q224">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be either Y or S</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Y或S</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>154</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q225">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be G, D, or E</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為G、D或E</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>155</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q226">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be D, G, N, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為D、G、N或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>156</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q227">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q, S, or A</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、S或A</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>158</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q228">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>X can be either E or L</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>X可為E或L</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>159</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q229">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>X can be N, T, or S</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>X可為N、T或S</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q230">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFXXXXKXXNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q231">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.19
Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述： 42.2.19
Fc</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q232">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q233">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H
Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述： 42.2.3-1H
Fc</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q234">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q235">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.196
Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.196
Fc</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q236">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q237">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.80
Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.80
Fc</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q238">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="76">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q239">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.15
Fc</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.15
Fc</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q240">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="77">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q241">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.17
Fc</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.17
Fc</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q242">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="78">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q243">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.19 Fc
knob</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.19 Fc隆凸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q244">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q245">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H Fc
knob</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.3-1H Fc隆凸
</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q246">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q247">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.196 Fc
knob</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.196 Fc隆凸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q248">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="81">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q249">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.80 Fc
knob</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.80 Fc隆凸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q250">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="82">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q251">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.15 Fc
knob</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.15 Fc隆凸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q252">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q253">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.17 Fc
knob</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.17 Fc隆凸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q254">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="84">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q255">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.19 Fc
hole</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.19 Fc孔洞
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q256">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q257">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H Fc
hole</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.3-1H Fc孔洞
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q258">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="86">
   <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q259">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.196 Fc
hole</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.196 Fc孔洞
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q260">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="87">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q261">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.80 Fc hole</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.80 Fc孔洞</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q262">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q263">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.15 Fc
hole</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.15 Fc孔洞
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q264">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
```

```
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q265">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.17 Fc
hole</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.17 Fc孔洞
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q266">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
```

```
YPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q267">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.19 Fc
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述： 42.2.19 Fc
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q268">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q269">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H Fc
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述： 42.2.3-1H Fc
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q270">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q271">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.196 Fc
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.196 Fc
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q272">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q273">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.80 Fc
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.80 Fc
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q274">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q275">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.15 Fc
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.15 Fc
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q276">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q277">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.17 Fc
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.17 Fc
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q278">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="96">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q279">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.19 Fc
LALAPG</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述： 42.2.19 Fc
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q280">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q281">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H Fc
LALAPG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述： 42.2.3-1H Fc
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q282">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="98">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q283">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.196 Fc
LALAPG</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.196 Fc
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q284">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q285">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.80 Fc
LALAPG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.80 Fc
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q286">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="100">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q287">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.15 Fc
LALAPG</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.15 Fc
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q288">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q289">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.17 Fc
LALAPG</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.17 Fc
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q290">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="102">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q291">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.19 Fc knob
LALA</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.19 Fc隆凸
LALA</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q292">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="103">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q293">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H Fc knob
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.3-1H Fc隆凸
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q294">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q295">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.196 Fc knob
LALA</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.196 Fc隆凸
LALA</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q296">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="105">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q297">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.80 Fc knob
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.80 Fc隆凸
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q298">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q299">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.15 Fc knob
LALA</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.15 Fc隆凸
LALA</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q300">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="107">
   <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q301">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.17 Fc knob
LALA</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.17 Fc隆凸
LALA</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q302">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="108">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q303">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.19 Fc hole LALA</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.19 Fc孔洞 LALA</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q304">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK</INS DSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q305">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H Fc hole
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.3-1H Fc孔洞
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q306">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
```

```
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q307">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.196 Fc hole
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.196 Fc孔洞
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q308">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
```

```
YPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q309">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.80 Fc hole
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.80 Fc孔洞
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q310">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q311">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.15 Fc hole
LALA</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.15 Fc孔洞
LALA</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q312">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q313">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.17 Fc hole
LALA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.17 Fc孔洞
LALA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q314">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q315">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.19 Fc knob
LALAPG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.19 Fc隆凸
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q316">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGESPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q317">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H Fc knob
LALAPG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.3-1H Fc隆凸
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q318">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q319">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.196 Fc knob
LALAPG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.196 Fc隆凸
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q320">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q321">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.80 Fc knob
LALAPG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.80 Fc隆凸
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q322">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q323">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.15 Fc knob
LALAPG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.15 Fc隆凸
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q324">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="119">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q325">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.17 Fc knob
LALAPG</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.17 Fc隆凸
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q326">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="120">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q327">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.19 Fc hole
LALAPG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.19 Fc孔洞
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q328">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTSLSCLV
CAVKGFYPSDIAVEWFYDDSKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLVSKLTVDKSRWQPRGLFACEVMHEALHNHYTYKLLGE
SPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="121">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q329">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.2.3-1H Fc hole
LALAPG</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.2.3-1H Fc孔洞
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q330">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTSLSCLV
CAVKGFYPSDIAVEWFYGNAKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSL
SPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q331">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.196 Fc hole
LALAPG</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.196 Fc孔洞
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q332">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTSLSCLV
CAVKGFYPSDIAVEWFYEAQKLNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSL
SPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="123">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q333">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.80 Fc hole
LALAPG</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.80 Fc孔洞
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q334">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTSLSCLV
CAVKGFYPSDIAVEWFSEGSKETNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSL
SPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="124">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q335">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.15 Fc hole
LALAPG</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.15 Fc孔洞
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q336">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTSLSCLV
CAVKGFYPSDIAVEWFSGAQKESNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLVSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSL
SPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q337">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: 42.8.17 Fc hole
LALAPG</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：42.8.17 Fc孔洞
LALAPG</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q338">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSTCALVK
GFYPSDIAVEWFSGAQKLTNYKTTPPVLDSDGSFFLVYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</
INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="126">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q339">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence:
CH3C.35.21</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述
：CH3C.35.21</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q340">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVWWESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="127">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>760</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..760</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q341">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Human transferrin receptor
protein 1 (TFR1)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：人類運鐵蛋白受體蛋白1
(TFR1)</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..760</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q342">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAVDEEENADNNTKANVTKPKRC
SGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLGYCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDFPAARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFTG
TIKLLNENSYVPREAGSQKDENLALYVENQFREFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAY
SKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSFFGHAH
LGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLK
EIKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAWGPGAAKSGVGTALLLKLAQMFSDMVLKDGFQPSRSIIFASWSAGDFGSVG
ATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNWASKVEKLTLDNAAF
PFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELIERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTHDVELNLDYERYNSQLLSFV
RDLNQYRADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFVMKKLNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPFRHVFW
```

GSGSHTLPALLENLKLRKQNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="128">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>760</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..760</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q343">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Description of sequence: Cyno
TfR</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>序列之描述：Cyno
TfR</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..760</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q344">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>食蟹獼猴</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLGVDEEENTDNNTKANGTKPKRC
GGNICYGTIAVIIFFLIGFMIGYLGYCKGVEPKTECERLAGTESPAREEPEEDFPAAPRLYWDDLKRKLSEKLDTTDFTS

TIKLLNENLYVPREAGSQKDENLALYIENQFREFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVAY
SKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKADLSFFGHAH
LGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNVLK
ETKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAWGPGAAKSSVGTALLLKLAQMFSDMVLKDGFQPSRSIIFASWSAGDFGSVG
ATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQDVKHPVTGRSLYQDSNWASKVEKLTLDNAAF
PFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELVERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTHDTELNLDYERYNSQLLLFL
RDLNQYRADVKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFRNAEKRDKFVMKKLNDRVMRVEYYFLSPYVSPKESPFRHVFW
GSGSHTLSALLESLKLRRQNNSAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="129">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>181</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..181</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q345">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Human TfR apical
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：人類TfR頂端域
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..181</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q346">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRA
GKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTISR
AAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="130">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>181</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..181</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q347">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Cynomolgus TfR apical
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：石蟹獼猴TfR頂端域
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..181</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q348">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>食蟹獼猴</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NSVIIVDKNGGLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRA
GKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKADLSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSQSSGLPNIPVQTISR
AAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="131">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>159</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..159</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q349">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Loop-truncated human TfR
apical domain displayed on phage</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：噬菌體上顯示之環狀截短人類TfR頂端
域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..159</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q350">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNDSAQNSVI
IVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLI
YMDQTKFPIVNAELSGP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>159</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..159</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q351">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Loop-truncated cynomolgus
TfR apical domain displayed on phage</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：噬菌體上顯示之環狀截短石蟹獼猴
TfR頂端域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..159</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q352">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>食蟹獼猴</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTVSNDSAQNSVI
IVDKNGGLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLDSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLI
YMDQTKFPIVKADLSGP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>186</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..186</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q353">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: His-tagged permutated TfR
apical domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：His標記排列之TfR頂端域
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..186</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q354">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIILFLVATATGAYAGTSSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMV
TSESKNVKLTVSNDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAG
KITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSASHHHHHH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="134">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>529</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..529</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q355">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Uniprot P08195-2|4F2_HUMAN
Isoform 2 of 4F2 cell-surface antigen heavy chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：4F2細胞表面抗原重鏈之Uniprot
P08195-2|4F2_HUMAN同功型2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..529</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q356">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSQDTEVDMKEVELNELEPEKQPMNAASGAAMSLAGAEKNGLVKIKVAEDEAEAAAAAKFTG
LSKEELLKVAGSPGWVRTRWALLLLFWLGWLGMLAGAVVIIVRAPRCRELPAQKWWHTGALYRIGDLQAFQGHGAGNLAG
LKGRLDYLSSLKVKGLVLGPIHKNQKDDVAQTDLLQIDPNFGSKEDFDSLLQSAKKKSIRVILDLTPNYRGENSWFSTQV
DTVATKVKDALEFWLQAGVDGFQVRDIENLKDASSFLAEWQNITKGFSEDRLLIAGTNSSDLQQILSLLESNKDLLLTSS
YLSDSGSTGEHTKSLVTQYLNATGNRWCSWSLSQARLLTSFLPAQLLRLYQLMLFTLPGTPVFSYGDEIGLDAAALPGQP
MEAPVMLWDESSFPDIPGAVSANMTVKGQSEDPGSLLSLFRRLSDQRSKERSLLHGDFHAFSAGPGLFSYIRHWDQNERF
LVVLNFGDVGLSAGLQASDLPASASLPAKADLLLSTQPGREEGSPLELERLKLEPHEGLLLRFPYAA</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="135">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>421</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..421</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q357">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: hCD98hc ECD: positions 109-
520 of Uniprot P08195-2|4F2_HUMAN Isoform 2 of 4F2 cell-surface antigen heavy
chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：hCD98hc ECD：4F2細胞表面抗原重鏈之
Uniprot P08195-2|4F2_HUMAN同功型2的位置109-520</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..421</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q358">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CRELPAQKWWHTGALYRIGDLQAFQGHGAGNLAGLKGRLDYLSSLKVKGLVLGPIHKNQKDD
VAQTDLLQIDPNFGSKEDFDSLLQSAKKKSIRVILDLTPNYRGENSWFSTQVDTVATKVKDALEFWLQAGVDGFQVRDIE
NLKDASSFLAEWQNITKGFSEDRLLIAGTNSSDLQQILSLLESNKDLLLTSSYLSDSGSTGEHTKSLVTQYLNATGNRWC
SWSLSQARLLTSFLPAQLLRLYQLMLFTLPGTPVFSYGDEIGLDAAALPGQPMEAPVMLWDESSFPDIPGAVSANMTVKG
QSEDPGSLLSLFRRLSDQRSKERSLLHGDFHAFSAGPGLFSYIRHWDQNERFLVVLNFGDVGLSAGLQASDLPASASLPA
KADLLLSTQPGREEGSPLELERLKLEPHEGLLLRFPYAA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="136">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>421</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..421</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q359">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: hCD98hc ECD for crystal
structures: positions 109-520 of Uniprot P08195-2-4F2_HUMAN Isoform 2 of 4F2
```

cell-surface antigen heavy chain with G at position 109 and S at position 110 in crystal structures</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>序列之描述：對於晶體結構之hCD98hc ECD：4F2細胞表面抗原重鏈之Uniprot P08195-2|4F2_HUMAN同功型2的位置109-520與晶體結構中位置109處之G以及位置110處之S</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..421</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q360">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智慧人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GSELPAQKWWHTGALYRIGDLQAFQGHGAGNLAGLKGRLDYLSSLKVKGLVLGPIHKNQKDD
VAQTDLLQIDPNFGSKEDFDSLLQSAKKKSIRVILDLTPNYRGENSWFSTQVDTVATKVKDALEFWLQAGVDGFQVRDIE
NLKDASSFLAEWQNITKGFSEDRLLIAGTNSSDLQQILSLLESNKDLLLTSSYLSDSGSTGEHTKSLVTQYLNATGNRWC
SWSLSQARLLTSFLPAQLLRLYQLMLFTLPGTPVFSYGDEIGLDAAALPGQPMEAPVMLWDESSFPDIPGAVSANMTVKG
QSEDPGSLLSLFRRLSDQRSKERSLLHGDFHAFSAGPGLFSYIRHWDQNERFLVVLNFGDVGLSAGLQASDLPASASLPA
KADLLLSTQPGREEGSPLELERLKLEPHEGLLLRFPYAA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="137">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q361">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone 1-
321</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系1-
321</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q362">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIHVEWGSLVQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFPCIVMHEALHNHYTIKTLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="138">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q363">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Clone 1-
321_M428L</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：純系1-
321_M428L</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q364">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIHVEWGSLVQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFPCIVLHEALHNHYTIKTLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="139">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q365">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Description of sequence: aa 378-390 consensus
sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：aa 378-390共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q366">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be E, N, F, or Y</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為E、N、F或Y</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q367">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be G, D, E, or N</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為G、D、E或N</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q368">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be D, G, N, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為D、G、N或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q369">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q, S, G, A, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、S、G、A或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q370">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be K, I, R, or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為K、I、R或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q371">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be E, L, D, or Q</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>X可為E、L、D或Q</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q372">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be N, T, S, or R</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>X可為N、T、S或R</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q373">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AVXWFXXXXXXN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q374">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc consensus
sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：Fc共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>150</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q375">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be E, N, F, or Y</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為E、N、F或Y</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>153</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q376">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be G, D, E, or N</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為G、D、E或N</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>154</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q377">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be D, G, N, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為D、G、N或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>155</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q378">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q, S, G, A, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、S、G、A或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>156</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q379">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be K, I, R, or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為K、I、R或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>157</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q380">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be E, L, D, or Q</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為E、L、D或Q</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>158</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q381">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N, T, S, or R</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N、T、S或R</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>188</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q382">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q or P</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q或P</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>189</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q383">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be G or R</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為G或R</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>190</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier id="q384">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>202</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q385">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be H or E</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為H或E</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>203</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q386">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>211</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q387">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be S or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為S或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>212</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q388">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be L or E</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為L或E</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q389">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVXWFXXXXXXNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQXXXLFACEVMHEALXXHYTYKLLXXSPGK</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="141">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q390">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc consensus
sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：Fc共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>150</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q391">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be E, N, F, or Y</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為E、N、F或Y</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>153</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q392">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be G, D, E, or N</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為G、D、E或N</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>154</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q393">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be D, G, N, or A</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為D、G、N或A</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>155</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q394">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be s Q, S, G, A, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、S、G、A或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>156</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q395">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be K, I, R, or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為K、I、R或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>157</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q396">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be E, L, D, or Q</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為E、L、D或Q</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>158</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q397">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N, T, S, or R</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N、T、S或R</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>188</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q398">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q or P</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q或P</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>189</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q399">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be G or R</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為G或R</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>190</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier id="q400">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>X can be N or G</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>X可為N或G</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>212</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q401">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>X can be S or G</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>X可為S或G</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>213</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q402">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>X can be L or E</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>X可為L或E</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q403">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVXWFXXXXXXNYYKTTPPVLDSDGSFFYSKLTVDKSRWQXXXLFACEVMHEALHNHYTYKLLXXSPGK</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="142">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q404">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Description of sequence: Fc consensus
sequence</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>序列之描述：Fc共有序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>150</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q405">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be E, N, F, or Y</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為E、N、F或Y</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>153</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q406">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be G, D, E, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為G、D、E或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>154</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q407">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be D, G, N, or A;</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為D、G、N或A；</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>155</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q408">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Q, S, G, A, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、S、G、A或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>156</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q409">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be K, I, R, or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為K、I、R或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>157</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q410">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be E, L, D, or Q</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為E、L、D或Q</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>158</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q411">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N, T, S, or R</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N、T、S或R</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q412">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVXWFXXXXXXNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNLFACEVMHEALHNHYTYKLLSLSPGK</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種多肽，其包含與CD98hc蛋白特異性結合的經修飾的恆定域。

【請求項 2】　如請求項 1 之多肽，其中該經修飾的恆定域包含與該 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的 CH3 域。

【請求項 3】　如請求項 2 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域為 Fc 多肽之一部分。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 中任一項之多肽，其中該 CD98hc 蛋白係人類 CD98hc 蛋白。

【請求項 5】　如請求項 1 至 4 中任一項之多肽，其中該 CD98hc 蛋白與 LAT1 (SLC7A5)、LAT2 (SLC7A8)、y^+LAT1 (SLC7A7)、y^+LAT2 (SLC7A6)、Asc-1 (SLC7A10)或 xCT (SLC7A11)形成複合物。

【請求項 6】　如請求項 5 之多肽，其中該 CD98hc 蛋白與 LAT1 (SLC7A5)形成複合物。

【請求項 7】　如請求項 1 至 6 中任一項之多肽，其中該經修飾的恆定域包含與 SEQ ID NO:28-45 中之任一者的序列的胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列。

【請求項 8】　一種多肽，其包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含由根據 EU 編號之 382、384、385、387、422、424、426、438、440 組成的一組胺基酸位置中的至少五、六、七、八或九個取代。

【請求項 9】　一種多肽，其包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含由根據 EU 編號之 380、382、384、385、386、387、421、422、424、426、428、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代。

【請求項 10】 如請求項 9 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含與 SEQ ID NO:28-43 中之任一者的序列的胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列，其中該經修飾的 CH3 域包含由以下組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代：位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、H 或 Q、位置 385 處之 F 或 Y、位置 386 處之 V、L、I、F、Y 或 E、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、Q 或 A、位置 422 處之 I、T 或 P、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y 或 W、位置 436 處之 R 或 W、位置 438 處之 F 或 W、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A、Q、K、R、H 或 M。

【請求項 11】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。

【請求項 12】 如請求項 9 至 11 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:28。

【請求項 13】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。

【請求項 14】 如請求項 9、10 及 13 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:29。

【請求項 15】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 Y、位置 386 處

之 E、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。

【請求項 16】 如請求項 9、10 及 15 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:30。

【請求項 17】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 H、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。

【請求項 18】 如請求項 9、10 及 17 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:31。

【請求項 19】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。

【請求項 20】 如請求項 9、10 及 19 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:32。

【請求項 21】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。

【請求項 22】 如請求項 9、10 及 21 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:22。

【請求項 23】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處

之 V、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 N。

【請求項 24】 如請求項 9、10 及 23 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:34。

【請求項 25】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R。

【請求項 26】 如請求項 9、10 及 25 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:35。

【請求項 27】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 H。

【請求項 28】 如請求項 9、10 及 27 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:36。

【請求項 29】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 436 處之 R、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R。

【請求項 30】 如請求項 9、10 及 29 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:37。

【請求項 31】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 H、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 E、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。

【請求項 32】 如請求項 9、10 及 31 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:38。

【請求項 33】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 F、位置 386 處之 H、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 L。

【請求項 34】 如請求項 9、10 及 33 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:39。

【請求項 35】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 T、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。

【請求項 36】 如請求項 9、10 及 35 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:40。

【請求項 37】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 K。

【請求項 38】 如請求項 9、10 及 37 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:41。

【請求項 39】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 R、位置 385 處之 F、位置 386 處之 V、位置 387 處之 L、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 436 處之 W、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 R。

【請求項 40】 如請求項 9、10 及 39 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:42。

【請求項 41】 如請求項 9 或 10 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 L、位置 382 處之 N、位置 384 處之 Q、位置 385 處之 Y、位置 386 處之 L、位置 387 處之 L、位置 421 處之 E、位置 422 處之 I、位置 424 處之 A、位置 426 處之 N、位置 428 處之 Y、位置 438 處之 F、位置 440 處之 N 及位置 442 處之 A。

【請求項 42】 如請求項 9、10 及 41 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:43。

【請求項 43】 一種多肽，其包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含：

(i) 第一胺基酸序列 $LX_1NX_2X_3X_4X_5L$ (SEQ ID NO:46)，

其中 X_1 為任何胺基酸，

其中 X_2 為 R、H 或 Q，

其中 X_3 為 F 或 Y，

其中 X_4 為 V、L、I、F、Y 或 E，

其中 X_5 為任何胺基酸；

(ii) 第二胺基酸序列 $X_1X_2X_3AX_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO:47)，

其中 X_1 為 E、N、Q 或 A，

其中 X_2 為 I、V、T 或 P，

其中 X_3 及 X_4 為任何胺基酸，

其中 X_5 為 N 或 S，

其中 X_6 為任何胺基酸，

其中 X_7 為 Y 或 W；以及

(iii) 第三胺基酸序列 $X_1X_2X_3X_4NX_5X_6$ (SEQ ID NO:48)，

其中 X_1 為 Y、R 或 W，

其中 X_2 為任何胺基酸，

其中 X_3 為 F 或 W，

其中 X_4 及 X_5 為任何胺基酸，並且

其中 X_6 為 A、Q、K、R、H、M 或 S。

【請求項 44】 如請求項 43 之多肽，其中該多肽以 15 nM 至 5 μM 之親和力結合人類 CD98hc。

【請求項 45】 如請求項 43 或 44 之多肽，其中該多肽具有 cyno 交叉反應性。

【請求項 46】 如請求項 43 至 45 中任一項之多肽，其中該多肽以 80 nM 至 5 μM 之親和力與 cyno CD98hc 結合。

【請求項 47】 一種多肽，其包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含由根據 EU 編號之 380、382、384、385、386、387、422、424、426、428、434、438 及 440 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二或十三個取代。

【請求項 48】 如請求項 47 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 D、M、N、P、F 或 H、位置 382 處之 R、Y、F、S、W、Y、K 或 N、位置 384 處之 L、Y、A、S 或 F、位置 385 處之 F、K、D、M、I、N、Y、L 或 H、位置 386 處之 T、P、E、K、A、V、D、T 或 F、位置 387 處之 N、L、Y、

R、G、S、D或T、位置422處之I、K、R、T、F或H、位置424處之V、W、G、L、I、P或Y、位置426處之D、A、Q、W、L或P、位置428處之L、位置434處之S、位置438處之I、F、N、P或S及位置440處之K、T、I或F。

【請求項49】 一種多肽，其包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含由根據 EU 編號之 378、380、382、383、384、385、386、387、389、421、422、424、426、428、434、436、438、440及442組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個取代。

【請求項50】 如請求項49之多肽，其中該經修飾的CH3域包含位置378處之S或V、位置380處之D、位置382處之R、位置383處之T、位置384處之Y、位置385處之K、位置386處之P、位置387處之Y、位置389處之T、Y或F、位置421處之D、E或Q、位置422處之I、位置424處之V、位置426處之D、位置428處之L或Y、位置434處之S、位置436處之F、位置438處之I或V、位置440處之K及位置442處之Q或M。

【請求項51】 一種多肽，其包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含由根據 EU 編號之 382、383、384、385、386、387、389、421、422、424、426、428、436、438及440組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個取代。

【請求項52】 如請求項 51 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含與 SEQ ID NO:44-45 中之任一者的序列的胺基酸 111-217 具有至少 85%、90%或 95%序列一致性的序列，其中該經修飾的 CH3 域包含由以下組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個取代：位置382處之R、位置383處之T、位置384處之Y、位置385處之K、位置386處

之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、位置 421 處之 D、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 及位置 440 處之 K。

【請求項 53】 如請求項 51 或 52 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、位置 421 處之 D、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 及位置 440 處之 K。

【請求項 54】 如請求項 51 至 53 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:44。

【請求項 55】 如請求項 51 或 52 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 382 處之 R、位置 383 處之 T、位置 384 處之 Y、位置 385 處之 K、位置 386 處之 P、位置 387 處之 Y、位置 389 處之 T、位置 421 處之 D、位置 422 處之 I、位置 424 處之 V、位置 426 處之 D、位置 428 處之 L、位置 436 處之 F、位置 438 處之 I 及位置 440 處之 K。

【請求項 56】 如請求項 51、52 及 55 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:45。

【請求項 57】 一種多肽，其包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含：

(i) 第一胺基酸序列 $X_1X_2YKPYX_3T$ (SEQ ID NO:49)，

其中 X_1 為 E 或 R，其中 X_2 為 S 或 T，

其中 X_3 為任何胺基酸；

(ii) 第二胺基酸序列 $X_1X_2X_3VX_4DX_5X_6$ (SEQ ID NO:50)，

其中 X_1 為 N 或 D，其中 X_2 為 V 或 I，

其中 X_3、X_4 及 X_5 為任何胺基酸，

其中 X_6 為 M 或 L；以及

(iii) 第三胺基酸序列 $X_1X_2IX_3X_4$ (SEQ ID NO:51)，

其中 X_1 為 Y 或 F，

其中 X_2 及 X_3 為任何胺基酸，

其中 X_4 為 S 或 K。

【請求項 58】 如請求項 8 至 57 中任一項之多肽，其中該等位置係相對於 SEQ ID NO:1 經取代。

【請求項 59】 一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含有包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代，

其中該經修飾的 CH3 域不具有位置 437 處之 G、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 D 的組合，並且

其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 60】 一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含有包含 380 及 382-389 的一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代及/或一或兩個胺基酸缺失；以及

包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 61】 一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含有包含序列 VFSCSVMHEALHNHYTQKS (SEQ ID NO:57)中的至少一個胺基酸取代的序列，

其中序列 SEQ ID NO:57 係來自 Fc 多肽之位置 422 至位置 440，該序列不具有位置 437 處之 G、位置 438 處之 F 及位置 440 處之 D 的組合，且該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 62】 如請求項 61 之多肽，其中該序列包含有包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代。

【請求項 63】 一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含有包含序列 AVEWESNGQPENN (SEQ ID NO:56)中的至少一個胺基酸取代及/或缺失的第一序列，以及

包含序列 VFSCSVMHEALHNHYTQKS (SEQ ID NO:57)中的至少一個胺基酸取代的第二序列，

其中序列 SEQ ID NO:56 係來自 Fc 多肽之位置 378 至位置 390，序列 SEQ ID NO:57 係來自 Fc 多肽之位置 422 至位置 440，且該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 64】 如請求項 63 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含有包含 380 及 382-389 的一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七或八個胺基酸取代。

【請求項 65】 如請求項 63 或 64 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含有包含 422、424、426、433、434、438 及 440 的一組胺基酸位置中的五、六或七個胺基酸取代，

【請求項 66】 如請求項 63 至 65 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含序列 SEQ ID NO:56 中的一或兩個胺基酸缺失。

【請求項 67】 如請求項 59 至 66 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域為 Fc 多肽之一部分。

【請求項 68】 如請求項 59 至 67 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 382 處之 F。

【請求項 69】 如請求項 59 至 68 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 383 處之 A 或極性胺基酸。

【請求項 70】 如請求項 69 之多肽，其中該極性胺基酸為 Y 或 S。

【請求項 71】 如請求項 59 至 70 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 384 處之 G、N 或酸性胺基酸。

【請求項 72】 如請求項 71 之多肽，其中該酸性胺基酸為 D 或 E。

【請求項 73】 如請求項 59 至 72 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 389 處之 N、R 或極性胺基酸。

【請求項 74】 如請求項 73 之多肽，其中該極性胺基酸為 S 或 T。

【請求項 75】 如請求項 59 至 74 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置處之至少一個胺基酸取代。

【請求項 76】 如請求項 75 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置處之一、二或三個胺基酸取代。

【請求項 77】 如請求項 75 或 76 之多肽，其中該一或多個 β-折疊位置選自由以下組成之群：位置 380、382 及 383，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 78】 如請求項 75 至 77 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置 380 處之胺基酸取代。

【請求項 79】 如請求項 78 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 E、N、F 或 Y。

【請求項 80】 如請求項 79 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 380 處之 E。

【請求項 81】 如請求項 75 至 80 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置 382 處之胺基酸取代。

【請求項 82】 如請求項 81 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 382 處之 F。

【請求項 83】 如請求項 75 至 82 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:56 之 β-折疊位置 383 處之胺基酸取代或胺基酸缺失。

【請求項 84】 如請求項 83 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 383 處之 Y 或 A。

【請求項 85】 如請求項 83 或 84 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 383 處之 Y。

【請求項 86】 如請求項 59 至 85 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置處之至少一個胺基酸取代。

【請求項 87】 如請求項 86 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置處之一、二、三或四個胺基酸取代。

【請求項 88】 如請求項 86 或 87 之多肽，其中該一或多個 β-折疊位置選自由以下組成之群：根據 EU 編號之位置 424、426、438 及 440。

【請求項 89】 如請求項 86 至 88 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 424 處之胺基酸取代。

【請求項 90】 如請求項 89 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 424 處之 A。

【請求項 91】 如請求項 86 至 90 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 426 處之胺基酸取代。

【請求項 92】 如請求項 91 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 426 處之 E。

【請求項 93】 如請求項 86 至 92 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 438 處之胺基酸取代。

【請求項 94】 如請求項 93 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 438 處之 Y。

【請求項 95】 如請求項 86 至 94 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含相對於序列 SEQ ID NO:57 之 β-折疊位置 440 處之胺基酸取代。

【請求項 96】 如請求項 95 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 440 處之 L。

【請求項 97】 如請求項 59 至 96 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 433 處之 H 或 E。

【請求項 98】 如請求項 97 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 433 處之 H。

【請求項 99】 如請求項 59 至 98 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 434 處之 N 或 G。

【請求項 100】如請求項 99 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 434 處之 N。

【請求項 101】如請求項 59 至 100 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含選自以下的至少一個位置：位置 380 處之 E、N、F 或 Y、位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、S、A 或胺基酸缺失、位置 384 處之 G、D、E 或 N、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S、G、A 或 N、位置 387 處之 K、I、R 或 G、位置 388 處之 E、L、D 或 Q 以及位置 389 處之 N、T、S 或 R。

【請求項 102】如請求項 59 至 101 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含選自以下的五、六、七或八個位置：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y 或

S、位置 384 處之 G、D 或 E、位置 385 處之 D、G、N 或 A、位置 386 處之 Q、S 或 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 E 或 L、位置 389 處之 N、T 或 S。

【請求項 103】如請求項 59 至 102 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含選自以下的至少一個位置：位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 433 處之 H 或 E、位置 434 處之 N 或 G、位置 438 處之 Y 以及位置 440 處之 L。

【請求項 104】如請求項 59 至 103 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含選自以下的五個位置：位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y 以及位置 440 處之 L。

【請求項 105】一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含：

(i) 序列 $AVX_1WFX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8N$ (SEQ ID NO:65)，其中 X_1 為 E、N、F 或 Y；X_2 為 Y、S、A 或不存在；X_3 為 G、D、E 或 N；X_4 為 D、G、N 或 A；X_5 為 Q、S、G、A 或 N；X_6 為 K、I、R 或 G；X_7 為 E、L、D 或 Q；且 X_8 為 N、T、S 或 R；以及

(ii) 序列 $LFACEVMHEALX_1X_2HYTYKL$ (SEQ ID NO:67)，其中 X_1 為 H 或 E；且 X_2 為 N 或 G。

【請求項 106】如請求項 59 至 105 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFYDDSKLTN (SEQ ID NO:58)、AVEWFYGNAKETN (SEQ ID NO:59)、AVEWFYEAQKLNN (SEQ ID NO:60)、AVEWFSEGSKETN (SEQ ID NO:61)、AVEWFSGAQKESN (SEQ ID NO:62)或 AVEWFSGAQKLTN (SEQ ID NO:63)。

【請求項 107】如請求項 59 至 106 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【請求項 108】如請求項 59 至 107 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFYDDSKLTN (SEQ ID NO:58)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【請求項 109】如請求項 59 至 107 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFYGNAKETN (SEQ ID NO:59)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【請求項 110】如請求項 59 至 107 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFYEAQKLNN (SEQ ID NO:60)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【請求項 111】如請求項 59 至 107 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFSEGSKETN (SEQ ID NO:61)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【請求項 112】如請求項 59 至 107 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFSGAQKESN (SEQ ID NO:62)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【請求項 113】如請求項 59 至 107 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含序列 AVEWFSGAQKLTN (SEQ ID NO:63)及序列 LFACEVMHEALHNHYTYKL (SEQ ID NO:64)。

【請求項 114】如請求項 59 至 113 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域進一步包含有包含 419-421、442 及 443 之位置處之一、二、三、四或五個胺基酸取代，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 115】如請求項 114 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 419 處之 Q 或 P、位置 420 處之 G 或 R、位置 421 處之 N 或 G、位置 442 處之 S 或 G，及/或位置 443 處之 L 或 E。

【請求項 116】如請求項 59 至 115 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的胺基酸 111-217 具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的序列。

【請求項 117】如請求項 116 之多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的胺基酸 111-217。

【請求項 118】如請求項 59 至 117 中任一項之多肽，其中該多肽包含與 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的序列。

【請求項 119】如請求項 118 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:72-77 中之任一者的序列。

【請求項 120】一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 D、位置 385 處之 D、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 389 處之 T、位置 419 處之 P、位置 420 處之 R、位置 421 處之 G、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L、位置 442 處之 G 以及位置 443 處之 E，

其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 121】一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 G、位置 385 處之 N、位置 386 處之 A、位置 387 處之 K、位

置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，

其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 122】一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 383 處之 Y、位置 384 處之 E、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，

其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 123】一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 384 處之 E、位置 386 處之 S、位置 387 處之 K、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，

其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 124】一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 389 處之 S、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，

其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 125】一種多肽，其包含與運鐵蛋白受體(TfR)特異性結合的經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含：位置 382 處之 F、位置 384 處之 G、位置 385 處之 A、位置 387 處之 K、位置 388 處之 L、位置 389 處之 T、位置 422 處之 L、位置 424 處之 A、位置 426 處之 E、位置 438 處之 Y、位置 440 處之 L，

其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 126】一種多肽，其包含 SEQ ID NO:72、78、84、90、96、102、108、114 及 120 中之任一者的序列。

【請求項 127】一種多肽，其包含 SEQ ID NO:73、79、85、91、97、103、109、115 及 121 中之任一者的序列。

【請求項 128】一種多肽，其包含 SEQ ID NO:74、80、86、92、98、104、110、116 及 122 中之任一者的序列。

【請求項 129】一種多肽，其包含 SEQ ID NO:75、81、87、93、99、105、111、117 及 123 中之任一者的序列。

【請求項 130】一種多肽，其包含 SEQ ID NO:76、82、88、94、100、106、112、118 及 124 中之任一者的序列。

【請求項 131】一種多肽，其包含 SEQ ID NO:77、83、89、95、101、107、113、119 及 125 中之任一者的序列。

【請求項 132】一種與 TfR 特異性結合的 Fc 多肽，其包含經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含與序列 SEQ ID NO:137 之胺基酸 111-217 至少 85%(*例如*至少 90%、91%、93%、95%、97%、98%或 99%)一致的序列，其中該經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 Ala、Asp、His、Tyr 或 Phe；位置 380 處之 Ala、Asp、Phe、Leu、Gln、Glu 或 Lys；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu、Ala 或 Glu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln 或 Ala；位置 422 處之 Val、Ile、Phe 或 Leu；位置 424 處之 Ser、Ala 或 Pro；位置 426 處之 Thr 或 Ile；位置 438 處之 Ile 或 Tyr；以及位置 440 處之 Gly、Ser、Thr 或 Val。

【請求項 133】如請求項 132 之 Fc 多肽，其中該經修飾的 CH3 域具有位置 428 處之 Met 或 Leu。

【請求項 134】一種與 TfR 特異性結合的 Fc 多肽，其包含經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含與序列 SEQ ID NO:137 之胺基酸 111-217 至少 85%(*例如*至少 90%、91%、93%、95%、97%、98%或 99%)一致的序列，其中該經修飾的 CH3 域包含表 32B-1、表 32C、表 32D、表 32E、表 32F、表 323G、表 32H、表 32H-1、表 32J 及表 32K 中所示之純系中之任一者中所示的一組取代中之任一者，或包含表 32I 中所示的可能的胺基酸。

【請求項 135】如請求項 132 至 134 中任一項之 Fc 多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 Ala 或 His；位置 380 處之 Asp 或 Glu；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln 或 Ala；位置 422 處之 Ile 或 Val；位置 424 處之 Ala 或 Pro；位置 426 處之 Thr 或 Ile；位置 438 處之 Ile；以及位置 440 處之 Gly 或 Thr。

【請求項 136】如請求項 135 之 Fc 多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 His；位置 380 處之 Glu；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln；位置 422 處之 Ile；位置 424 處之 Pro；位置 426 處之 Ile；位置 438 處之 Ile；以及位置 440 處之 Thr。

【請求項 137】如請求項 135 之 Fc 多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 His；位置 380 處之 Glu；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln；位置 422 處之 Ile；位置 424 處之 Pro；位置 426 處之 Ile；位置 428 處之 Leu；位置 438 處之 Ile；以及位置 440 處之 Thr。

【請求項 138】一種與 TfR 特異性結合的 Fc 多肽，其包含經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含與序列 SEQ ID NO:137 之胺基酸 111-217 至少 85%(*例如*至少 90%、91%、93%、95%、97%、98%或 99%)一致的序列，其中該經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 His；位置 380 處之 Glu；

位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln；位置 422 處之 Ile；位置 424 處之 Pro；位置 426 處之 Ile；位置 438 處之 Ile；以及位置 440 處之 Thr。

【請求項 139】如請求項 138 之 Fc 多肽，其中該經修飾的 CH3 域包含位置 428 處之 Met 或 Leu。

【請求項 140】一種與 TfR 特異性結合的 Fc 多肽，其包含經修飾的 CH3 域，其中該經修飾的 CH3 域包含與序列 SEQ ID NO:138 之胺基酸 111-217 至少 85%(*例如*至少 90%、91%、93%、95%、97%、98%或 99%)一致的序列，其中該經修飾的 CH3 域包含根據 EU 編號之位置 378 處之 His；位置 380 處之 Glu；位置 382 處之 Gly；位置 384 處之 Leu；位置 385 處之 Val；位置 386 處之 Gln；位置 422 處之 Ile；位置 424 處之 Pro；位置 426 處之 Ile；位置 428 處之 Leu；位置 438 處之 Ile；以及位置 440 處之 Thr。

【請求項 141】如請求項 2 至 140 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH3 域進一步包含促進異二聚化之至少一個修飾。

【請求項 142】如請求項 141 之多肽，其中促進異二聚化之該至少一個修飾包含根據 EU 編號之 T366W 取代。

【請求項 143】如請求項 141 之多肽，其中促進異二聚化之該至少一個修飾包含根據 EU 編號之 T366S、L368A 及 Y407V 取代。

【請求項 144】如請求項 1 至 143 中任一項之多肽，其中該多肽進一步包含位置 428 處之 L 及位置 434 處之 S。

【請求項 145】如請求項 1 至 144 中任一項之多肽，其中該多肽進一步包含經修飾的 CH2 域。

【請求項 146】如請求項 145 之多肽，其中該經修飾的 CH2 及 CH3 域形成 Fc 多肽。

【請求項 147】如請求項 145 或 146 之多肽，其中該經修飾的 CH2 域包含降低效應功能之修飾。

【請求項 148】如請求項 147 之多肽，其中降低效應功能之該等修飾包含根據 EU 編號之位置 234 處之 Ala 及位置 235 處之 Ala。

【請求項 149】如請求項 147 或 148 之多肽，其中該經修飾的 CH2 域包含根據 EU 編號之位置 329 處之 Gly 或 Ser。

【請求項 150】如請求項 145 或 146 之多肽，其中該經修飾的 CH2 域不包含降低效應功能之修飾。

【請求項 151】如請求項 145 至 150 中任一項之多肽，其中該經修飾的 CH2 域為人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 CH2 域。

【請求項 152】如請求項 1 至 151 中任一項之多肽，其中該多肽為二聚體之一部分。

【請求項 153】如請求項 152 之多肽，其中該二聚體為 Fc 二聚體。

【請求項 154】如請求項 1 至 153 中任一項之多肽，其中該多肽進一步與 Fab 接合。

【請求項 155】如請求項 152 至 154 中任一項之多肽，其中該多肽為二聚體之第一多肽，使得該二聚體對於 CD98hc 結合為單價的。

【請求項 156】如請求項 152 至 154 中任一項之多肽，其中該多肽為二聚體之第一多肽，使得該二聚體對於 CD98hc 結合為二價的。

【請求項 157】如請求項 152 至 154 中任一項之多肽，其中該多肽為二聚體之第一多肽，使得該二聚體對於 TfR 結合為單價的。

【請求項 158】如請求項 152 至 154 中任一項之多肽，其中該多肽為二聚體之第一多肽，使得該二聚體對於 TfR 結合為二價的。

【請求項 159】如請求項 1 至 158 中任一項之多肽，其中該多肽之 C 端離胺酸不存在。

【請求項 160】一種多核苷酸，其包含編碼如請求項 1 至 159 中任一項之多肽的核酸序列。

【請求項 161】一種載體，其包含如請求項 160 之多核苷酸。

【請求項 162】一種宿主細胞，其包含如請求項 160 之多核苷酸。

【請求項 163】一種用於產生包含經修飾的恆定域或經修飾的 CH3 域之多肽的方法，該方法包含在表現由如請求項 160 之多核苷酸編碼之多肽的條件下培養宿主細胞。

【請求項 164】一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 159 中任一項之多肽及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 165】一種跨內皮細胞胞吞轉送之方法，其包含使該內皮細胞與組合物接觸，該組合物包含與治療劑融合的如請求項 152 至 158 中任一項之多肽二聚體。

【請求項 166】如請求項 165 之方法，其中該多肽二聚體能夠與 CD98hc 結合。

【請求項 167】如請求項 165 之方法，其中該多肽二聚體能夠與 TfR 結合。

【請求項 168】如請求項 165 至 167 中任一項之方法，其中該內皮細胞為 BBB。

【請求項 169】一種用於工程改造包含經修飾的 CH3 域以與 CD98hc 蛋白特異性結合之多肽的方法，該方法包含：

(a) 修飾編碼該經修飾的 CH3 域之多核苷酸以包含：(i)包含相對於序列 EWESNGQP (SEQ ID NO:52)之至少一個取代的第一序列；(ii)包含相對於序列 NVFSCSVM (SEQ ID NO:53)之至少一個取代的第二序列；以及(iii)包含相對於序列 YTQKSLS (SEQ ID NO:54)之至少一個取代的第三序列；

(b) 表現及回收包含該經修飾的 CH3 域的多肽；以及

(c) 確定該多肽是否與 CD98hc 蛋白結合，

其中序列 SEQ ID NO:52 係來自 Fc 多肽的位置 380 至位置 387，序列 SEQ ID NO:53 係來自 Fc 多肽之位置 421 至位置 428，序列 SEQ ID NO:54 係來自 Fc 多肽之位置 436 至位置 442，且該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 170】如請求項 169 之方法，其中表現包含該經修飾的 CH3 域之該多肽及確定該經修飾的 CH3 域是否與 CD98hc 結合之步驟係使用顯示系統進行的。

【請求項 171】一種用於工程改造包含經修飾的 CH3 域以與 TfR 蛋白特異性結合之多肽的方法，該方法包含：

(a) 修飾編碼該經修飾的 CH3 域之多核苷酸以包含：(i)包含相對於序列 AVEWESNGQPENN (SEQ ID NO:56)之至少一個胺基酸取代及/或缺失的第一序列；以及(ii)包含序列 VFSCSVMHEALHNHYTQKS (SEQ ID NO:57)中之至少一個胺基酸取代的第二序列；

(b) 表現及回收包含該經修飾的 CH3 域的該多肽；以及

(c) 確定該多肽是否與該 TfR 蛋白結合，

其中序列 SEQ ID NO:56 係來自 Fc 多肽之位置 378 至位置 390，且序列 SEQ ID NO:57 係來自 Fc 多肽之位置 422 至位置 440，且該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 172】如請求項 171 之方法，其中表現包含該經修飾的 CH3 域之該多肽及確定該經修飾的 CH3 域是否與該 TfR 蛋白結合之步驟係使用顯示系統進行的。

【請求項 173】如請求項 170 或 172 之方法，其中該顯示系統為細胞表面顯示系統、病毒顯示系統、mRNA 顯示系統、多核糖體顯示系統或核糖體顯示系統。

【請求項 174】一種將治療劑跨 BBB 遞送至腦實質之方法，該方法包含使該 BBB 與組合物接觸，該組合物包含與治療劑融合的如請求項 152 至 158 中任一項之多肽二聚體。

【請求項 175】一種跨 BBB 遞送治療劑以靶向細胞外靶標之方法，該方法包含使該 BBB 與組合物接觸，該組合物包含與治療劑融合的如請求項 152 至 158 中任一項之多肽二聚體。

【請求項 176】如請求項 174 或 175 之方法，其中該多肽二聚體中之一種多肽包含由根據 EU 編號之 378、380、382、383、384、385、386、387、389、391、421、422、424、426、428、434、436、438、440、441 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代。

【請求項 177】如請求項 174 或 175 之方法，其中該多肽二聚體中之一種多肽包含由根據 EU 編號之 378、380、382、383、384、385、386、387、389、421、422、424、426、428、434、436、438、440 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少八、九、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八或十九個取代。

【請求項 178】如請求項 176 或 193 之方法，其中該多肽二聚體中之兩種多肽均不具有取代 L234A、L235A 及 P329G。

【請求項 179】一種跨 BBB 遞送至大腦中之生物靶標之方法，該方法包含：(a)如請求項 1 至 58 中任一項之 CD98hc 結合多肽；以及(b)用於結合大腦中之該生物靶標的裝置。

【請求項 180】如請求項 179 之方法，其中該生物靶標為大腦中之細胞表面靶標。

【請求項 181】如請求項 207 之方法，其中該細胞表面靶標選自由以下組成之群：TREM2、PILRA、CD33、CR1、ABCA1、ABCA7、MS4A4A、MS4A6A、

MS4A4E、HLA-DR5、HLA-DR1、IL1RAP、TREML2、IL-34、SORL1、ADAM17及 Siglec11。

【請求項 182】如請求項 179 之方法，其中該生物靶標為血液癌細胞上之細胞表面靶標。

【請求項 183】如請求項 209 之方法，其中該細胞表面靶標選自由以下組成之群：B7H3、BCMA、CD125、CD166、CD19、CD20、CD205、CD22、CD25、CD30、CD37、CD39、CD73 及 CD79b。

【請求項 184】如請求項 179 之方法，其中該生物靶標位於腫瘤細胞上。

【請求項 185】如請求項 211 之方法，其中該生物靶標選自由以下組成之群：ALK、AXL、CD25、CD44v6、CD46、CD56 (NCAM)、CDH6 (鈣黏蛋白 6)、CEACAM 5 (CD66E)、EGFR、EGFR viii、ETBR、FGFR (1-4)、葉酸受體 α、GAL-3BP (半乳糖凝集素結合蛋白)、GD2、GD3、GloboH (球六醯基神經醯胺)、gp100、gpNMB、HER2、HER3、HER4、IGFR1、KIT、LIV1A、LRRC15 (含有富含白胺酸重複序列的 15)、MET、NaPi2B、PDL1、PMEL17、PRAME、PSMA、PTK7 (CCK4；結腸癌激酶)、RON、ROR1、TF (組織因子)及 TROP2。

【請求項 186】如請求項 179 之方法，其中該生物靶標為 α-突觸核蛋白或其衍生物或片段、β 澱粉樣肽或其衍生物或片段、Tau 或其衍生物或片段、pTau、杭丁頓蛋白、運甲狀腺素蛋白或 TAR DNA 結合蛋白 43 (TDP-43)或其衍生物或片段。

【請求項 187】一種藉由 CD98hc 結合多肽靶向大腦中之細胞外靶標之方法，該方法包含向患者投與該 CD98hc 結合多肽，其中該多肽跨 BBB 轉運且轉運至實質中，而不胞吞轉送至大腦內之細胞中。

【請求項 188】如請求項 187 之方法，其中該細胞外靶標位於星狀細胞、小神經膠質細胞、寡樹突細胞或癌細胞上。

【請求項 189】如請求項 187 或 188 之方法，其中該細胞外靶標為大腦中之抗原。

【請求項 190】如請求項 189 之方法，其中該抗原為溶菌斑、纏結或其他非細胞靶標。

【請求項 191】如請求項 187 之方法，其中該細胞外靶標為非神經元靶標。

【請求項 192】如請求項 187 至 191 中任一項之方法，其中該方法包含將治療劑遞送至該細胞外靶標。

【請求項 193】一種將治療劑跨 BBB 遞送至星狀細胞之方法，該方法包含使該 BBB 與組合物接觸，該組合物包含與治療劑融合的如請求項 152 至 158 中任一項之多肽二聚體。

【請求項 194】如請求項 193 之方法，其中該多肽二聚體中之兩種多肽均包含由根據 EU 編號之 378、380、382、383、384、385、386、387、389、391、421、422、424、426、428、434、436、438、440、441 及 442 組成的一組胺基酸位置中的至少十一、十二、十三、十四或十五個取代。

【請求項 195】一種將治療劑遞送至周邊 CD98hc 表現器官之方法，該方法包含向受試者投與包含與治療劑融合的如請求項 152 至 158 中任一項之多肽二聚體的組合物。

【請求項 196】如請求項 195 之方法，其中該周邊 CD98hc 表現器官為腎臟、睾丸、骨髓、脾臟或胰臟。

【請求項 197】一種 CD98hc 結合多肽，其中當與人類 CD98hc 結合時，該多肽與選自由以下組成之群的位置的殘基中之至少 7、8、9、10、11、12、13 或 14 者結合：SEQ ID NO: 144 之 477、478、479、480、481、482、483、486、499、497、498、500、501 及 502。

【請求項 198】如請求項 197 之 CD98hc 結合多肽，其中當與人類 CD98hc 結合時，該多肽與 SEQ ID NO: 144 之位置 477、478、479、480、481、482、483、486、499、497、498、500、501 及 502 結合。

【請求項 199】如請求項 198 之 CD98hc 結合多肽，其中當與人類 CD98hc 結合時，該多肽另外與選自由以下組成之群的位置的至少 1 個額外殘基結合：SEQ ID NO: 144 之 229、231、232、236、235、488、495 及 496。

【請求項 200】如請求項 198 之 CD98hc 結合多肽，其中當與人類 CD98hc 結合時，該多肽另外與選自由以下組成之群的位置的至少 1 個額外殘基結合：SEQ ID NO: 144 之 312、315、348、381、439、444、443、485、484、476、475 及 442。

【請求項 201】一種 CD98hc 結合多肽，其中當與人類 CD98hc 結合時，該多肽與選自由以下組成之群的位置的殘基中之至少 11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 者結合：SEQ ID NO: 144 之 229、231、232、236、235、486、488、495、496、498、500、499、497、482、481、483、477、480、501、502、478 及 479。

【請求項 202】一種 CD98hc 結合多肽，其中當與人類 CD98hc 結合時，該多肽與選自由以下組成之群的位置的殘基中之至少 13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25 或 26 者結合：SEQ ID NO: 144 之 312、315、348、381、439、444、443、485、484、477、483、481、480、478、476、502、499、501、500、498、497、486、479、482、475 及 442。

【請求項 203】如請求項 197 至 202 中任一項之 CD98hc 結合多肽，其中該多肽為抗體或其片段、VHH 域或包含與 CD98hc 蛋白特異性結合的經修飾的恆定域的多肽。

【請求項 204】一種相對於參考分子增加受試者之大腦對治療劑之暴露的方法，該方法包含向該受試者投與以約 20nM 至約 550nM 之結合親和力與 CD98hc 結合的單價分子，其中該分子與該治療劑連接，且其中該參考分子包含該治療劑但不包含 CD98hc 結合部分。

【請求項 205】一種相對於參考分子增加受試者之大腦對治療劑之暴露的方法，該方法包含向該受試者投與以約 275nM 至約 2100nM 之結合親和力與 CD98hc 結合的二價分子，其中該分子與該治療劑連接，且其中該參考分子包含該治療劑但不包含 CD98hc 結合部分。

【請求項 206】一種用於跨 BBB 遞送至大腦中之生物靶標的組合物，該組合物包含：(a)如請求項 1 至 58 中任一項之 CD98hc 結合多肽，以及(b)用於結合大腦中之該生物靶標的裝置。

【請求項 207】如請求項 206 之組合物，其中該生物靶標為大腦中之細胞表面靶標。

【請求項 208】如請求項 207 之組合物，其中該細胞表面靶標選自由以下組成之群：TREM2、PILRA、CD33、CR1、ABCA1、ABCA7、MS4A4A、MS4A6A、MS4A4E、HLA-DR5、HLA-DR1、IL1RAP、TREML2、IL-34、SORL1、ADAM17 及 Siglec11。

【請求項 209】如請求項 206 之組合物，其中該生物靶標為血液癌細胞上之細胞表面靶標。

【請求項 210】如請求項 209 之組合物，其中該細胞表面靶標選自由以下組成之群：B7H3、BCMA、CD125、CD166、CD19、CD20、CD205、CD22、CD25、CD30、CD37、CD39、CD73 及 CD79b。

【請求項 211】如請求項 206 之組合物，其中該生物靶標位於腫瘤細胞上。

【請求項 212】如請求項 211 之組合物，其中該生物靶標選自由以下組成之群：ALK、AXL、CD25、CD44v6、CD46、CD56 (NCAM)、CDH6 (鈣黏蛋白 6)、CEACAM 5 (CD66E)、EGFR、EGFR viii、ETBR、FGFR (1-4)、葉酸受體 α、GAL-3BP (半乳糖凝集素結合蛋白)、GD2、GD3、GloboH (球六醯基神經醯胺)、gp100、gpNMB、HER2、HER3、HER4、IGFR1、KIT、LIV1A、LRRC15 (含有富含白胺酸重複序列的 15)、MET、NaPi2B、PDL1、PMEL17、PRAME、PSMA、PTK7 (CCK4；結腸癌激酶)、RON、ROR1、TF (組織因子)及 TROP2。

【請求項 213】如請求項 206 之組合物，其中該生物靶標為 α-突觸核蛋白或其衍生物或片段、β 澱粉樣肽或其衍生物或片段、Tau 或其衍生物或片段、pTau、杭丁頓蛋白、運甲狀腺素蛋白或 TAR DNA 結合蛋白 43 (TDP-43)或其衍生物或片段。

【請求項 214】一種用於跨 BBB 遞送至受試者之大腦中之生物靶標的方法，該方法包含：

(a) 提供包含以下之組合物：(i)如請求項 1 至 58 中任一項之 CD98hc 結合多肽，以及(ii)用於結合該生物靶標之裝置；以及

(b) 向該受試者外周投與步驟(a)之組合物。

【請求項 215】一種用於結合受試者之大腦中之生物靶標的方法，該方法包含：

(a) 提供包含以下之組合物：(i)如請求項 1 至 58 中任一項之 CD98hc 結合多肽，以及(ii)用於結合該生物靶標之裝置；

(b) 向該受試者外周投與步驟(a)之組合物；

其中該組合物結合該受試者之大腦中的該生物靶標。

【請求項 216】一種將運鐵蛋白受體(TfR)或 CD98hc 蛋白之非天然結合位點工程改造為多肽的方法，該方法包含：

(a) 生成多肽文庫，其中該等多肽之至少一部分包括至少七個隨機化位置，其中 10%-60%的隨機化位置具有限於排除以下胺基酸中之一或多者的多樣性：Cys、Trp、Met、Arg 或 Gly，但包括各位置處之至少八個胺基酸；

(b) 使該文庫與靶蛋白接觸；

(c) 選擇與該靶蛋白結合之文庫成員；以及

(d) 分離所選的文庫成員，從而將 TfR 或 CD98hc 之非天然結合位點工程改造為該多肽。

【請求項 217】如請求項 216 之方法，其中該方法包含使用自第一步驟(d)分離之該等文庫成員重複步驟(b)-(d)。

【請求項 218】如請求項 216 或 217 之方法，其中該文庫包括至少 10 個隨機化位置。

【請求項 219】如請求項 216 至 218 中任一項之方法，其中各多肽之一級胺基酸序列包含由不具有有限多樣性之位置間隔開的具有有限多樣性的位置。

【請求項 220】如請求項 216 至 219 中任一項之方法，其中各多肽包括 β-折疊且該等隨機化位置中之至少三者存在於單一 β-折疊中。

【請求項 221】如請求項 220 之方法，其中該等隨機化位置中之至少三者存在於形成該 β-折疊的至少兩條 β-股內。

【請求項 222】如請求項 220 或 221 之方法，其中該等隨機化位置中之至少三者存在於形成該 β-折疊的至少一條 β-股內。

【請求項 223】如請求項 220 至 222 中任一項之方法，其中該等隨機化位置中之至少三者在該 β-折疊之一側上形成表面。

【請求項 224】如請求項 223 之方法，其中該等隨機化位置中之至少三者為表面暴露的。

【請求項 225】如請求項 220 至 224 中任一項之方法，其中該 β-折疊包括具有有限多樣性之至少一個位置。

【請求項 226】如請求項 225 之方法，其中該 β-折疊包括具有有限多樣性之至少兩個位置。

【請求項 227】如請求項 226 之方法，其中具有有限多樣性之該至少兩個位置由不具有有限多樣性之位置間隔開。

【請求項 228】如請求項 220 至 227 中任一項之方法，其中該 β-折疊包括不具有有限多樣性之至少兩個位置。

【請求項 229】如請求項 228 之方法，其中不具有有限多樣性之該至少兩個位置由具有有限多樣性之位置間隔開。

【請求項 230】如請求項 227 至 229 中任一項之方法，其中該分離係相對於該多肽之一級胺基酸序列或係相對於胺基酸在蛋白質結構中之空間三維定位。

【請求項 231】如請求項 216 至 230 中任一項之方法，其中具有有限多樣性之該等位置由簡併密碼子編碼。

【請求項 232】如請求項 231 之方法，其中該等簡併密碼子中之至少一者為 NHK。

【請求項 233】如請求項 231 或 232 之方法，其中不具有有限多樣性之該等位置由簡併密碼子 NNK 編碼。

【請求項 234】如請求項 216 至 233 中任一項之方法，其中該多肽含有免疫球蛋白樣折疊。

【請求項 235】如請求項 234 之方法，其中該多肽包括免疫球蛋白(IgG)域。

【請求項 236】如請求項 235 之方法，其中該 IgG 域係來自 IgG、IgA、IgE、IgM 或 IgD 家族。

【請求項 237】如請求項 236 之方法，其中該 IgG 域選自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 分子。

【請求項 238】如請求項 237 之方法，其中該 IgG 域包括 VH、CH1、CH2、CH3、VL 或 CL 域。

【請求項 239】如請求項 235 至 238 中任一項之方法，其中該等隨機化位置為表面可及的。

【請求項 240】如請求項 238 或 239 之方法，其中該等隨機化位置選自表 1B 中所列之彼等位置中之任一者。

【請求項 241】如請求項 234 之方法，其中該多肽包括纖維連接蛋白。

【請求項 242】一種多肽，其在 β-折疊部分中具有至少三個經修飾的位置，其中：

(i) 該等經修飾的位置位於形成該 β-折疊之至少兩條 β-股中；

(ii) 該等經修飾的位置形成能夠與 CD98hc 結合之結合位點的至少一部分；並且

(iii) 該 β-折疊不與不具有該等經修飾的位置的抗原結合。

【請求項 243】如請求項 242 之多肽，其在該 β-折疊中具有至少 4 或 5 個經修飾的位置。

【請求項 244】如請求項 242 或 243 之多肽，其具有形成能夠結合 CD98hc 之結合位點的至少一部分的至少七個經修飾的位置。

【請求項 245】如請求項 242 至 244 中任一項之多肽，其中該多肽含有免疫球蛋白樣折疊。

【請求項 246】如請求項 245 之多肽，其中該多肽包括免疫球蛋白(IgG)域。

【請求項 247】如請求項 246 之多肽，其中該 IgG 域係來自 IgG、IgA、IgE、IgM 或 IgD 家族。

【請求項 248】如請求項 247 之多肽，其中該 IgG 域選自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 分子。

【請求項 249】如請求項 248 之多肽，其中該 IgG 域包括 VH、CH1、CH2、CH3、VL 或 CL 域。

【請求項 250】如請求項 246 至 249 中任一項之多肽，其中該等經修飾的位置為表面可及的。

【請求項 251】如請求項 249 或 250 之多肽，其中該等經修飾的位置選自表 1B 中所列之彼等位置中之任一者。

【請求項 252】如請求項 245 之多肽，其中該多肽包括纖維連接蛋白。

【請求項 253】一種多肽，其包含免疫球蛋白之恆定域或可變域之非 CDR 部分，該免疫球蛋白在 β-折疊中具有至少三個經修飾的位置，其中：

(i) 該等經修飾的位置位於形成該 β-折疊之至少兩條 β-股中；

(ii) 該等經修飾的位置形成能夠與 TfR 或 CD98hc 蛋白結合之結合位點的至少一部分；並且

(iii) 該 β-折疊不與不具有該等經修飾的位置的抗原結合。

【請求項 254】如請求項 253 之多肽，其中該恆定域包含 Fc 多肽。

【請求項 255】如請求項 253 或 254 之多肽，其中該至少兩條 β-股選自由以下組成之群：胺基酸位置 124-128、139-147、155-157、179-178、199-203、208-214、239-243、258-265、274-278、301-307、319-324、332-336、347-351、363-372、378-383、391-393、406-412、423-428 及 437-441，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 256】如請求項 255 之多肽，其中該等位置為表面可及的。

【請求項 257】如請求項 256 之多肽，其中該等位置選自表 1B 中所列之彼等位置。

【請求項 258】如請求項 253 至 257 中任一項之多肽，其中該等經修飾的位置在該 β-折疊上形成連續表面。

【請求項 259】如請求項 253 至 258 中任一項之多肽，其中該等經修飾的位置為表面可及的殘基。

【請求項 260】如請求項 259 之多肽，其中該等表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、349、351、362、364、366、368、370、378、380、382、405、407、409、411、424、426、428、436、438 及 440，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 261】如請求項 259 或 260 之多肽，其中該等表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、362、378、380、382、411、424、426、428、436、438 及 440，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 262】如請求項 253 至 259 中任一項之多肽，其中該等經修飾的位置包含有包含 380、382、383、424、426、438 及 440 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六或七個胺基酸取代，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 263】如請求項 253 至 259 中任一項之多肽，其中該等經修飾的位置包含有包含 378、380、382、383、422、424、426、428、438、440 及 442 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七、八、九、十或十一個胺基酸取代，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 264】如請求項 253 至 262 中任一項之多肽，其中該結合位點包括至少一個環區中之一或多個經修飾的位置。

【請求項 265】如請求項 264 之多肽，其中至少一個環區中之該一或多個經修飾的位置選自由以下組成之群：胺基酸位置 387 及 422，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 266】如請求項 264 或 265 之多肽，其中該環區連接兩條 β-股。

【請求項 267】一種將 TfR 或 CD98hc 蛋白之非天然結合位點引入免疫球蛋白之恆定域或可變域之非 CDR 區中的方法，該方法包含：

(a) 生成編碼免疫球蛋白序列之多核苷酸文庫，該免疫球蛋白序列在 β-折疊中具有至少三個經修飾的位置，其中該文庫在編碼該等經修飾的位置處的胺基酸的密碼子處隨機化，其中該等經修飾的位置位於形成該 β-折疊之至少兩條 β-股中；

(b) 表現該文庫以產生序列變異體之文庫；

(c) 使該等序列變異體與 TfR 或 CD98hc 蛋白接觸；以及

(d) 分離與該 TfR 或 CD98hc 蛋白結合之序列變異體，從而將非天然結合位點引入該免疫球蛋白之恆定域或可變域之非 CDR 區中。

【請求項 268】如請求項 267 之多肽，其中該免疫球蛋白序列包含 Fc 多肽。

【請求項 269】如請求項 267 或 268 之方法，其中該至少兩條 β-股選自由以下組成之群：胺基酸位置 239-243、258-265、274-278、301-307、319-324、332-336、347-351、363-372、378-383、391-393、406-412、423-428 及 437-441，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 270】如請求項 267 至 269 中任一項之方法，其中該等經修飾的位置在該 β-折疊上形成連續表面。

【請求項 271】如請求項 267 至 270 中任一項之方法，其中該等經修飾的位置為表面可及的殘基。

【請求項 272】如請求項 271 之方法，其中該等表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、349、351、362、364、366、368、370、378、380、382、405、407、409、411、424、426、428、436、438 及 440，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 273】如請求項 271 或 272 之方法，其中該等表面可及的殘基選自由以下組成之群：胺基酸位置 347、362、378、380、382、411、424、426、428、436、438 及 440，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 274】如請求項 267 至 271 中任一項之方法，其中該等經修飾的位置包含有包含 380、382、383、424、426、438 及 440 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六或七個胺基酸取代，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 275】如請求項 267 至 271 中任一項之方法，其中該等經修飾的位置包含有包含 378、380、382、383、422、424、426、428、438、440 及 442 之一組胺基酸位置中的三、四、五、六、七、八、九、十或十一個胺基酸取代，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 276】如請求項 267 至 275 中任一項之方法，其中該結合位點包括至少一個環區中之一或多個經修飾的位置。

【請求項 277】如請求項 276 之方法，其中至少一個環區中之該一或多個經修飾的位置選自由以下組成之群：胺基酸位置 387 及 422，其中該等位置係根據 EU 編號確定的。

【請求項 278】一種將 CD98hc 結合位點引入含有 β-折疊之多肽中的方法，該方法包含：

(a) 生成編碼多肽序列之多核苷酸文庫，該多肽序列在 β-折疊中具有至少三個經修飾的位置，其中該文庫在編碼該等經修飾的位置處的胺基酸的密碼子處隨機化，其中該等經修飾的位置位於形成該 β-折疊之至少兩條 β-股中；

(b) 表現該文庫以產生序列變異體之文庫；

(c) 使該等序列變異體與該 CD98hc 蛋白之至少一部分接觸；以及

(d) 分離與該 Cd98hc 蛋白結合之序列變異體。

【請求項 279】如請求項 278 之方法，其中該多肽在該 β-折疊中具有至少七個經修飾的位置。

【請求項 280】如請求項 278 或 279 之方法，其中該多肽含有免疫球蛋白樣折疊。

【請求項 281】如請求項 280 之方法，其中該多肽包括免疫球蛋白(IgG)域。

【請求項 282】如請求項 281 之方法，其中該 IgG 域係來自 IgG、IgA、IgE、IgM 或 IgD 家族。

【請求項 283】如請求項 282 之方法，其中該 IgG 域選自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 分子。

【請求項 284】如請求項 283 之方法，其中該 IgG 域包括 VH、CH1、CH2、CH3、VL 或 CL 域。

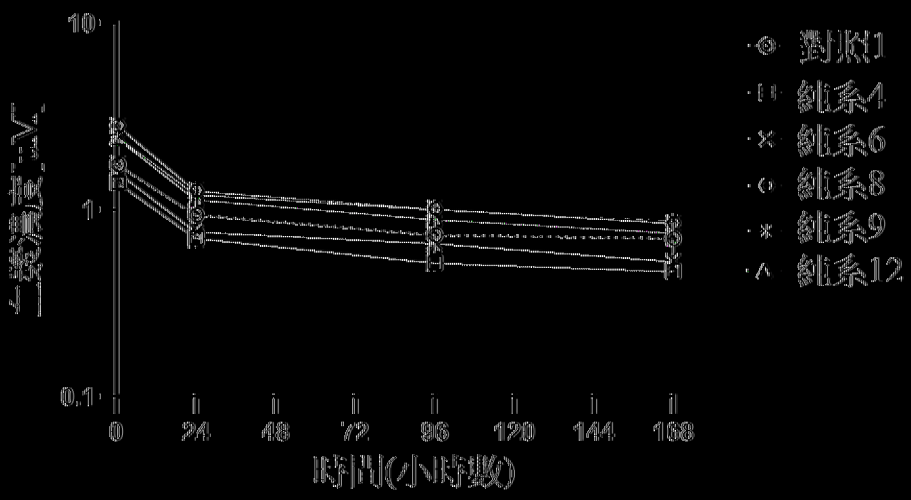
【請求項 285】如請求項 278 至 284 中任一項之方法，其中該 β-折疊中之經修飾的位置為表面可及的。

【請求項 286】如請求項 284 或 285 之方法，其中該等經修飾的位置選自表 1B 中所列之彼等位置中之任一者。

【請求項 287】如請求項 280 之方法，其中該多肽包括纖維連接蛋白。

[發明圖式]

血漿PK
10mg/kg; IV; WT小鼠

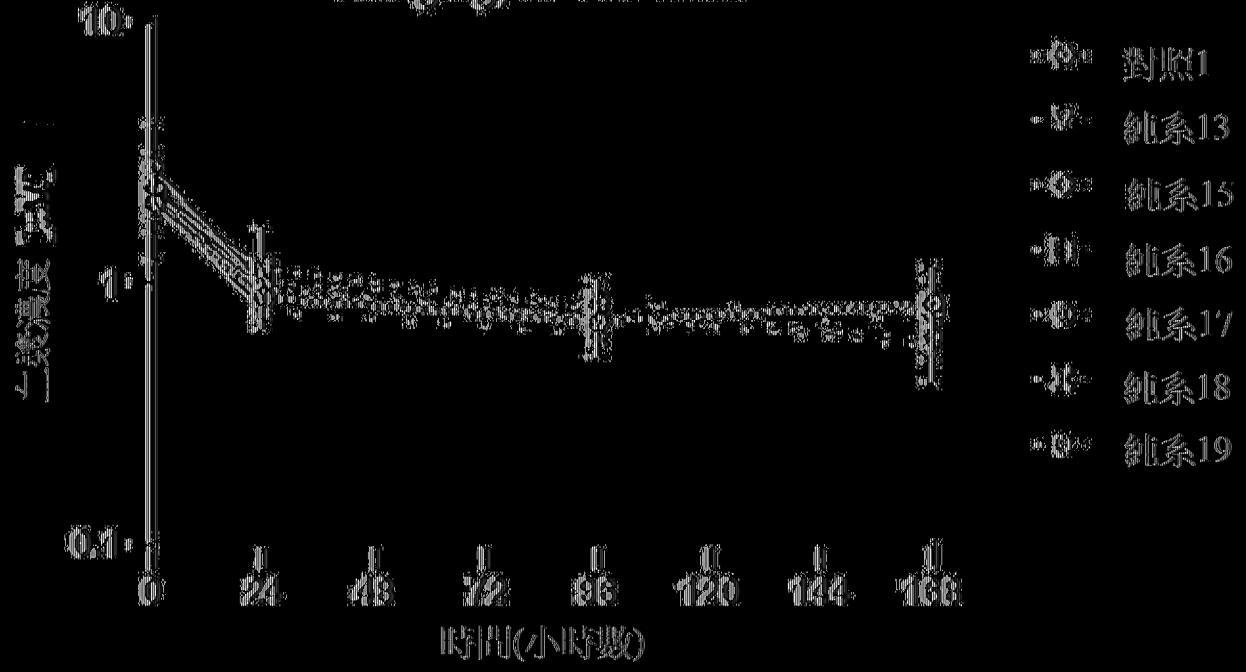


純系編號	純系名稱	Clone結合價	Fab	聚集狀態	C_0 (uM)	AUC_{0-t} (hr*uM)	Cl (ml /d/kg)
對照1	非結合Fab (陰性對照)	-	NBE	+	1.77 ± 0.19	142.8 ± 16.8	3.5 ± 1.6
純系4	H1B1-3 D360	二價	NBE	+	1.42 ± 0.05	104.0 ± 4.5	6.9 ± 1.4
純系6	H1B1-3 D360	單價	NBE	+	1.62 ± 0.17	121.5 ± 8.1	5.0 ± 0.1
純系8	H1B2-10-6	單價	NBE	+	2.87 ± 0.26	195.6 ± 4.5	3.2 ± 0.9
純系9	H1B2-10-8	單價	NBE	+	2.49 ± 0.21	190.1 ± 19.1	2.8 ± 0.3
純系12	H1B2-10-28	單價	NBE	+	2.47 ± 0.22	173.1 ± 14.8	3.8 ± 1.1

[圖1]

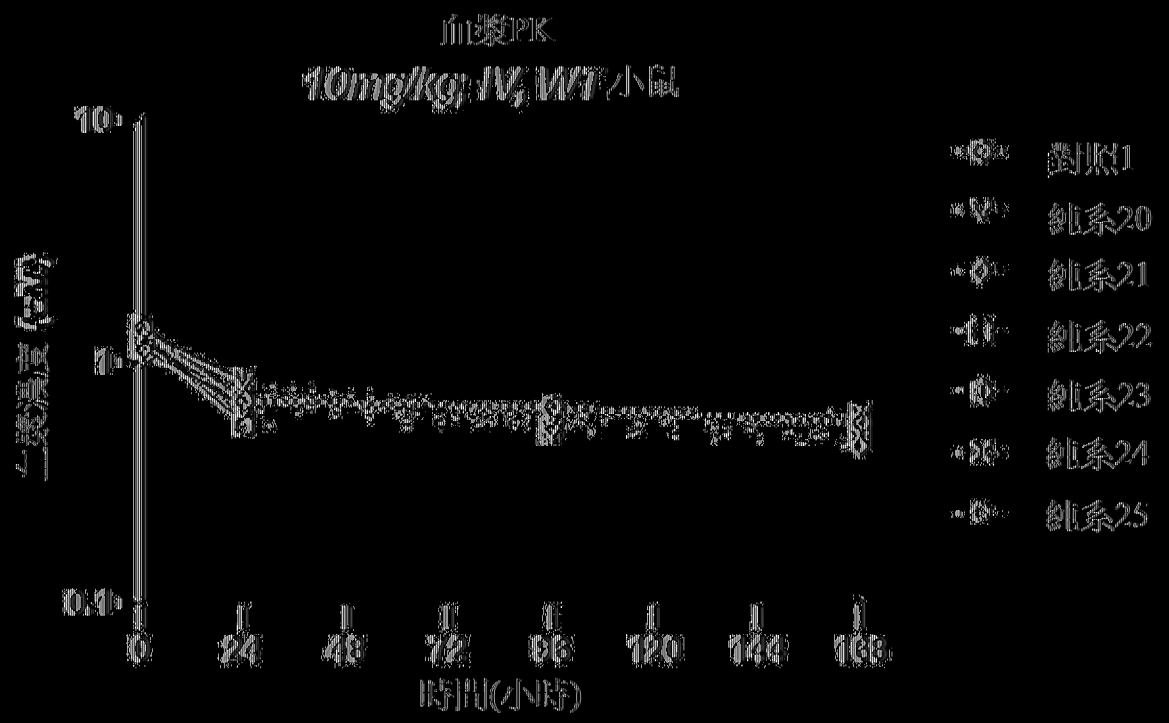
血漿PK

10mg/kg; IV WT小鼠



純系編號	純系子種	CD98hc結合價	Fab	H狀態	C_0 (uM)	AUC_{0-t} (hr*uM)	Cl (ml/d/kg)
對照1	非結合Fab(陰性對照)	-	NBI	+	1.77 ± 0.19	142.8 ± 16.8	3.5 ± 1.6
純系13	11B1-3-16	單價	NBI	+	2.04 ± 0.25	144 ± 17	4.25 ± 1.8
純系15	11B1-3-25-1	單價	NBI	+	2.67 ± 1.3	152 ± 4.4	3.66 ± 0.52
純系16	11B2-10-6-1	單價	NBI	+	2.26 ± 1.0	166 ± 37	2.62 ± 1.5
純系17	11B2-31	單價	NBI	+	2.40 ± 0.24	155 ± 23	2.92 ± 0.94
純系18	11B2-37	單價	NBI	+	2.16 ± 0.18	162 ± 6.4	2.76 ± 0.99
純系19	11B2-10-12	單價	NBI	+	2.24 ± 0.30	134 ± 19	3.99 ± 1.5

|(圖2)|

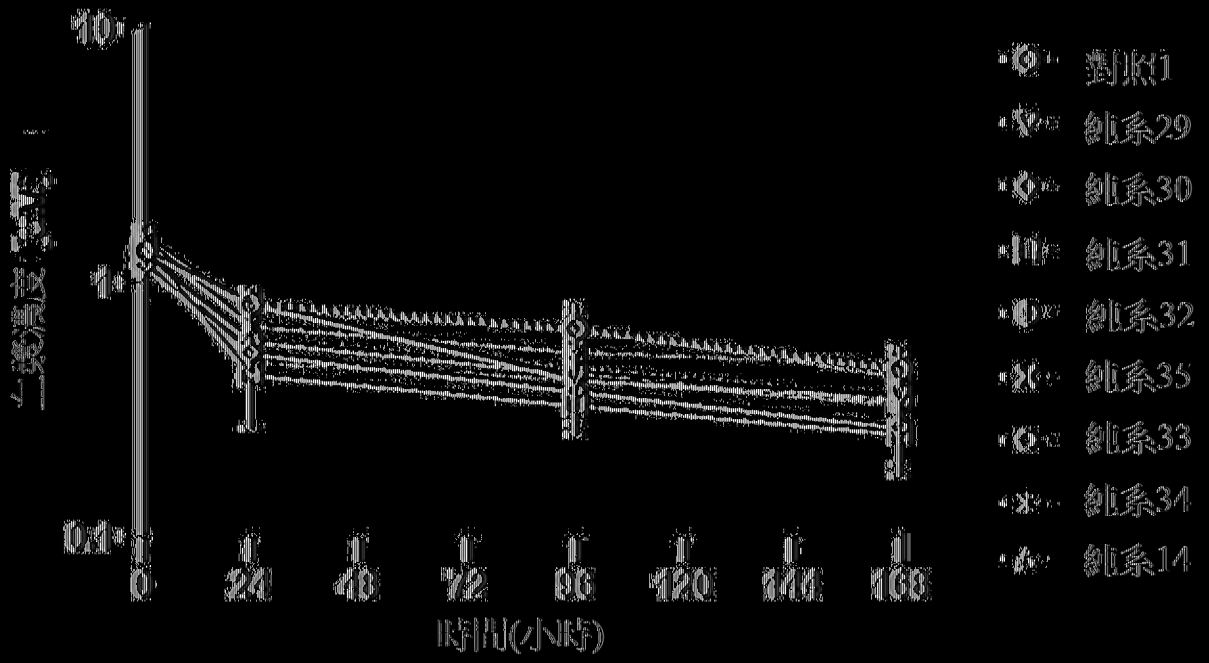


純系編號	純系名稱	CD98hc結合價	Fab	FF狀態	C_0 (uM)	AUC_{0-t} (hr*uM)	Cl (ml /d/kg)
對照1	非結合Fab (陰性對照)	-	NBF	+	1.42 ± 0.16	116 ± 3.6	5.60 ± 1.9
純系20	IJB2.10.8.12.5	單價	NBF	+	1.36 ± 0.15	120 ± 6.3	6.26 ± 0.73
純系21	IJB2.10.8.4.12	單價	NBF	+	1.15 ± 0.12	98.6 ± 4.9	5.86 ± 0.76
純系22	IJB2.10.8.14.3	單價	NBF	+	1.26 ± 0.24	96.9 ± 4.5	2.48 ± 1.2
純系23	IJB2.10.8.10.1	單價	NBF	+	1.08 ± 0.097	108 ± 13	4.87 ± 1.1
純系24	IJB2.10.8.10.3	單價	NBF	+	1.27 ± 0.21	104 ± 5.2	6.52 ± 1.4
純系25	IJB2.10.8.10.6	單價	NBF	+	1.37 ± 0.084	110 ± 5.9	9.42 ± 4.7

(圖 3)

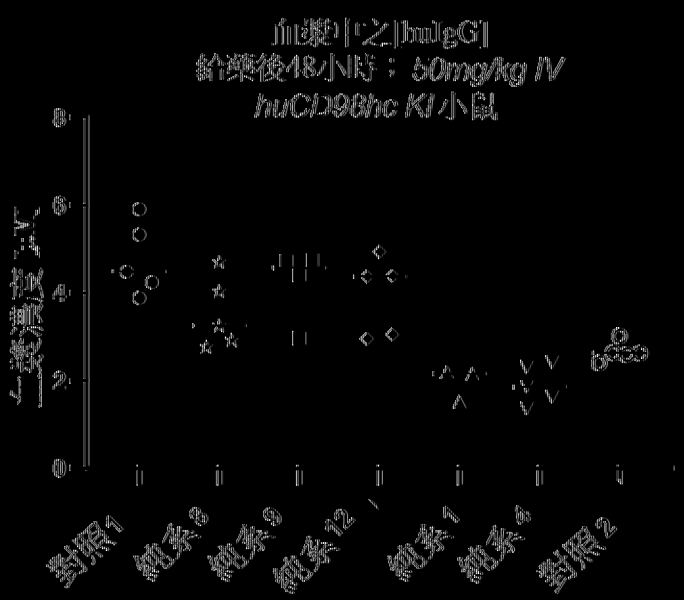
血漿PK

C67/B1.6; 10mg/kg IV



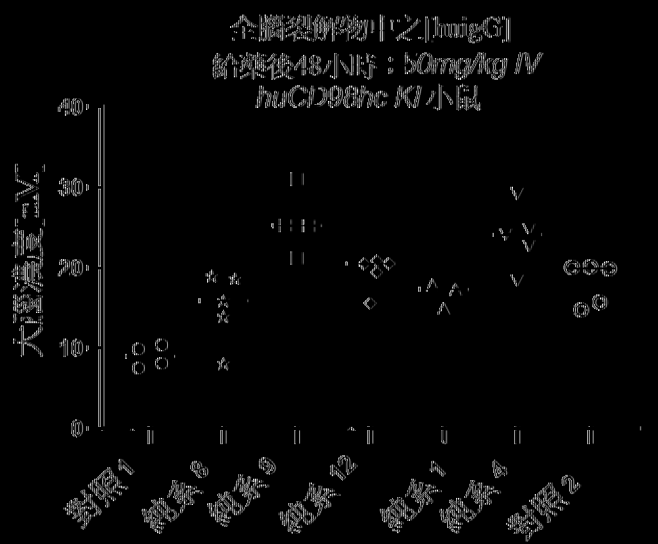
純系編號	純系名稱	Cpg8hc結合價	Fab	HF狀態	C_0 (uM)	AUC_{0-t} (hr*uM)	Cl (ml/d/kg)
對照1	非結合Fab(陰性對照)	-	NBF	+	1.35 ± 0.11	118 ± 5	7.36 ± 0.99
純系29	IIB2-10-8-d3	單價	NBF	+	1.36 ± 0.15	97.0 ± 17.2	12.1 ± 3.7
純系30	IIB2-10-8-d6	單價	NBF	+	1.20 ± 0.08	75.2 ± 13.7	13.1 ± 5.5
純系31	IIB2-10-8-d1	二價	NBF	+	1.40 ± 0.31	68.4 ± 17.0	15.1 ± 5.2
純系32	IIB2-10-8-d3	二價	NBF	+	1.30 ± 0.15	86.7 ± 14.4	8.97 ± 1.76
純系35	IIB2-10-8-d18	二價	NBF	+	1.50 ± 0.18	105 ± 9	5.20 ± 2.35
純系33	IIB2-10-8-d6	二價	NBF	+	1.45 ± 0.14	81.1 ± 4.7	10.4 ± 1.5
純系34	IIB2-10-8-d12	二價	NBF	+	1.55 ± 0.04	118 ± 10	7.55 ± 1.24
純系14	IIB1-3-16-2	單價	NBF	+	1.21 ± 0.08	88.9 ± 16.7	8.96 ± 0.79

|(圖4)|



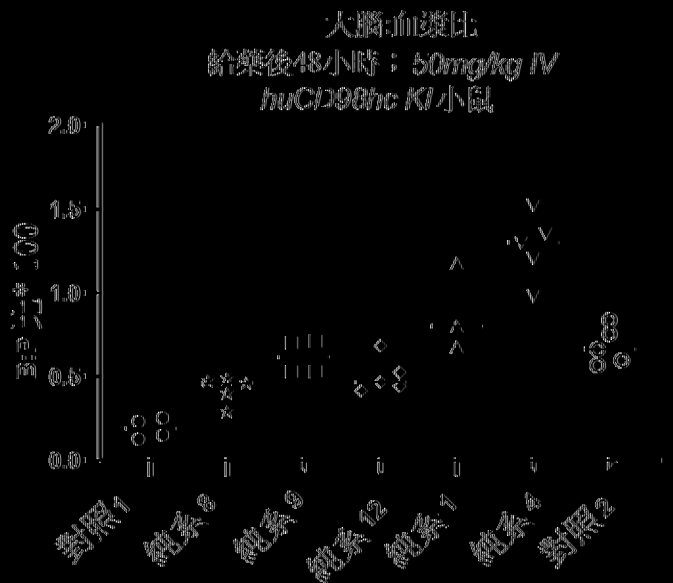
純系編號	純系名稱	CD98hc結合價	Fab	H狀態	huCD98hc親和力	大腦 nM ± SD
對照1	非結合Fab (陰性對照)	-	NBE	+	-	8.98 ± 1.4
純系8	H B2-10-6	單價	NBE	+	230nM	15.1 ± 4.4
純系9	H B2-10-8	單價	NBE	+	100-200nM	25.7 ± 4.1
純系12	H B2-10-20	單價	NBE	+	150nM	19.4 ± 2.2
純系1	H B2-10-8	二價	NBE	+	100-200nM	16.7 ± 1.6
純系4	H B1-3 D360I	二價	NBE	+	1uM	23.8 ± 3.9
對照2	CD98/BACE1(對照mAb後)	單價	-	+	80nm	18.1 ± 2.6

(圖 5A)



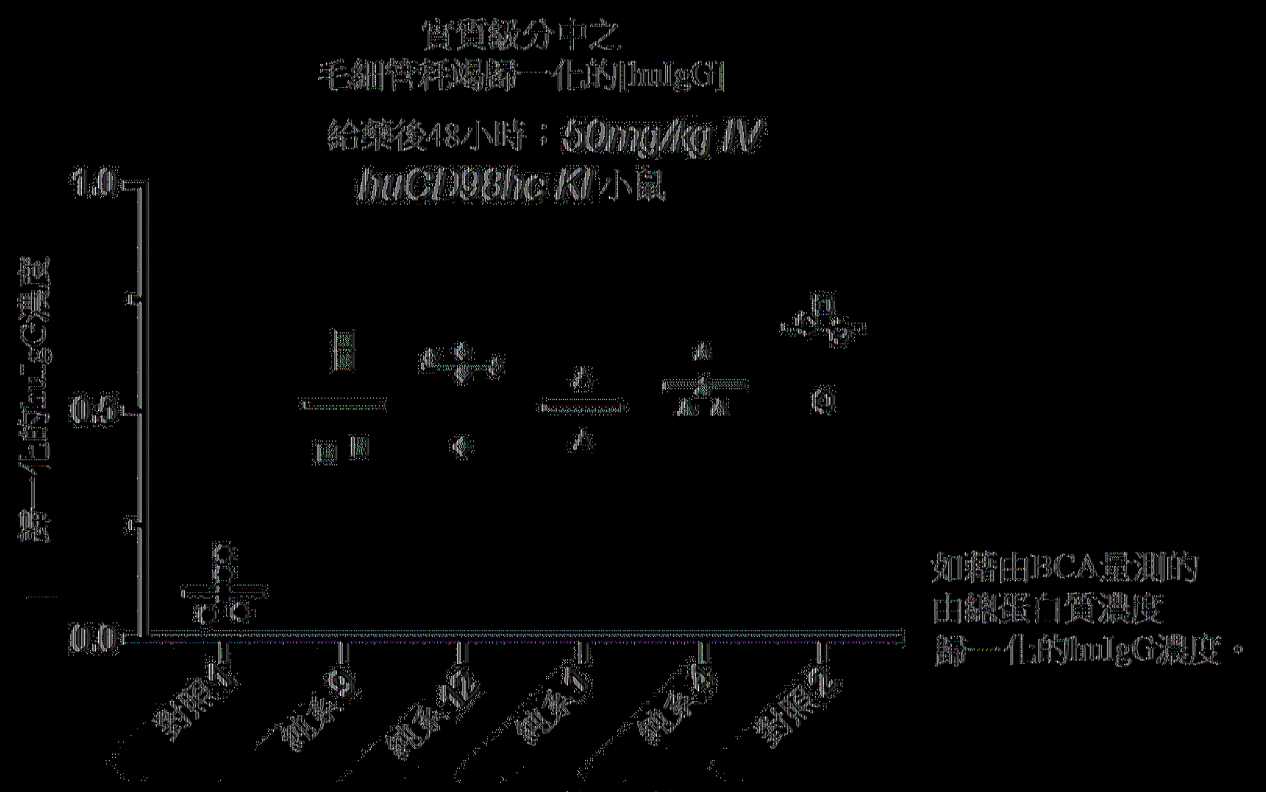
純系編號	純系名稱	CD98hc結合價	Fab	抗體狀態	huCD98hc親和力	大腸癌 nM ± SD
對照1	非結合Fab (陰性對照)	-	NEI	+	-	8.98 ± 1.4
純系8	H1B2-10-6	單價	NEI	+	230nM	16.1 ± 4.4
純系9	H1B2-10-8	單價	NEI	+	100-200nM	25.7 ± 4.1
純系12	H1B2-10-28	單價	NEI	+	150nM	19.4 ± 2.2
純系1	H1B2-10-3	二價	NEI	+	100-200nM	16.7 ± 1.6
純系4	H1B1-3 D980I	二價	NEI	+	1uM	23.8 ± 3.9
對照2	CD98hACI-1(對照mAb後)	單價	-	+	80nm	18.1 ± 2.6

|(圖 5B)|

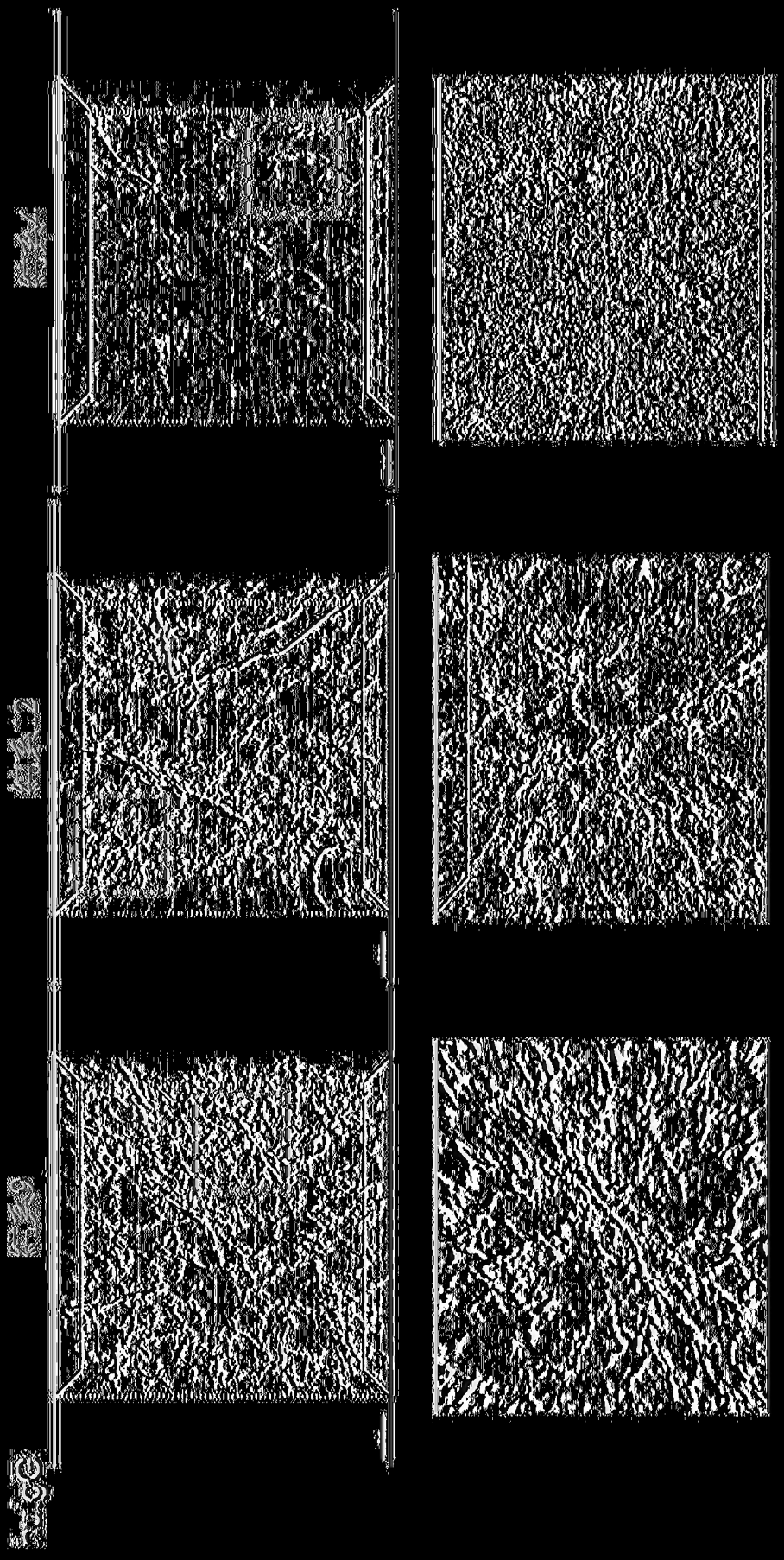


純系編號	純系名稱	CD98hc結合價	Fab	母株狀態	huCD98hc親和力	大腦 mM：SD
對照1	非結合Fab (陰性對照)	-	NBI	+	-	8.98 ± 1.4
純系6	IIB2-10 6	單價	NBI	+	230nM	16.1 ± 4.4
純系9	IIB2-10 8	單價	NBI	+	100-200nM	25.7 ± 4.1
純系12	IIB2-10 28	單價	NBI	+	150nM	19.4 ± 2.2
純系1	IIB2-10 8	二價	NBI	+	100-200nM	16.7 ± 1.6
純系4	IIB1-3 D380I	二價	NBI	+	1uM	23.8 ± 3.9
對照2	CD98MBACH1(對照mAb後)	單價	-	+	80nm	18.1 ± 2.6

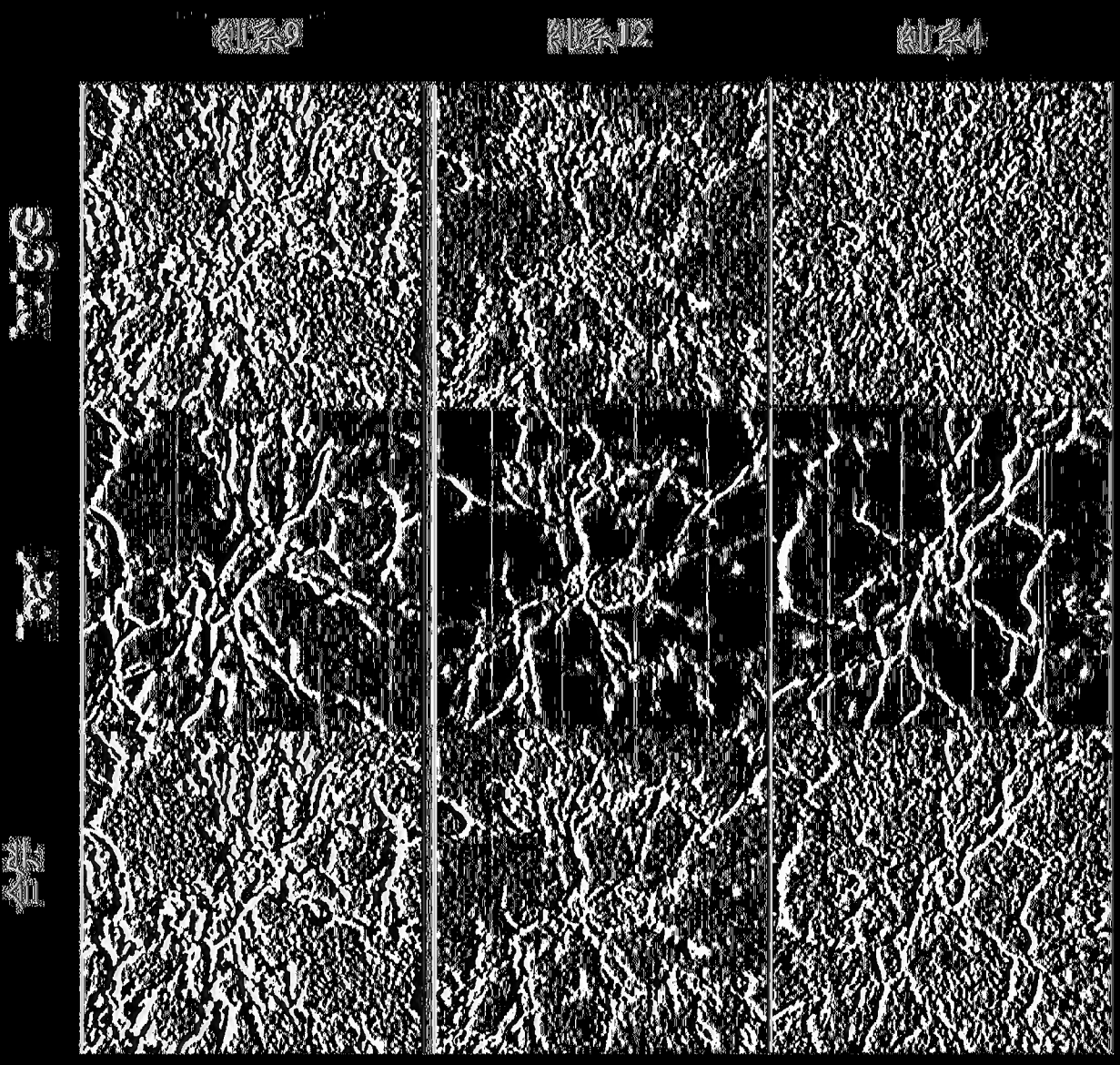
[圖 5C]


血漿中之
毛細管利用酵素結合法測hulgG1
給藥後48小時：50mg/kg IV
huCD98hcKI小鼠
1.0
0.5
0.0
血漿中hulgG1濃度（mg/mL）
第1組
第2組
第3組
第4組
第5組
第6組
如藉由BCA量測的
血漿蛋白質濃度
歸一化的hulgG濃度。

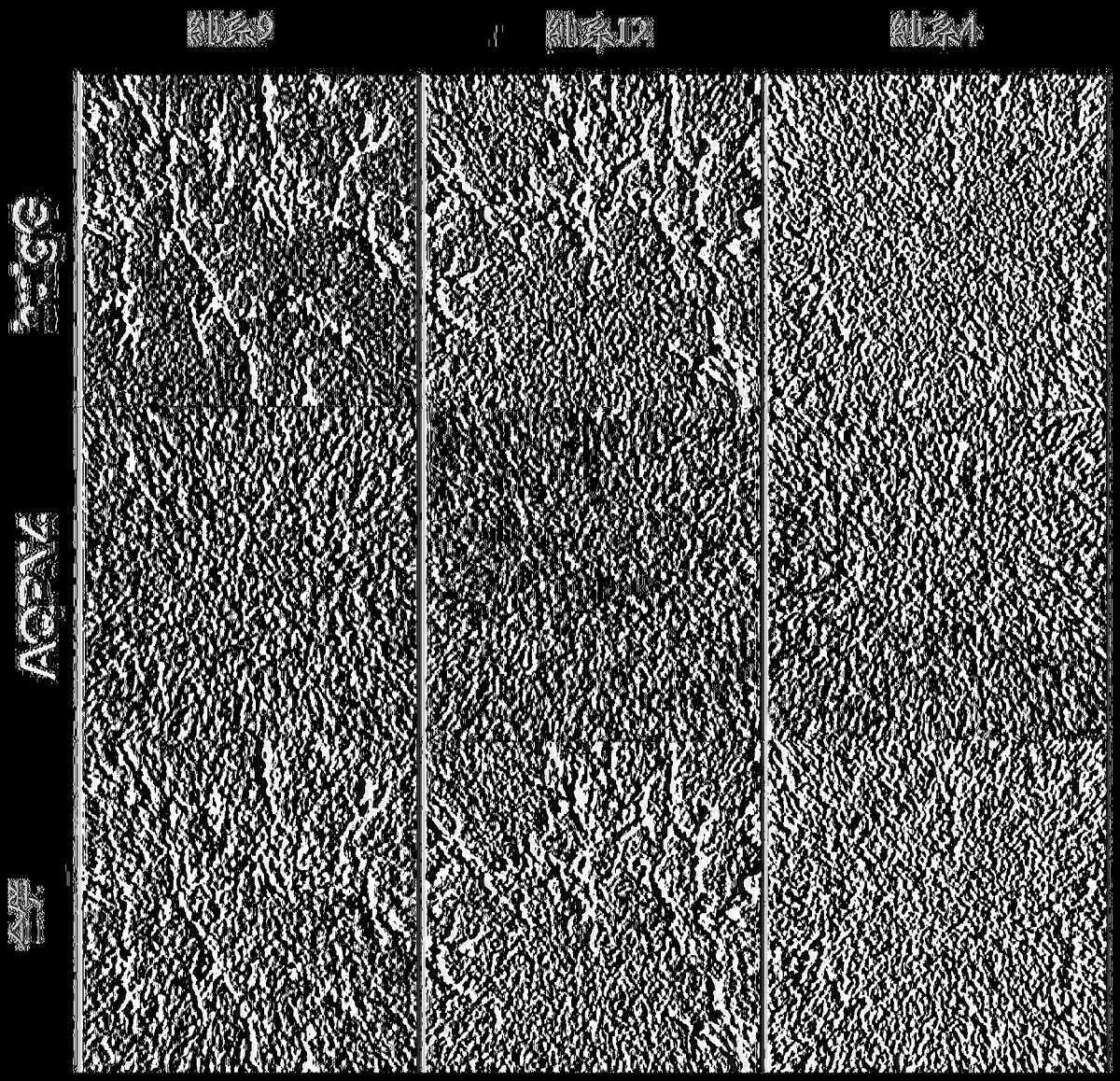
[圖 6]



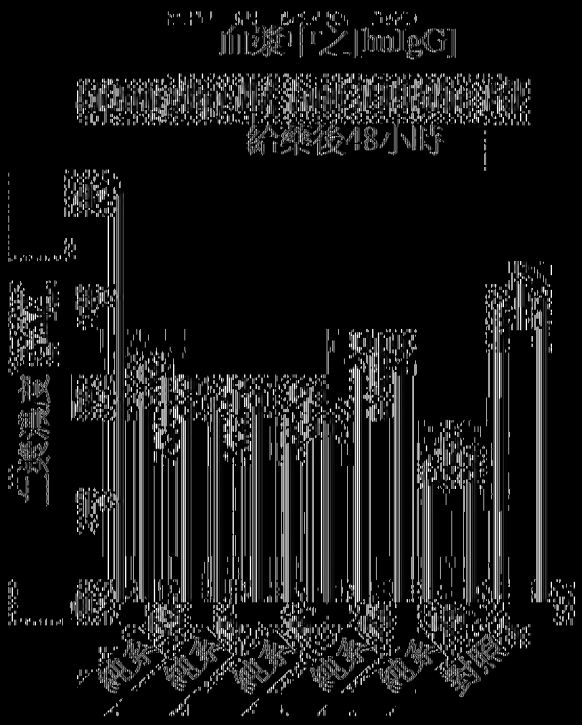
[圖 7]



[圖 8]

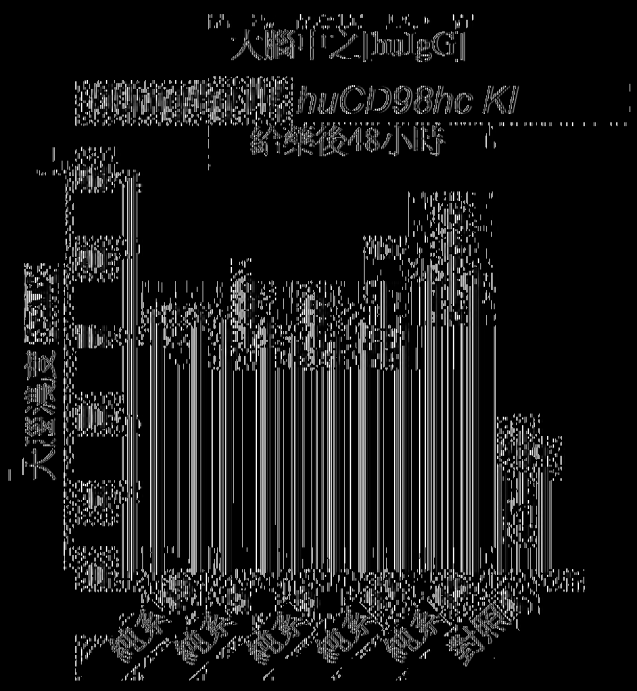


[圖 9]



純系編號	純系名稱	Cb96hc 結合價	Fab	甲狀態	huCb96hc 親和力	大腦 nM ± SD
對照1	非結合Fab (陰性對照)	..	NBI	-I-	..	6.80 ± 2.3
純系19	I I B2-10-12	單價	NBI	-I-	130	15.9 ± 0.45
純系 9	I I B2-10-8	單價	NBI	-I-	100-200	15.9 ± 1.6
純系 8	I I B2-10-86	單價	NBI	-I-	260	15.0 ± 1.5
純系 17	I I B2-31	單價	NBI	-I-	270	15.9 ± 2.5
純系13	I I B1-3-16	單價	NBI	-I-	32	19.3 ± 2.3

[(表 10A)]



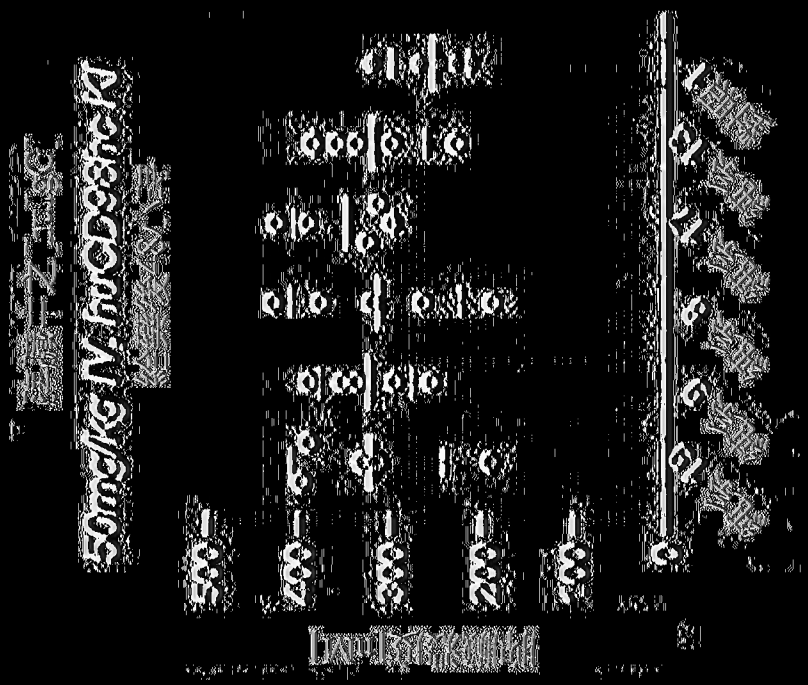
純系編號	純系名稱	CD98hc結合價	Fab	H狀態	huCD98hc親和力	[大腦] nM ± SD
對照	非結合Fab(陰性對照)	-	NBI	+	-	6.80 ± 2.3
純系19	H1B2-10-12	單價	NBI	+	130	15.9 ± 0.45
純系9	H1B2-10-8	單價	NBI	+	100-200	15.9 ± 1.6
純系8	H1B2-10-86	單價	NBI	+	260	15.0 ± 1.5
純系17	H1B2-31	單價	NBI	+	270	15.9 ± 2.5
純系13	H1B1-3-16	單價	NBI	+	32	19.3 ± 2.3

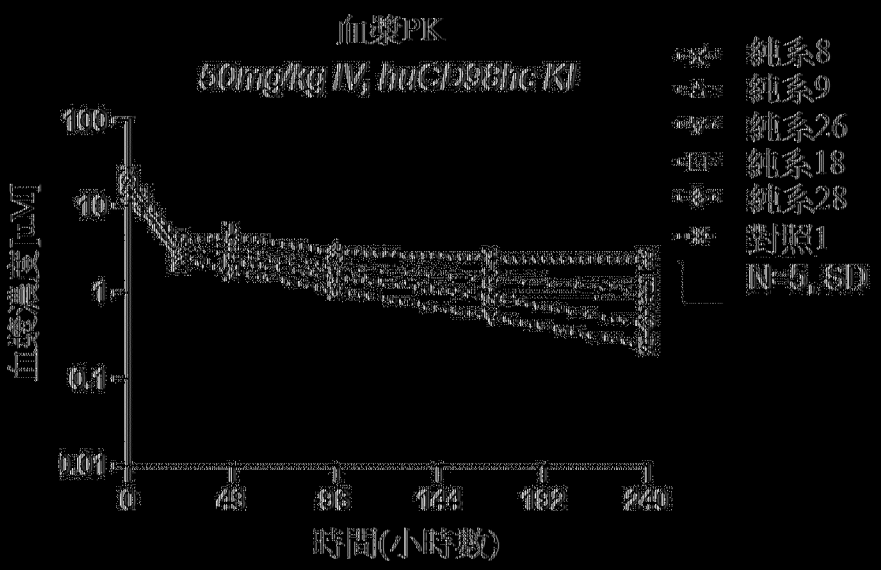
[(圖 10B)]

[圖 11A]

[圖 11B]

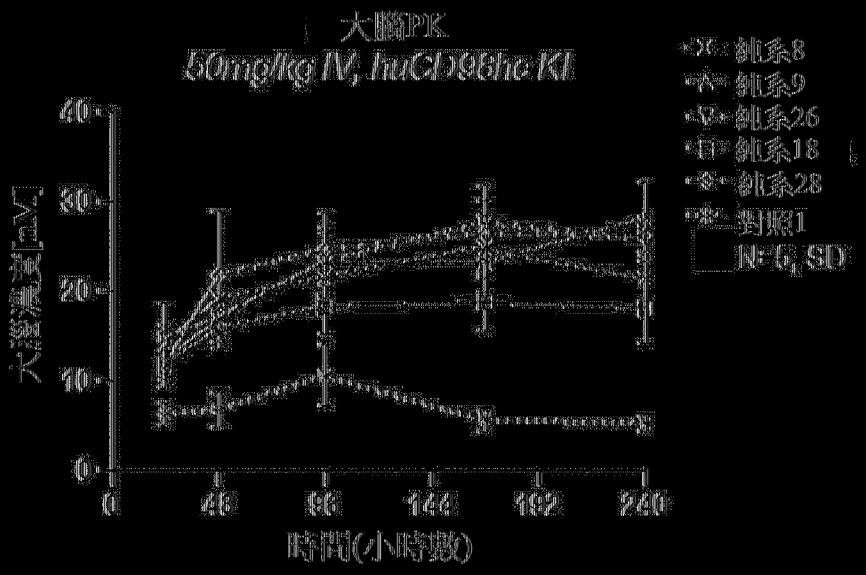
(附 11C)


50mg/kg IV shuCD83hcKI
Day 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40



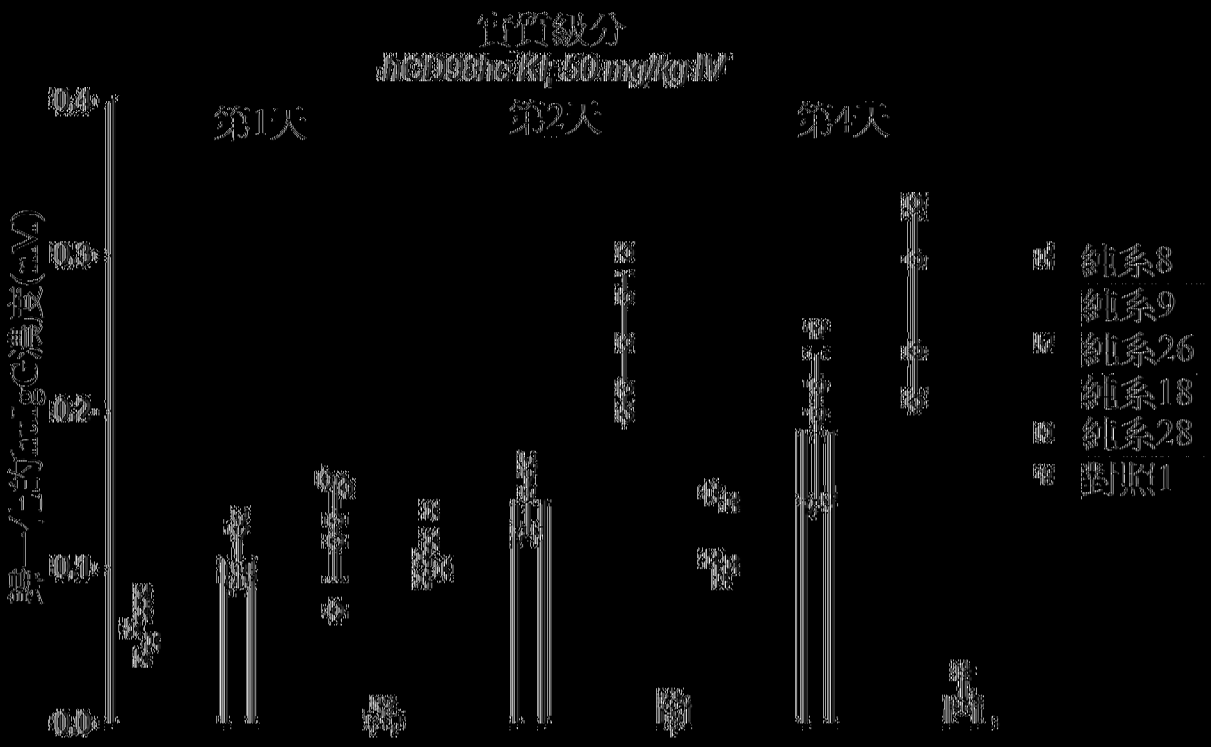
純系名稱	純系代號	CD98hc突變	胺基酸	EF-loop	親和力 (nM)	藥動學					藥效學				
						Cl (ml/hr/kg)	AUC (nM*hr)	Ka (1/hr)	Cl (ml/min/kg)		Cl (ml/hr/kg)	AUC (nM*hr)	T1/2 (hr)	BIF (hr)	Cmax (uM)
純系8	LLB2-106	單價	NBF	-	260	20.8	641	0.0724	9.35		24.9	4880	168	76	20.8
純系9	LLB2-109	單價	NBF	-	100-200	17.2	667	0.0641	11.6		28.1	5900	240	162	17.2
純系26	LLB2-103	單價	NBF	+	100-200	18.6	973	0.0628	20.9		27.7	5440	168	78	18.6
純系18	LLB2-37	單價	NBF	+	390	19.7	652	0.0727	8.91		18.8	4060	168	100	19.7
純系28	LLB2-17	單價	NBF	+	390	19.0	736	0.0611	10.7		20.5	5470	180	105	19.0
對照1	對照抗體 (美國專利)	-	NBF	+	N/A	22.8	902	0.0666	4.64		10.5	1780	96	80	22.8

[(圖 12A)]

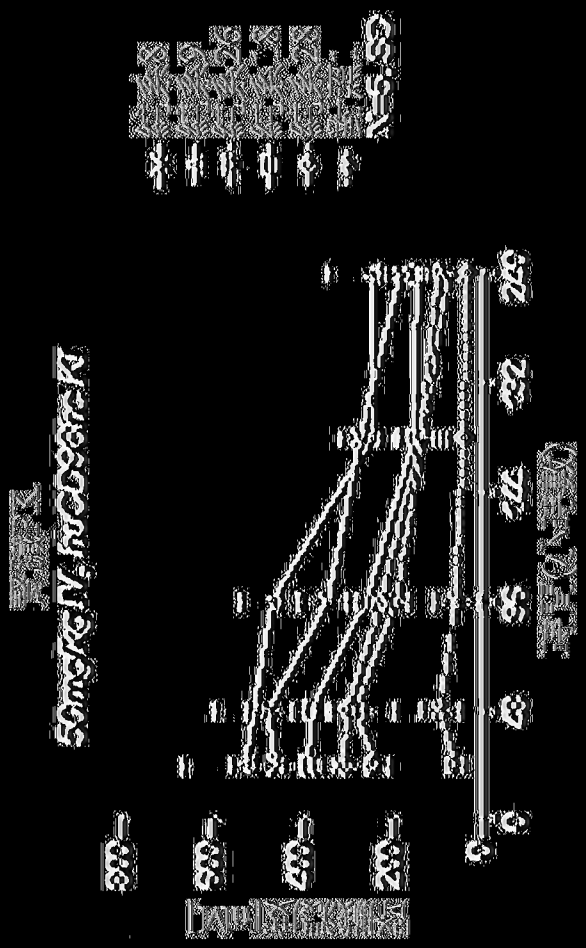


[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
純系8	LLB2-106	平滑	NBF	-	260	20.8	641	0.0324	9.35		24.9	4680	168	75	20.8
純系9	LLB2-107	粗糙	NBF	[illegible]	100-200	17.2	567	0.0547	11.9		28.1	5170	240	132	17.2
[illegible]	LLB2-[illegible]	一般	NBF	-	100-200	15.3	574	0.0529	12.0		27	5140	240	132	15.3
純系18	LLB2-37	平滑	NBF	+	390	19.7	652	0.0727	8.91		18.8	4060	168	100	19.7
純系28	LLB2-[illegible]	一般	NBF	[illegible]	390	19.4	631	0.0734	9.12		18.5	3940	168	100	19.0
對照1	[illegible]組合 [illegible]8 0.5% [illegible]添加		NBF	-	N/A	22.6	902	0.0666	7.64		10.5	1780	96	80	22.6

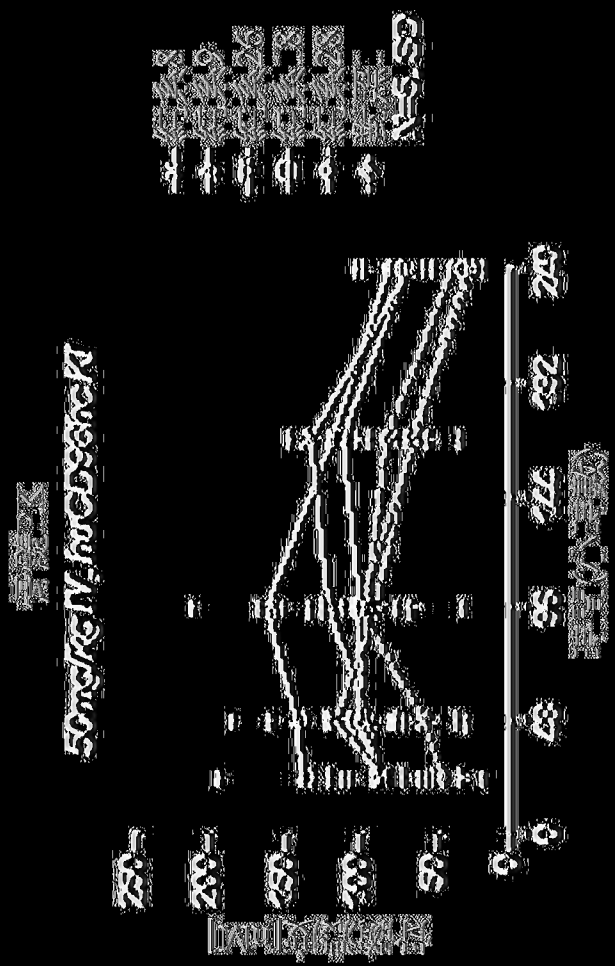
|(圖 12B)|


宜賓縣分
hCD98heavy chain/Fc(mg/kg/d)
第1天
第2天
第4天
純系8
純系9
純系26
純系18
純系28
對照1

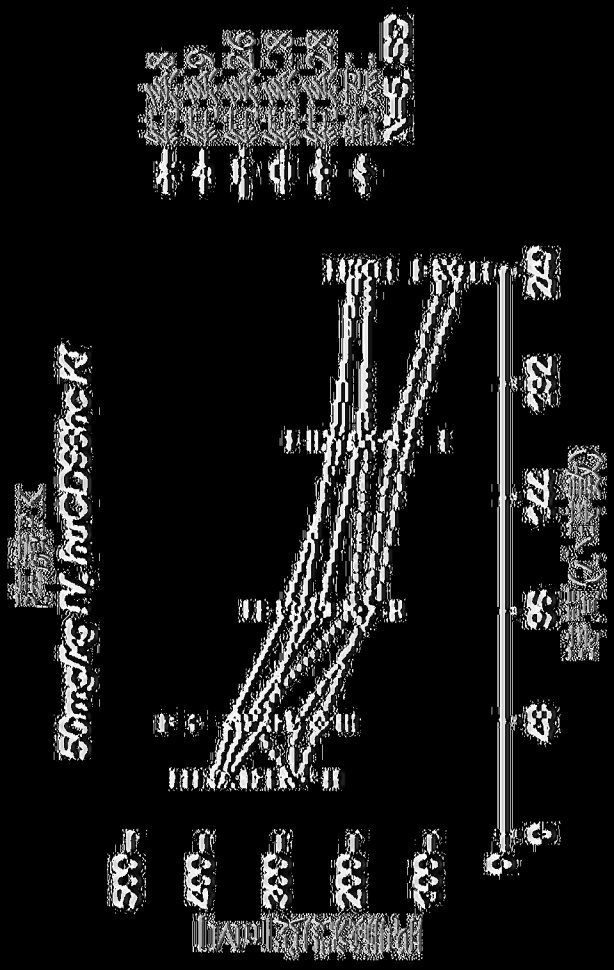
[圖 13]



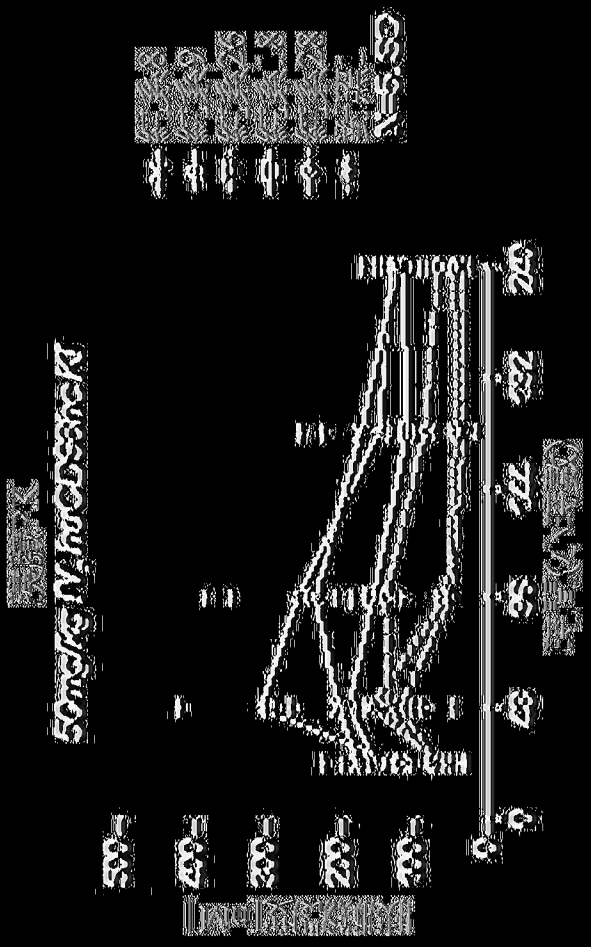
[圖 14A]



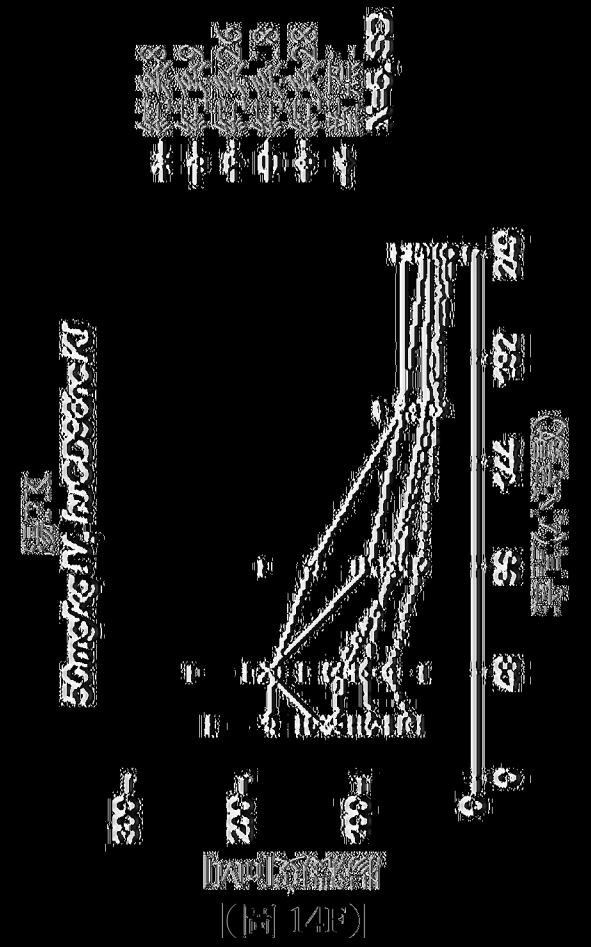
|(圖 14C)|



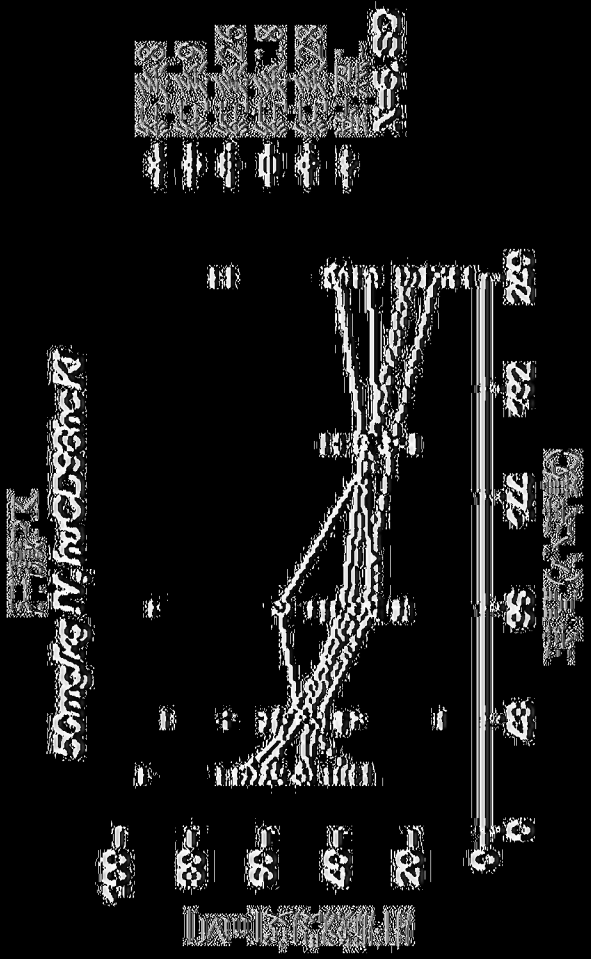
[(圖 14D)]



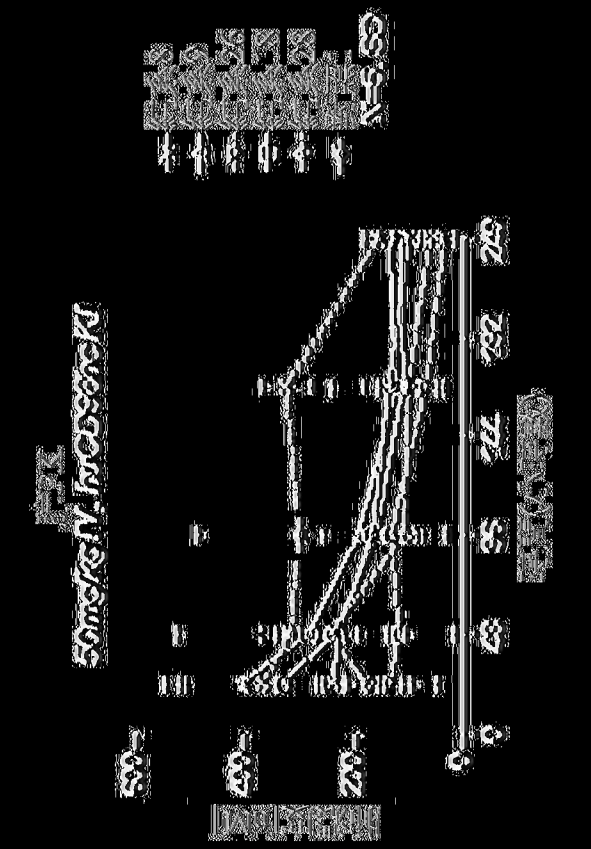
[(圖 14E)]



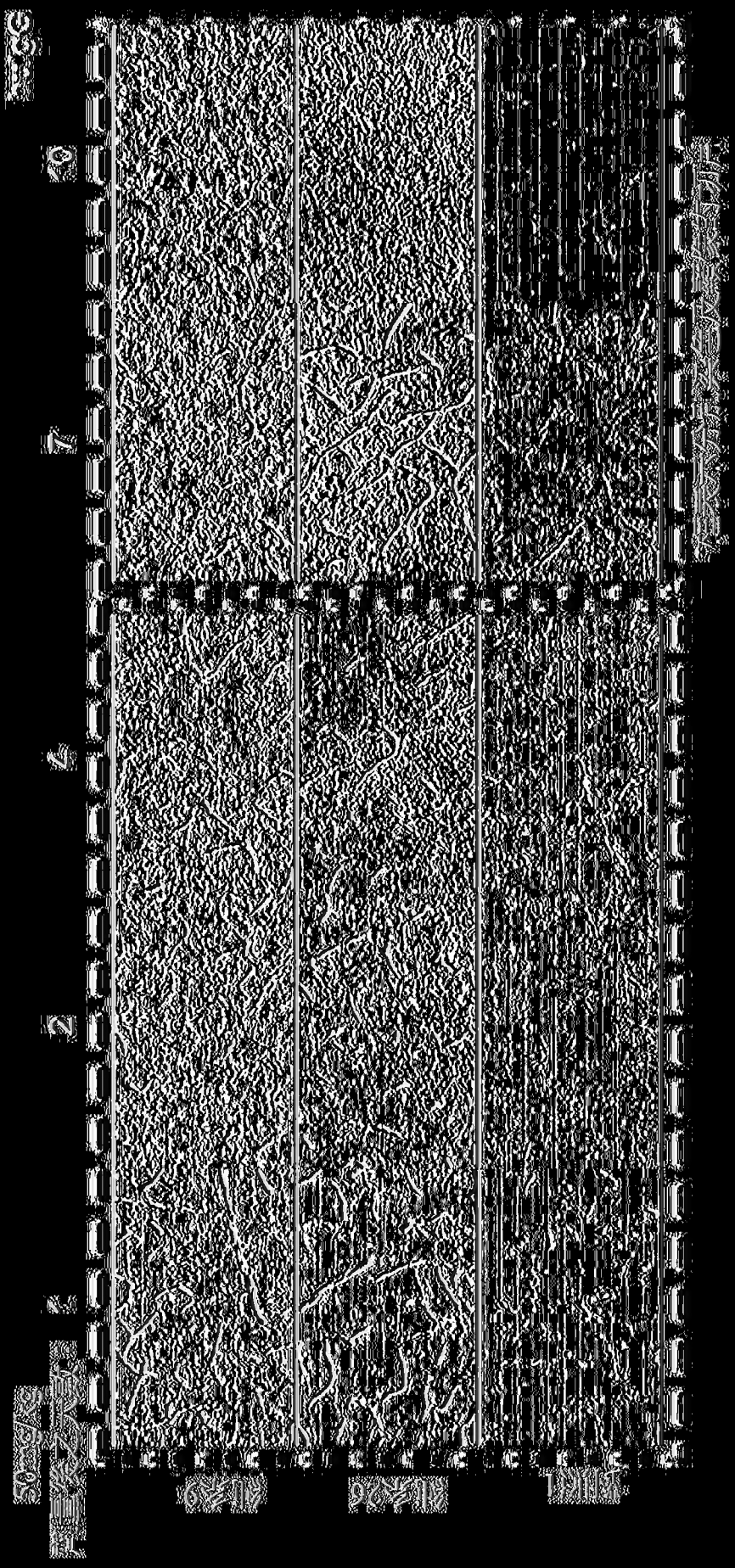
[(圖 14F)]



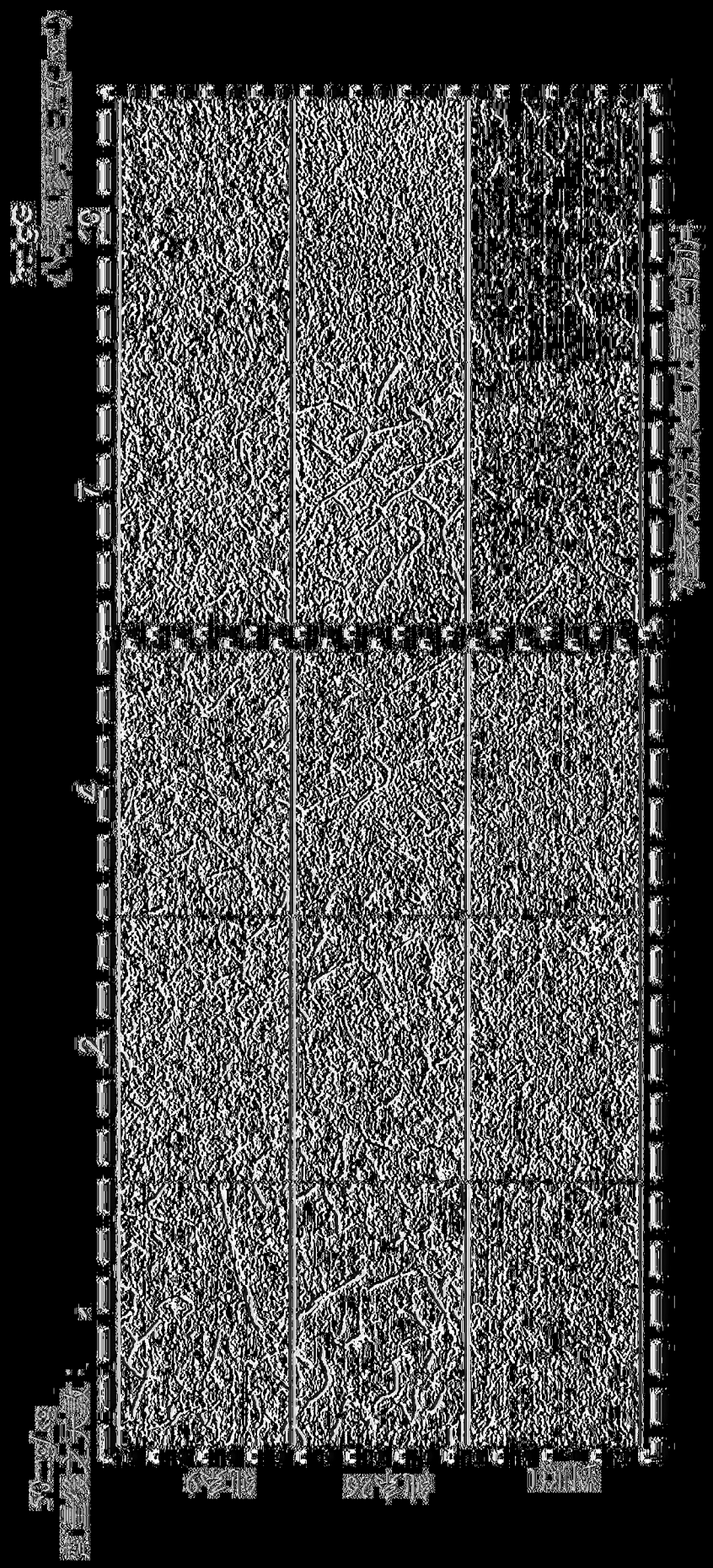
[(圖 14G)]



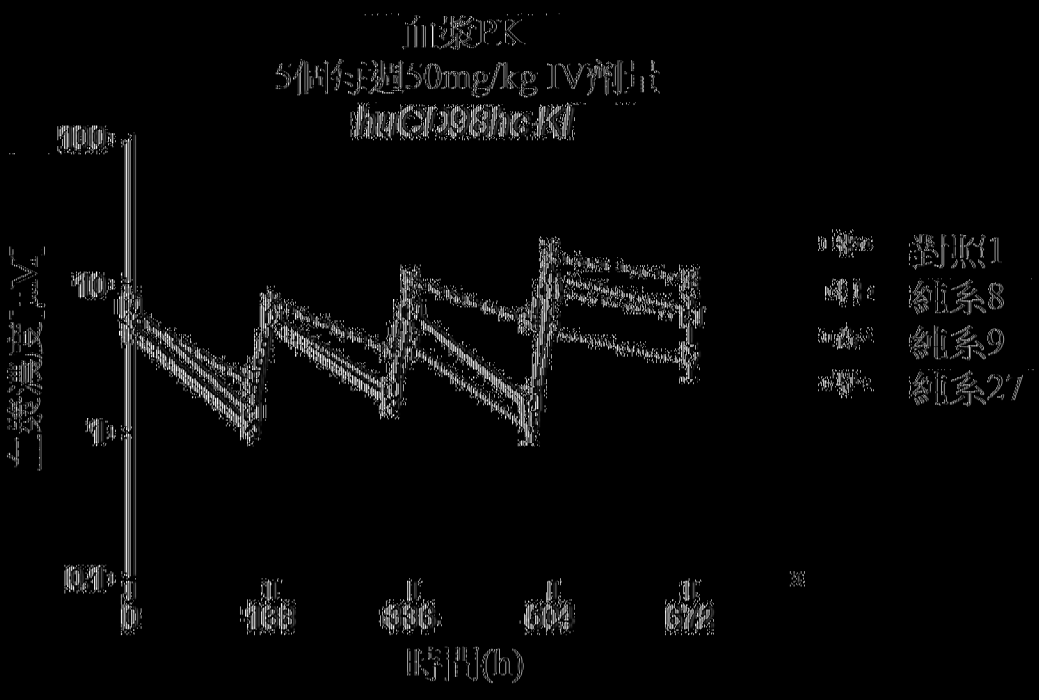
[(圖 14H)]



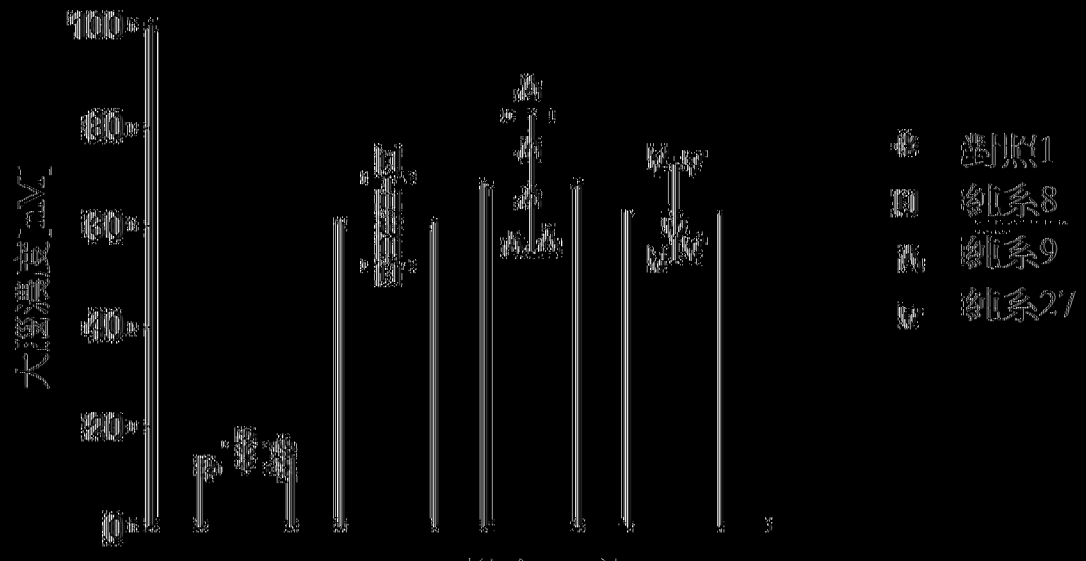
[圖 15]



[圖 16]

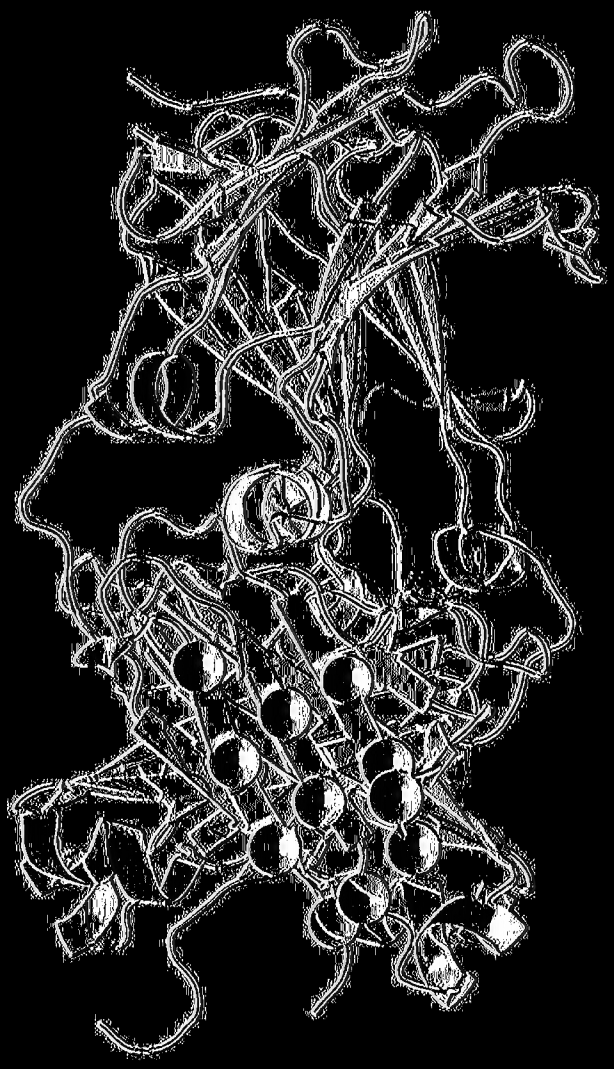

血漿PK
5個体週50mg/kg IV劑量
huCD98hc-Kl
100
10
1
0.1
0
168
336
504
672
時間(h)
對照1
組系8
組系9
組系27

[(圖 1'A)]

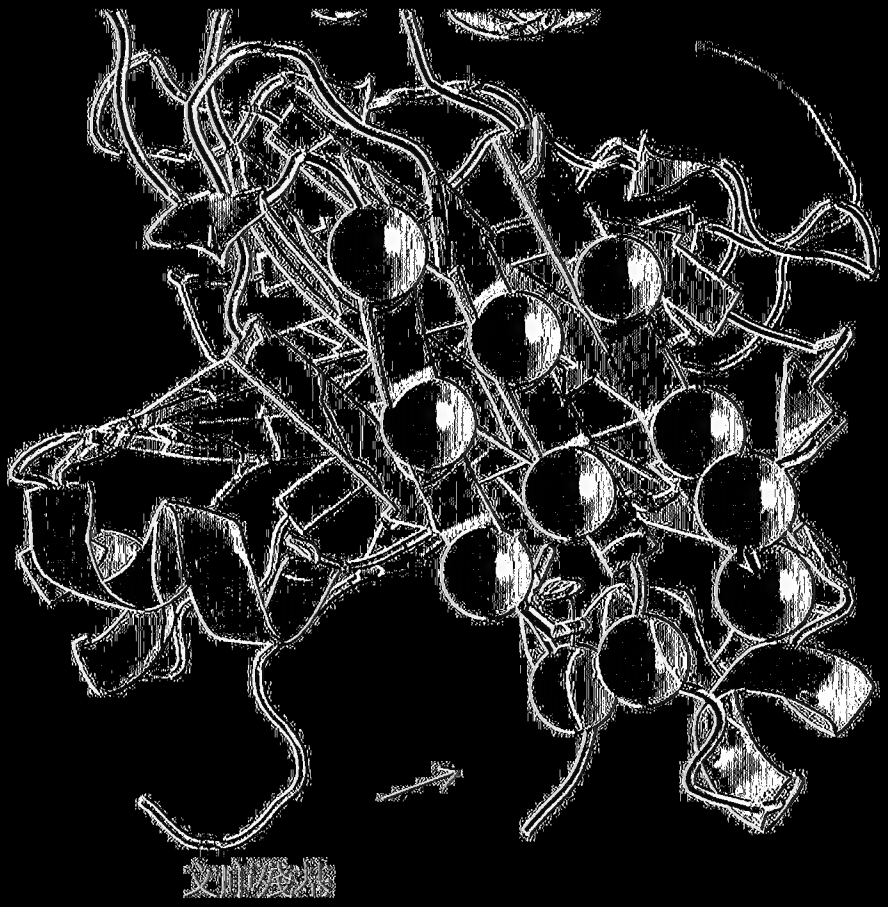

大腦中之|hu[gG]|
5個体週50mg/kg IV劑量
最後劑量後24小時：huCD98hc Kl
100
80
60
40
20
0
對照1
組系8
組系9
組系27

[(圖 1'B)]

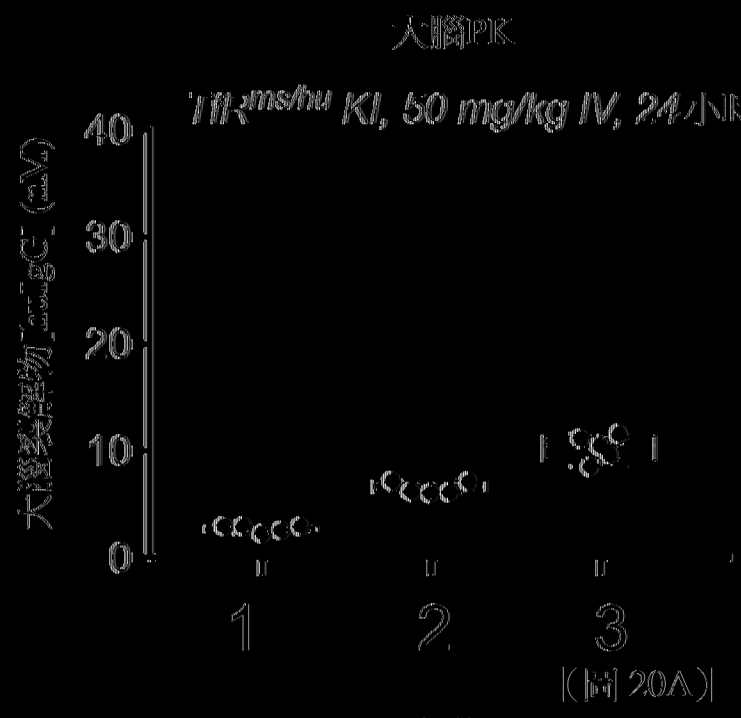
圖 18



|(圖 19A)|

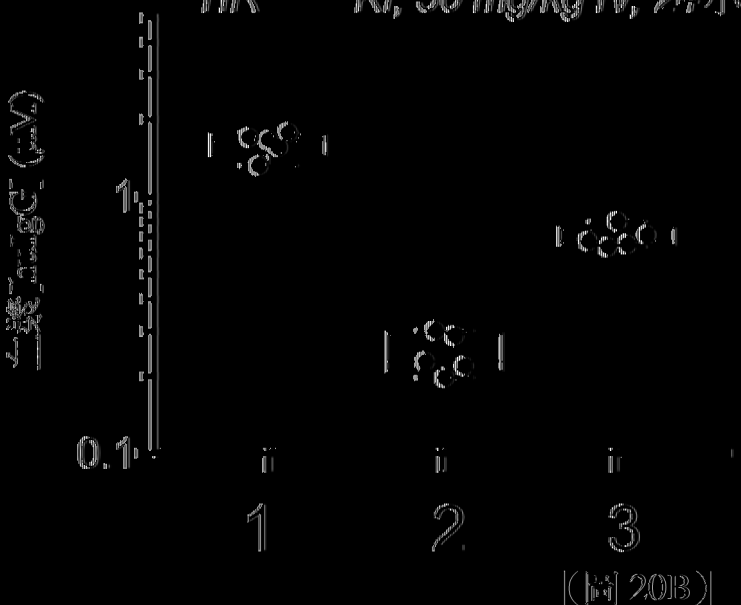


[圖 19B]



1 抗BACE1對照(218)
2 組系6.5.11.5.42 1價:218
3 組系6.5.11.5.42 1價:218

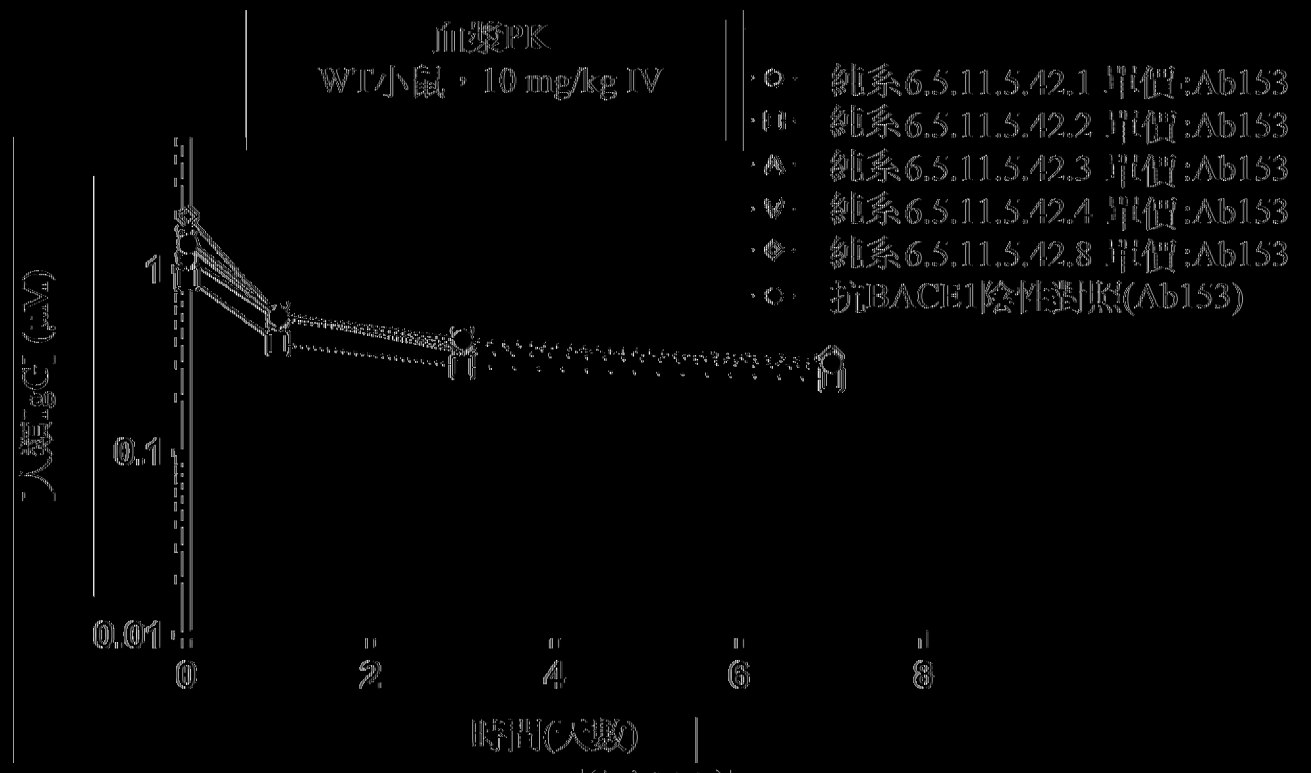
圖 20A



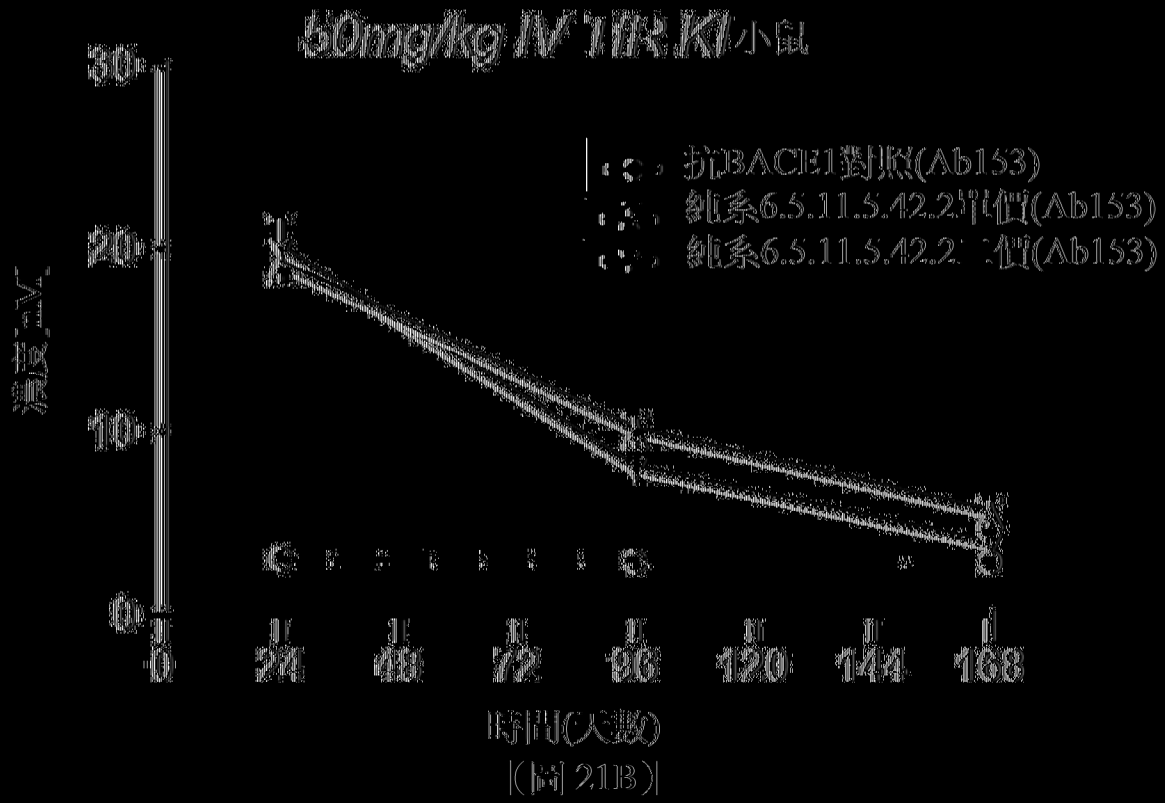
1 抗BACE1對照(218)
2 組系6.5.11.5.42 1價:218
3 組系6.5.11.5.42 1價:218

圖 20B

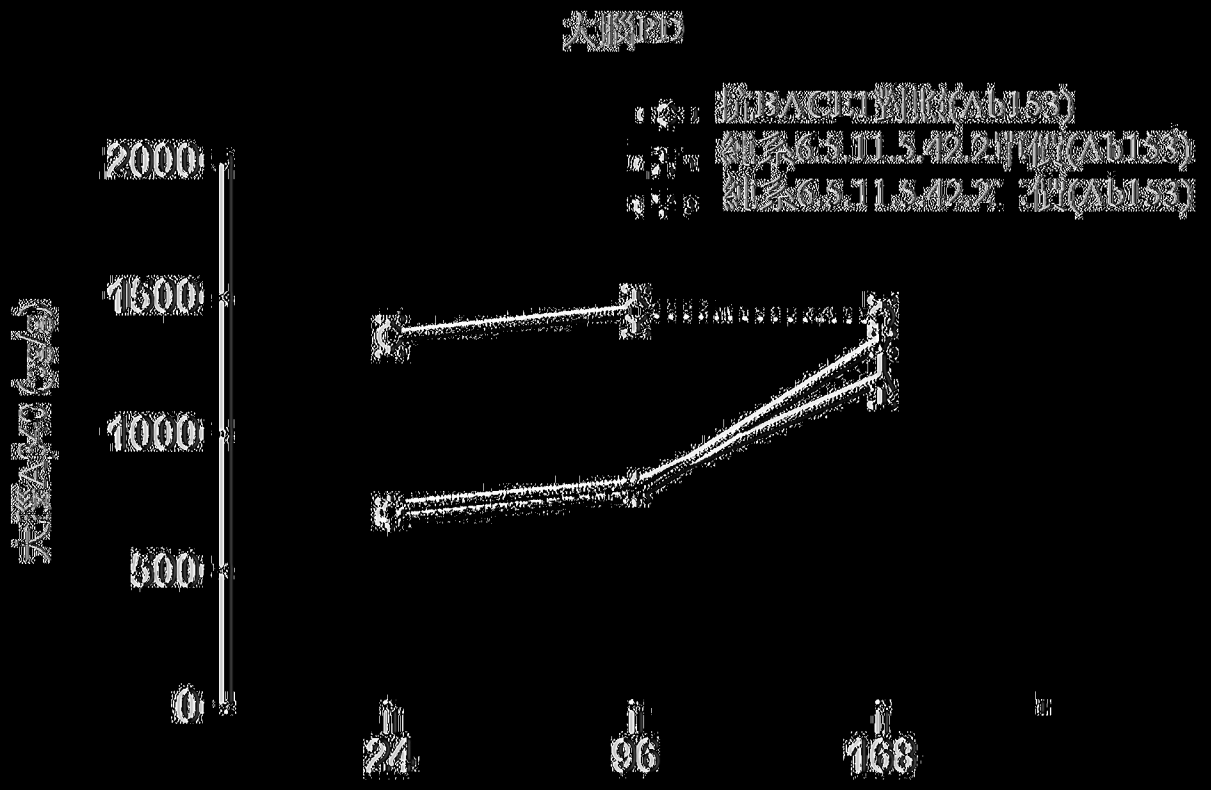

大腦PD:Aβ40
1μg/ml/hu KI, 50 mg/kg IV, 24小時
2000
1500
1000
500
0
1
2
3
1 抗BACE1對照(208)
2 鉅系6.5.11.5.42 1價:208
3 鉅系6.5.11.5.42單價:208
(同 20C)


血漿PK
WT小鼠，10 mg/kg IV
純系6.5.11.5.42.1 單價:Ab153
純系6.5.11.5.42.2 單價:Ab153
純系6.5.11.5.42.3 單價:Ab153
純系6.5.11.5.42.4 單價:Ab153
純系6.5.11.5.42.8 單價:Ab153
抗BACE1陰性對照(Ab153)
血漿濃度(μg/mL)
1
0.1
0.01
0
2
4
6
8
時間(天數)

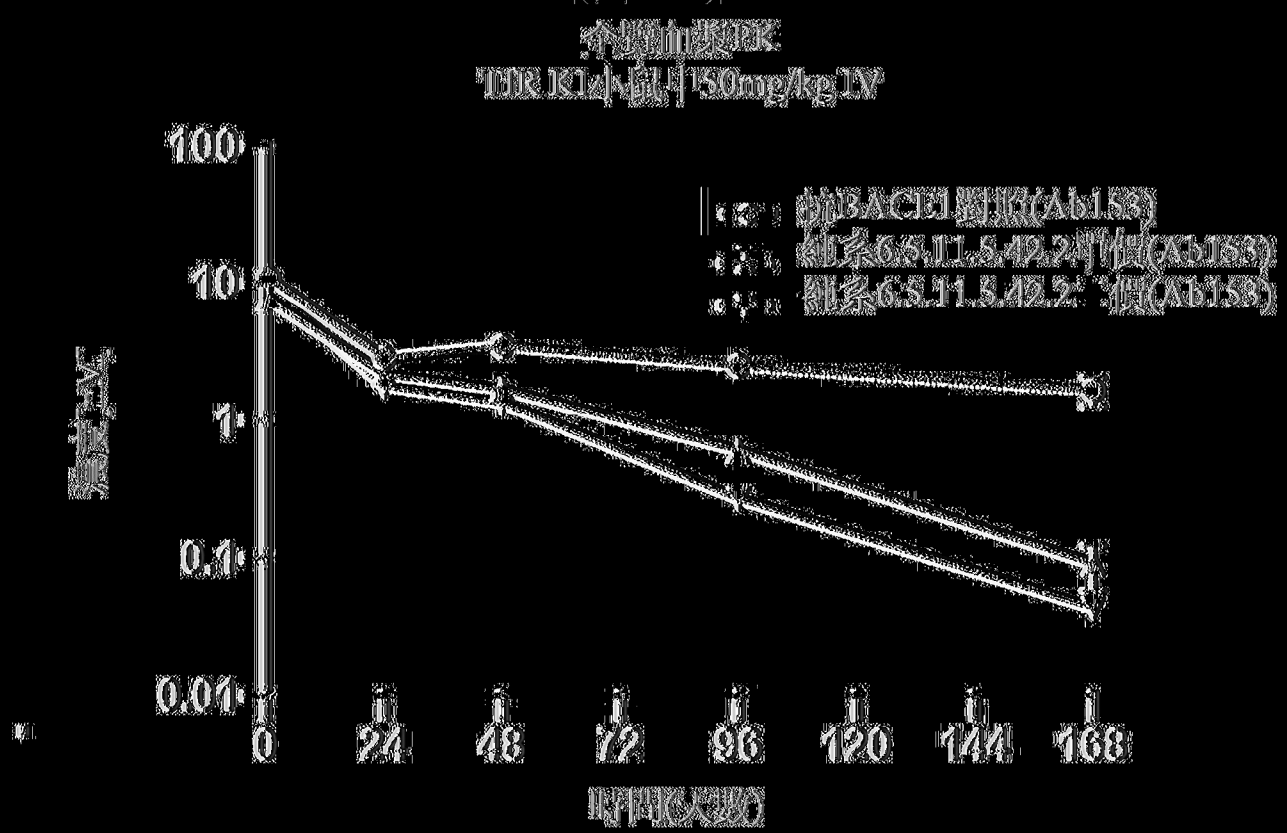
|(圖 21A)|


全腦大腦PK
50mg/kg IV 1隻 KI小鼠
抗BACE1對照(Ab153)
純系6.5.11.5.42.2單價(Ab153)
純系6.5.11.5.42.2 單價(Ab153)
腦濃度(ng/g)
30
20
10
0
0
24
48
72
96
120
144
168
時間(天數)

|(圖 21B)|

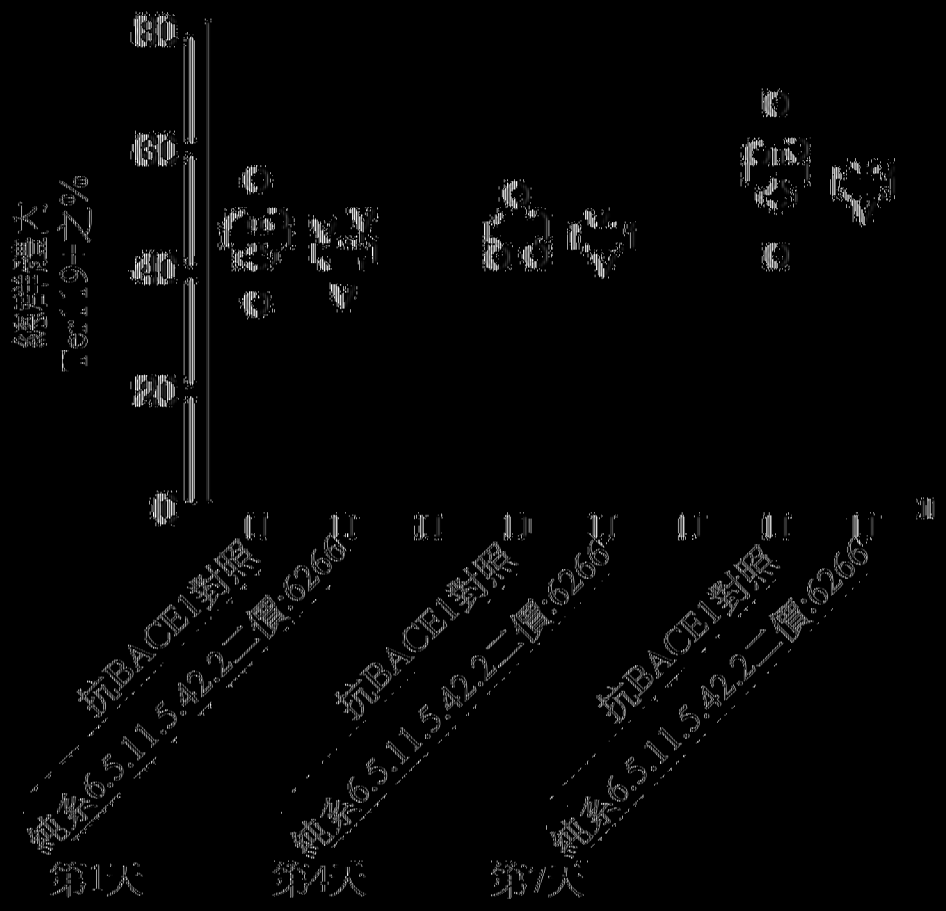

大鼠PD
抗BACE1對照抗體(Ab1.53)
純系6.5.11.5.42.2.1嵌合(Ab1.53)
純系6.5.11.5.42.2.3嵌合(Ab1.53)
2000
1600
1000
500
0
24
96
168
給藥後之小時數

圖(圖 21C)

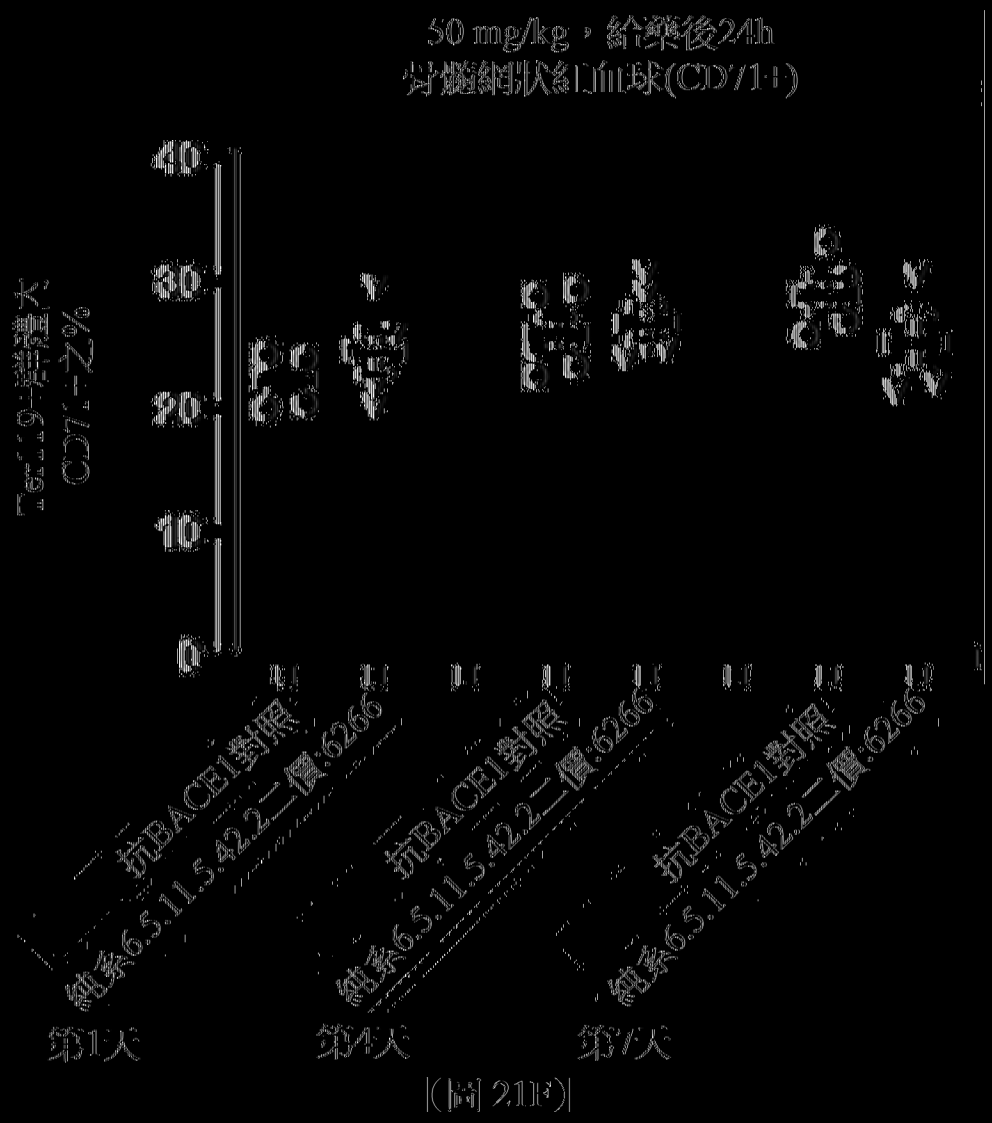

平均血漿濃度
TBR163小鼠,150mg/kg IV
抗BACE1對照抗體(Ab1.53)
純系6.5.11.5.42.2.1嵌合(Ab1.53)
純系6.5.11.5.42.2.3嵌合(Ab1.53)
100
10
1
0.1
0.01
0
24
48
72
96
120
144
168
時間(天數)

圖(圖 21D)

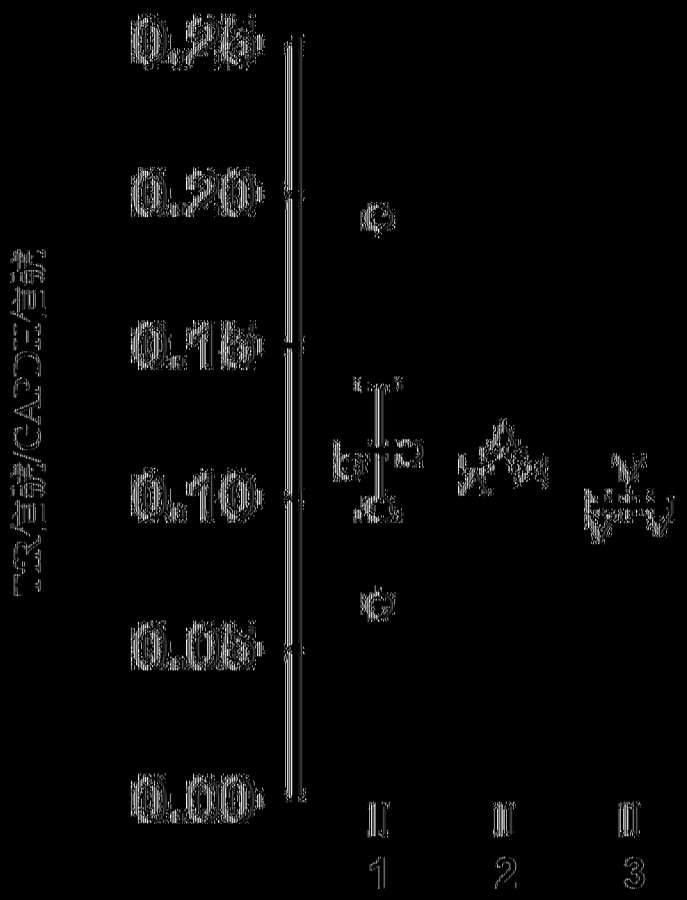
50 mg/kg，給藥後24h
Ter119+紅血球



[(時 21E)]

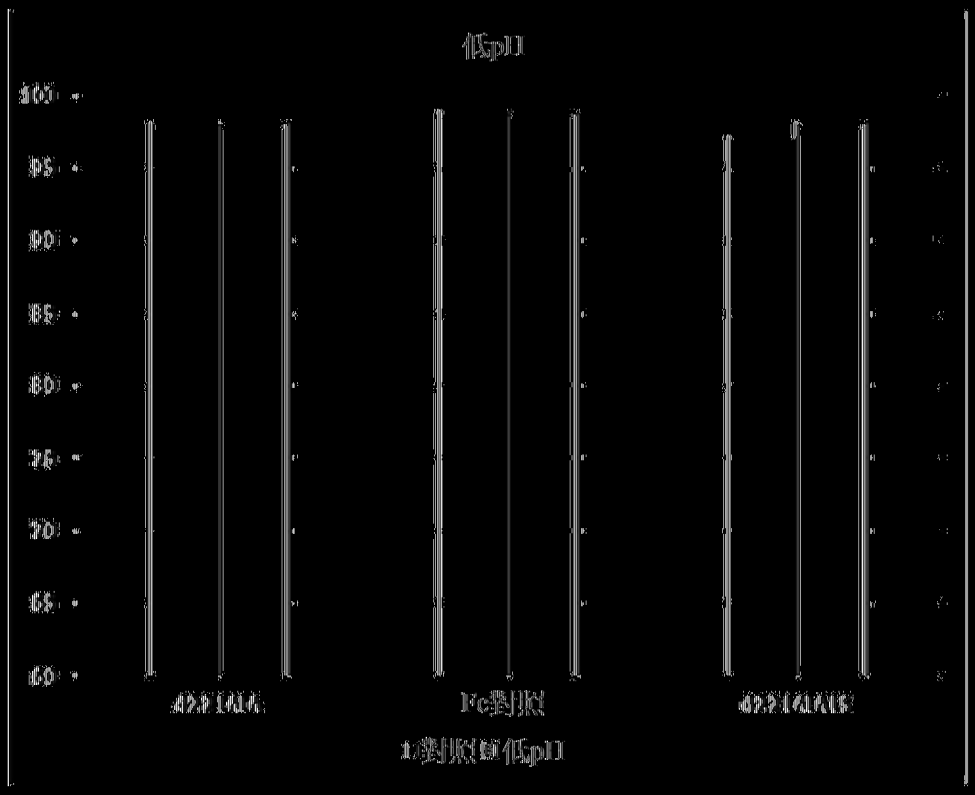

50 mg/kg，給藥後24h
骨髓細胞CD71+
40
30
20
10
0
第1天
第7天
第7天
抗BACE1對照
組織6.5.11.5.42.2—價.6266
抗BACE1對照
組織6.5.11.5.42.2—價.6266
抗BACE1對照
組織6.5.11.5.42.2—價.6266

[(圖 21E)]

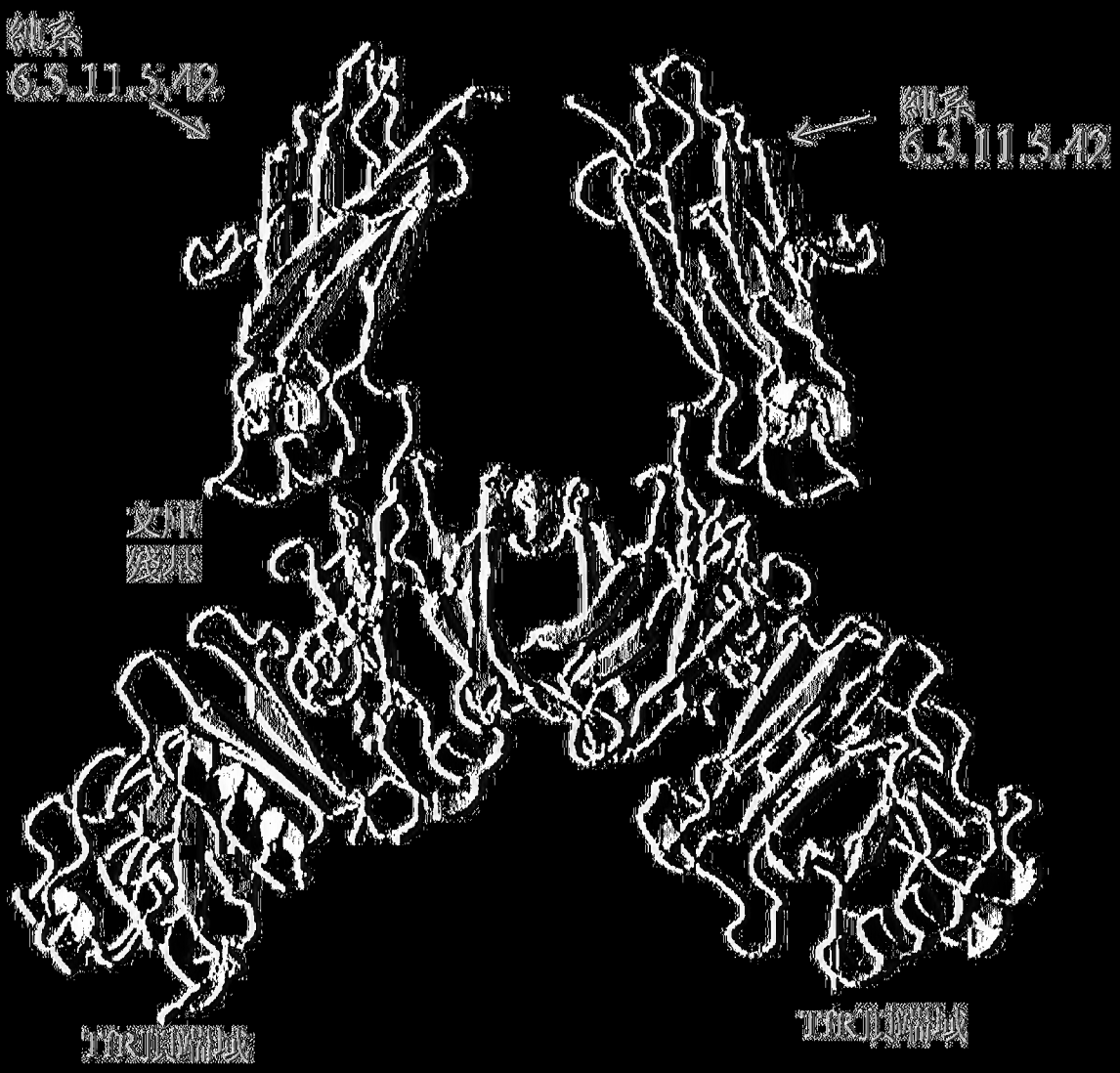


1. 抗BACE1對照(Ab153)
2. 純系6.5.11.5.42.2單價:Ab153
3. 純系6.5.11.5.42.2二價:Ab153

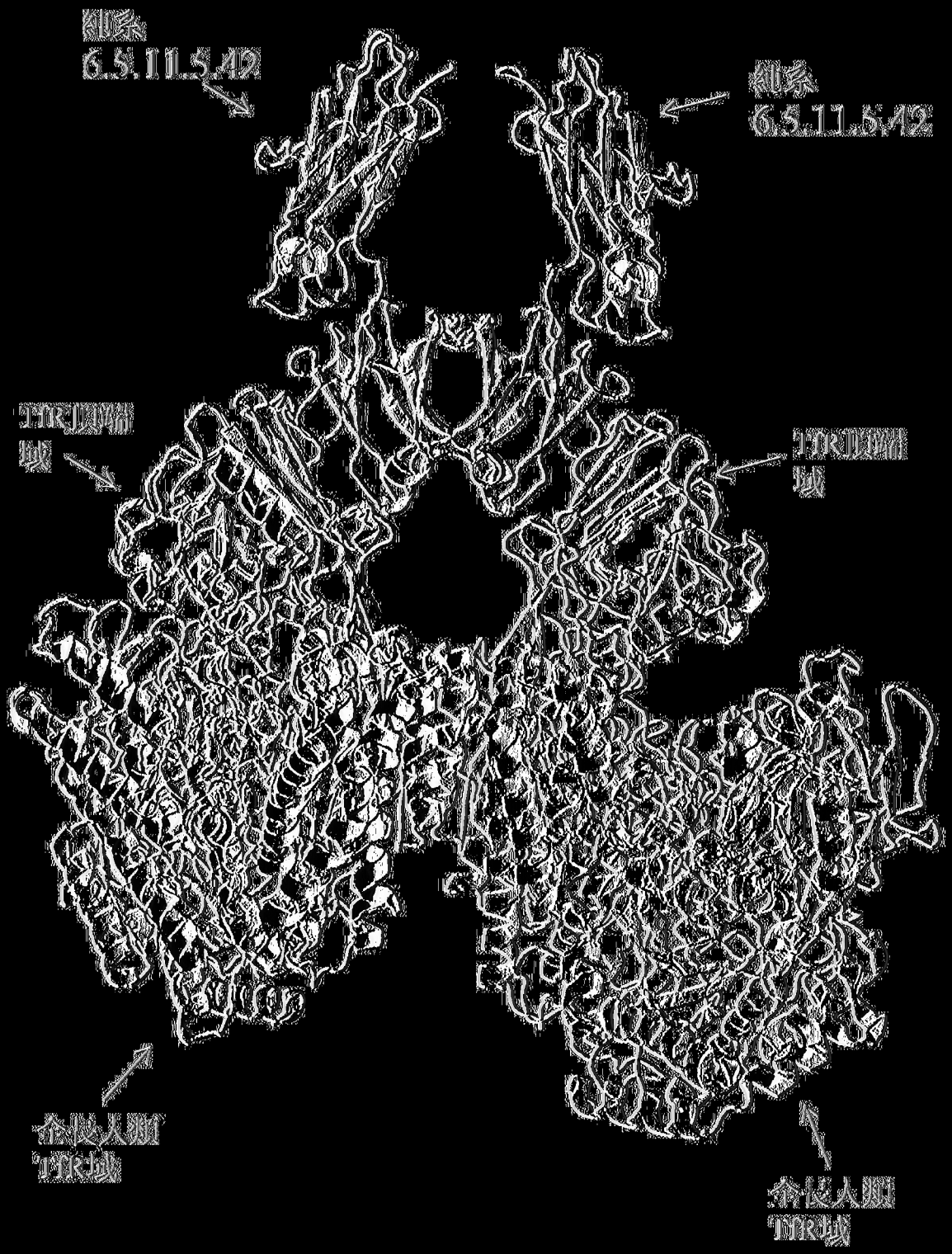
圖(共21G)



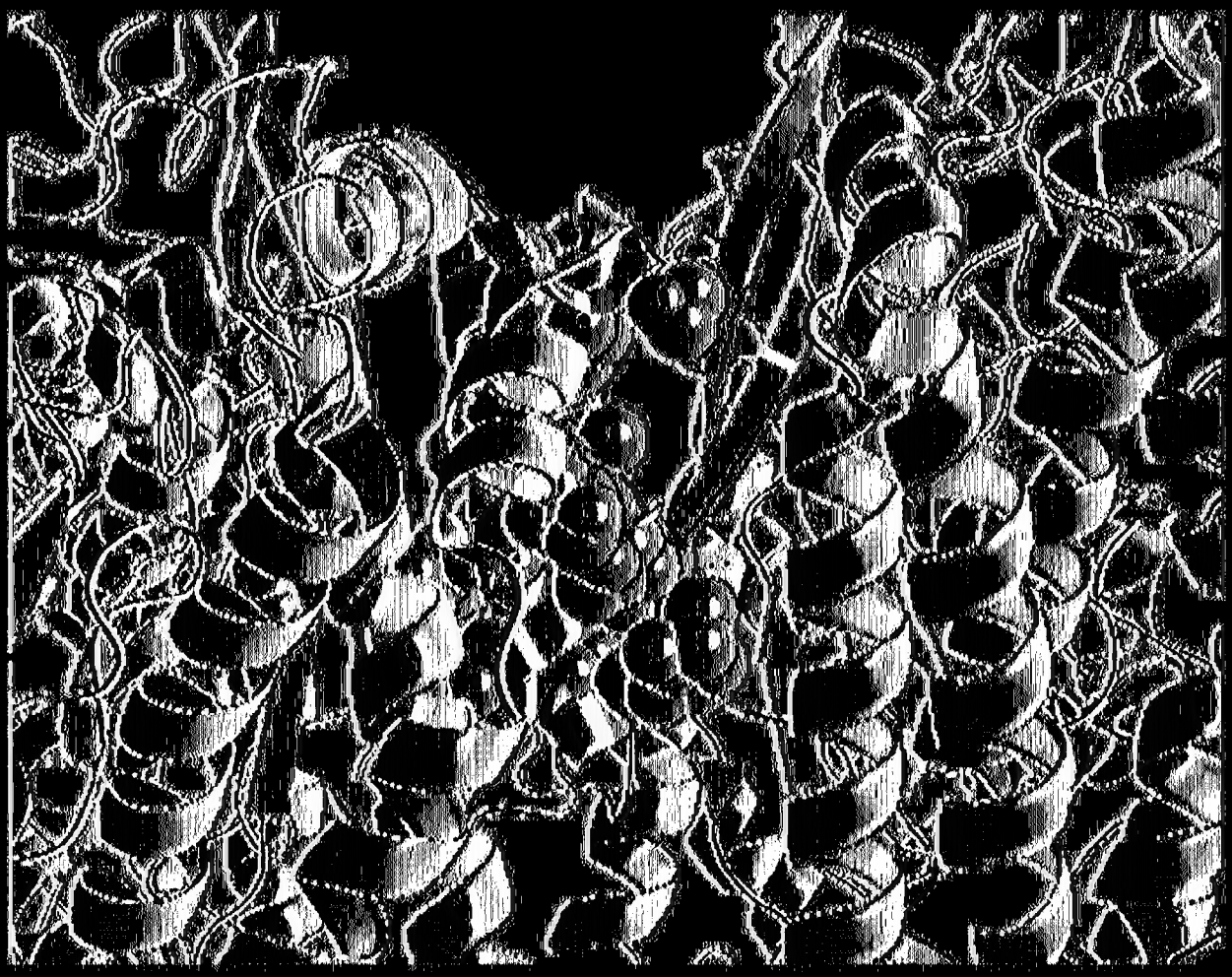
[圖 22]



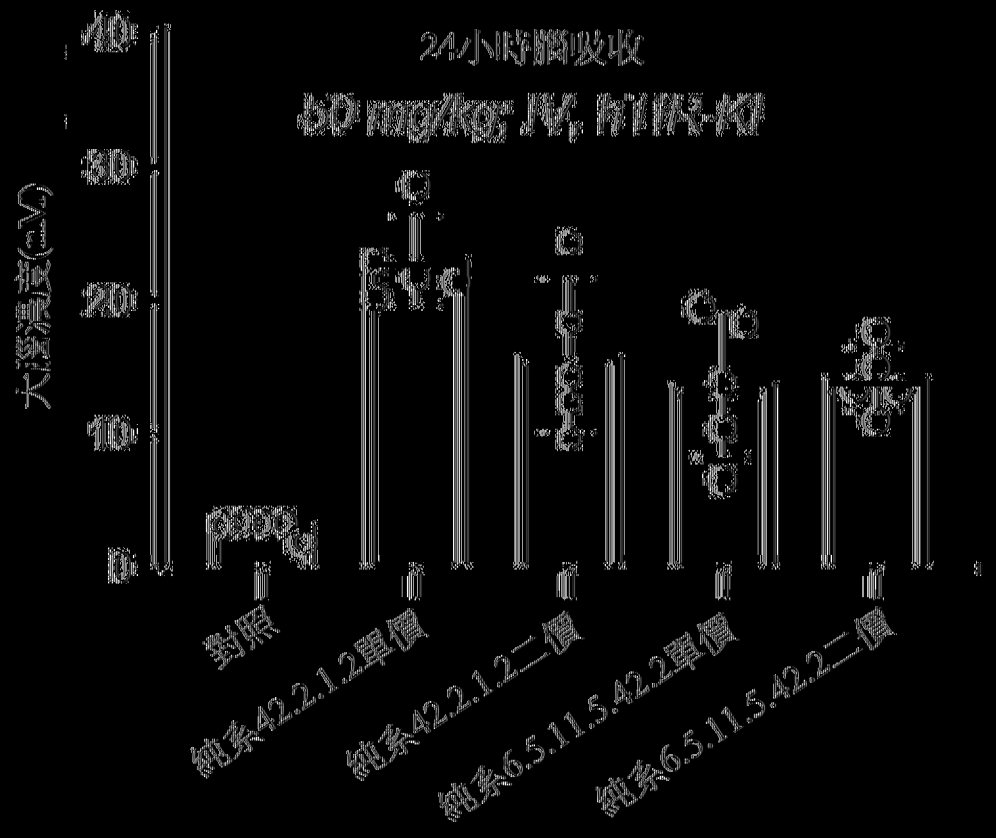
[(時 23A)]



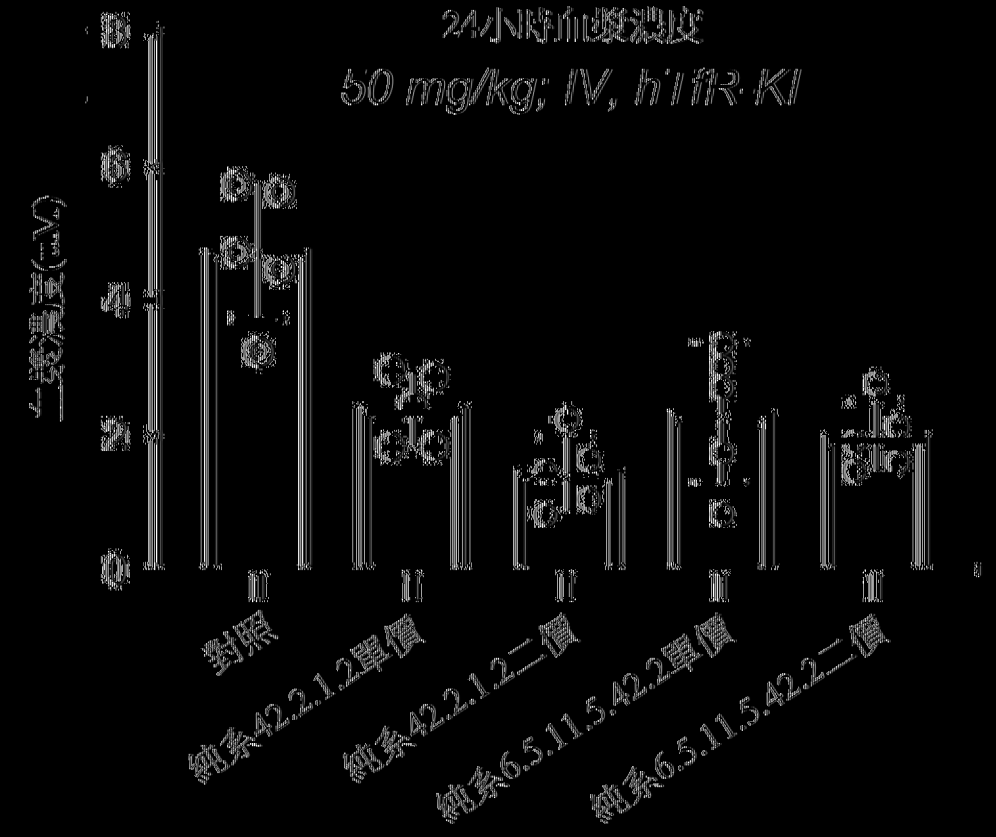
[圖 23B]



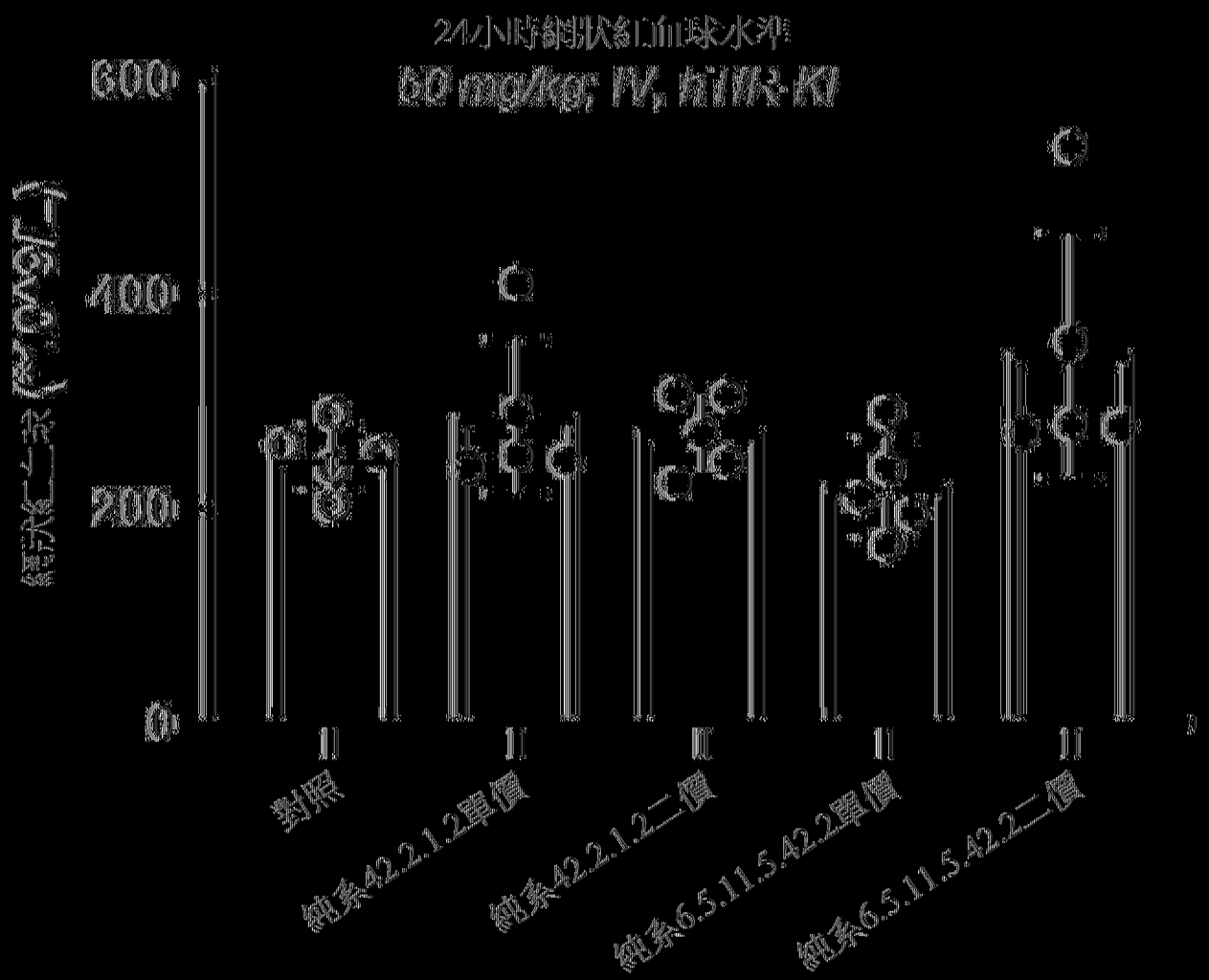
[(圖 23C)]


24小時腦吸收
50 mg/kg; IV, 肝腸-KI
大鼠腦濃度(ng/g)
0
10
20
30
40
對照
純系42.2.1.2單價
純系42.2.1.2二價
純系6.5.11.5.42.2單價
純系6.5.11.5.42.2二價

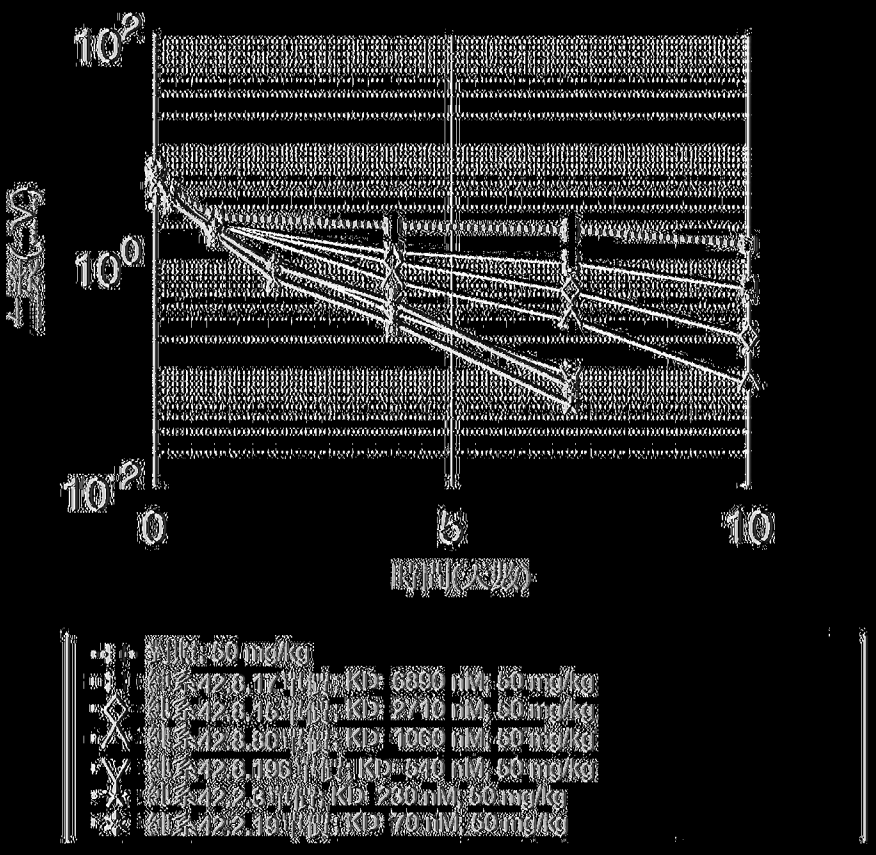
[圖 2A]


24小時血漿濃度
50 mg/kg; IV, 肝腸-KI
血漿濃度(ng/mL)
0
2
4
6
8
對照
純系42.2.1.2單價
純系42.2.1.2二價
純系6.5.11.5.42.2單價
純系6.5.11.5.42.2二價

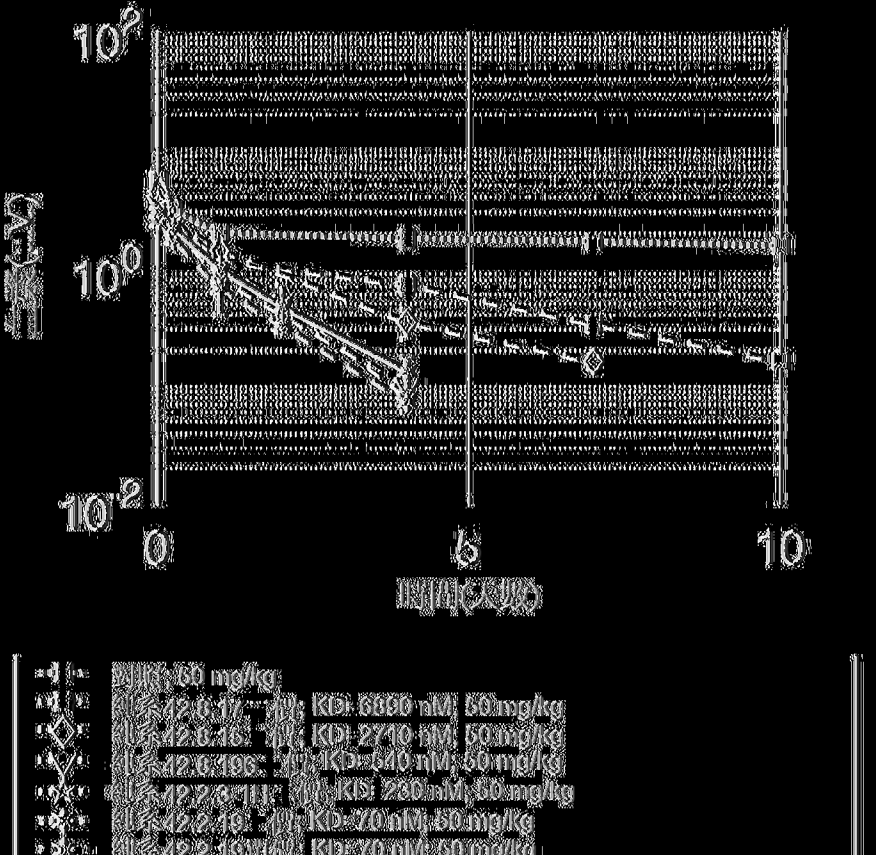
[圖 2B]


24小時網狀紅血球水準
60 mg/kg, IV, 前脈-KI
600
400
200
0
對照
純系42.2.1.2單價
純系42.2.1.2二價
純系6.5.11.5.42.2單價
純系6.5.11.5.42.2二價

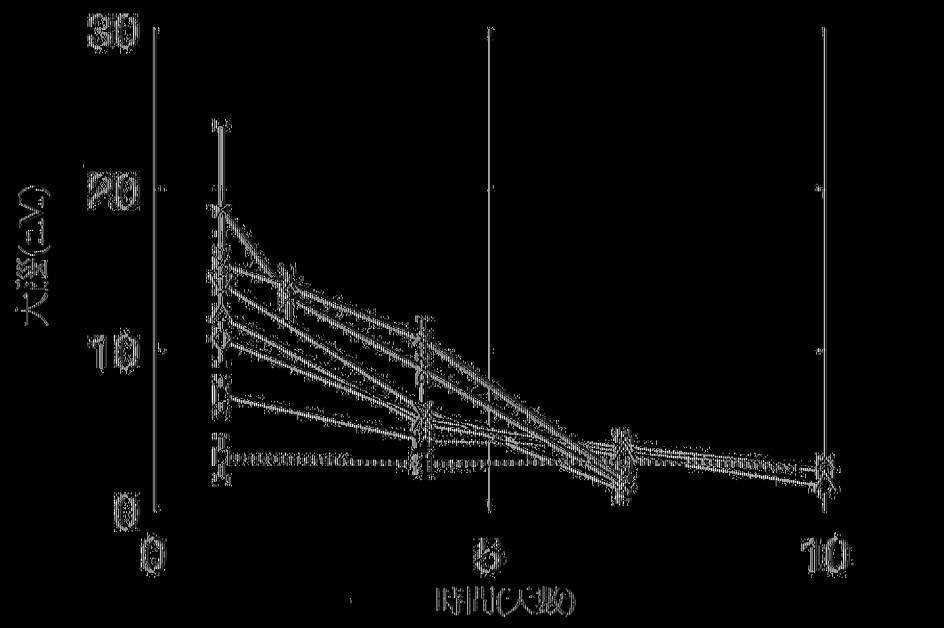
[(圖 25)]


10^2
10^0
10^-2
0
5
10
時間(天數)
對照: 60 mg/kg
化合物42.6.17: KD: 6880 nM; 60 mg/kg
化合物42.6.16: KD: 2710 nM; 60 mg/kg
化合物42.6.80: KD: 1960 nM; 60 mg/kg
化合物42.6.196: KD: 540 nM; 60 mg/kg
化合物42.2.3: KD: 230 nM; 60 mg/kg
化合物42.2.19: KD: 70 nM; 60 mg/kg

[圖 26A]

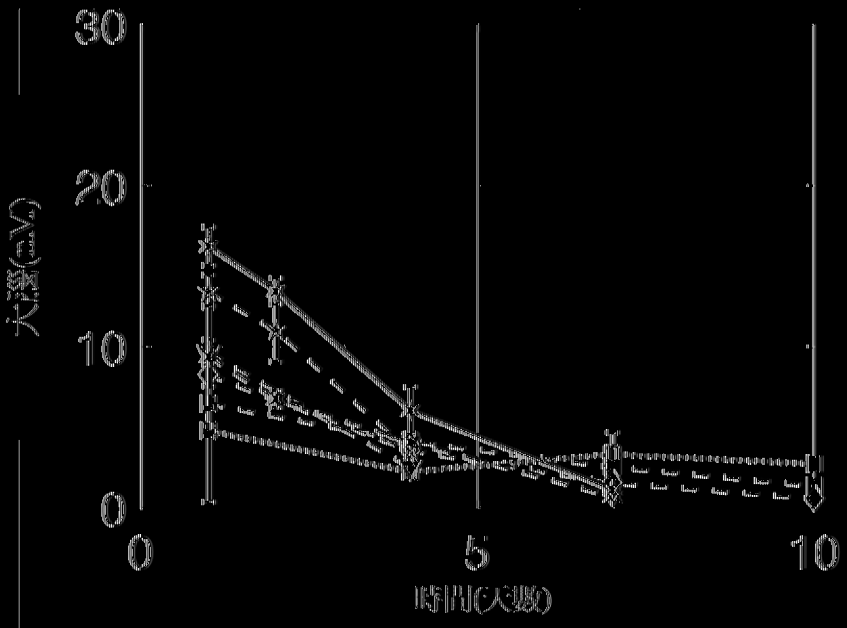

10^2
10^0
10^-2
0
5
10
時間(天數)
對照: 60 mg/kg
化合物42.6.17: KD: 6880 nM; 60 mg/kg
化合物42.6.16: KD: 2710 nM; 60 mg/kg
化合物42.6.196: KD: 540 nM; 60 mg/kg
化合物42.2.3: KD: 230 nM; 60 mg/kg
化合物42.2.19: KD: 70 nM; 60 mg/kg
化合物42.2.19(TV): KD: 70 nM; 60 mg/kg

[圖 26B]



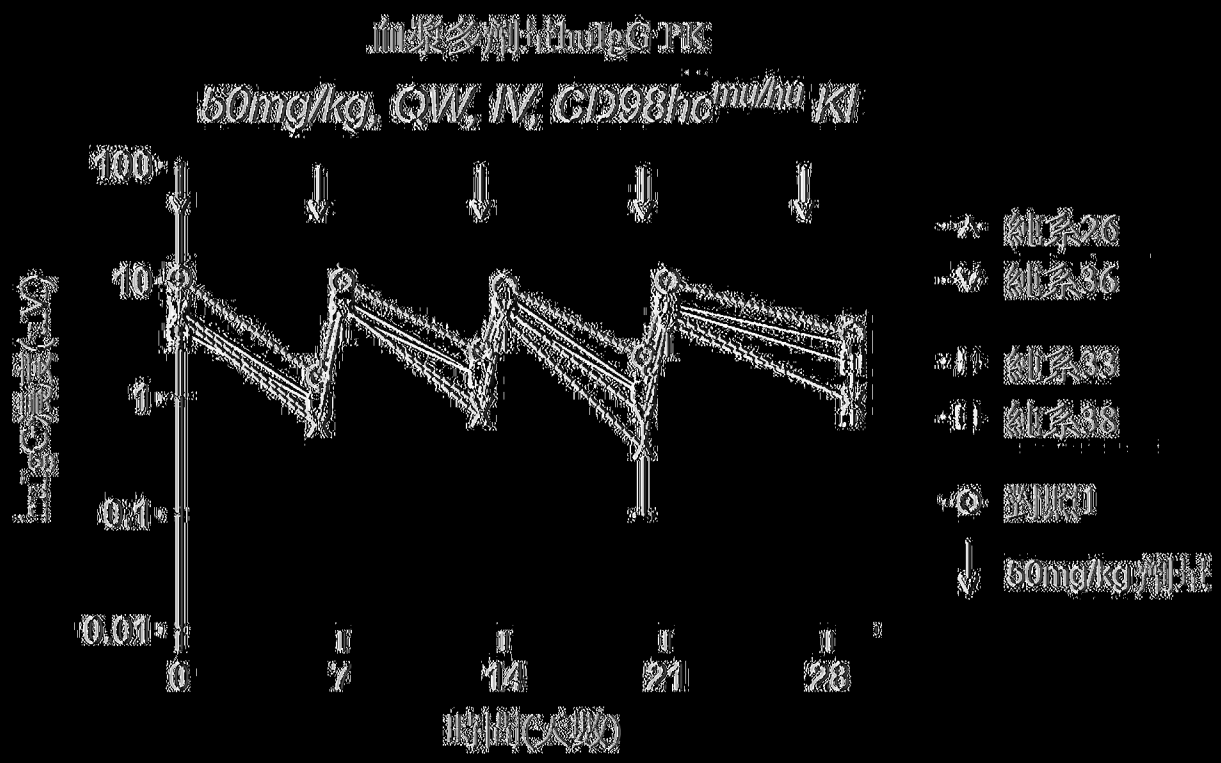
對照; 50 mg/kg
純系42.8.17耳值; KD= 6890 nM; 50 mg/kg
純系42.8.15耳值; KD= 2710 nM; 50 mg/kg
純系42.8.80耳值; KD= 1060 nM; 50 mg/kg
純系42.8.196耳值; KD= 540 nM; 50 mg/kg
純系42.2.3耳值; KD= 230 nM; 50 mg/kg
純系42.2.19耳值; KD= 70 nM; 50 mg/kg

[圖 26C]



對照; 50 mg/kg
純系42.8.17耳值; KD= 6890 nM; 50 mg/kg
純系42.8.15耳值; KD= 2710 nM; 50 mg/kg
純系42.8.196耳值; KD= 540 nM; 50 mg/kg
純系42.2.3.11耳值; KD= 230 nM; 50 mg/kg
純系42.2.19耳值; KD= 70 nM; 50 mg/kg
純系42.2.19耳值; KD= 70 nM; 50 mg/kg

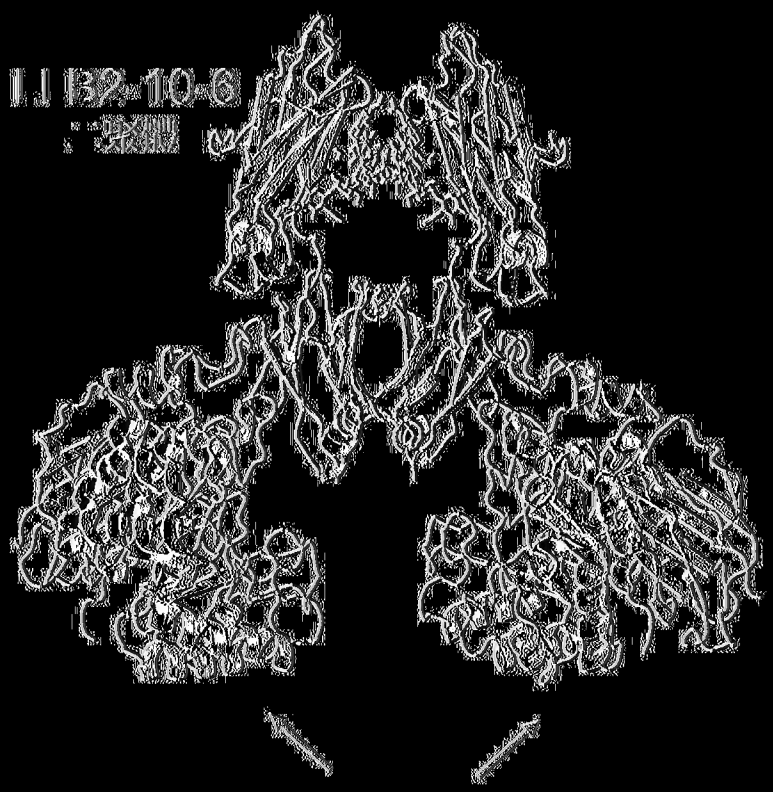
[圖 26D]


血漿多劑hIgG PK
60mg/kg, QW, IV, CD98hc mu/hu KI
100
10
1
0.1
0.01
0
7
14
21
28
時間(天數)
純系26
純系36
純系33
純系38
對照1
60mg/kg劑量

[圖 2/A]

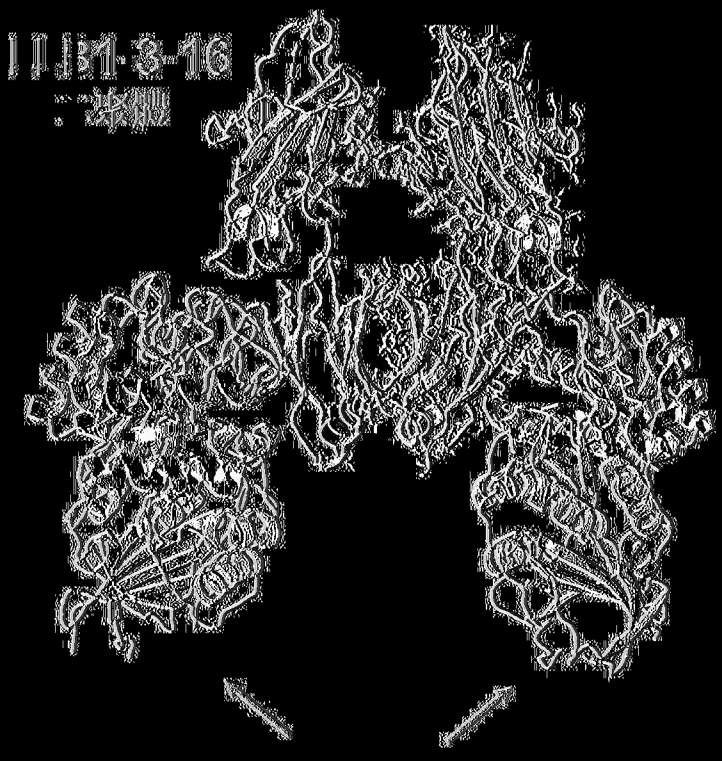

大腦多劑[hIgG]
60mg/kg QW, IV, CD98hc mu/hu KI
150
125
100
75
50
25
0
第5劑後24小時
純系26
純系36
純系33
純系38
對照1

[圖 2/B]



CD98hc

[(圖 28A)]



CD98hc

[(圖 28B)]

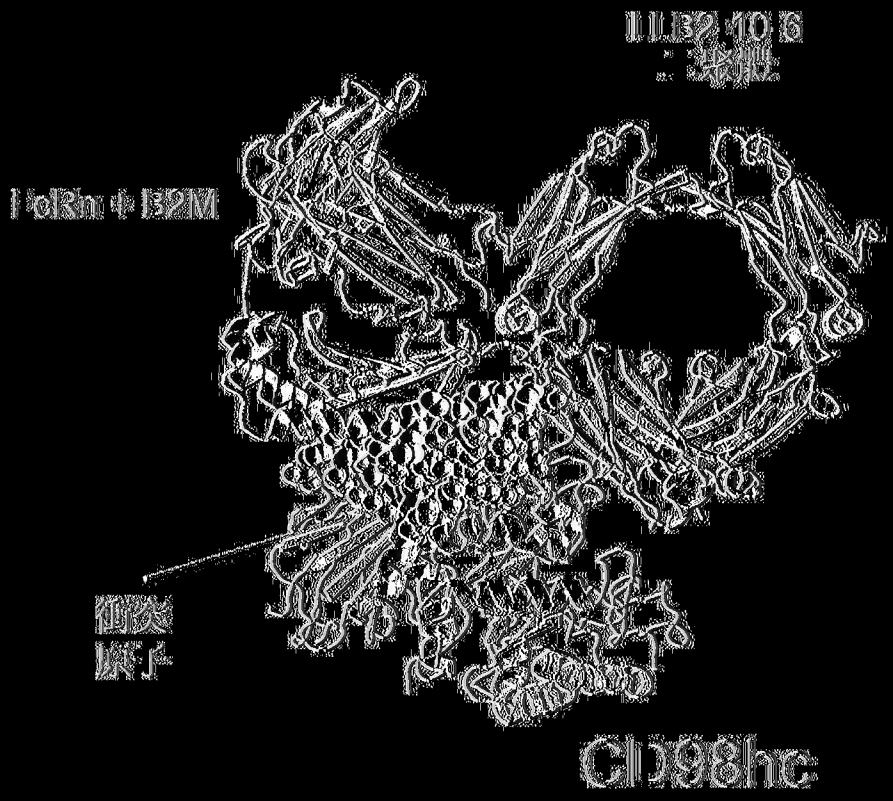
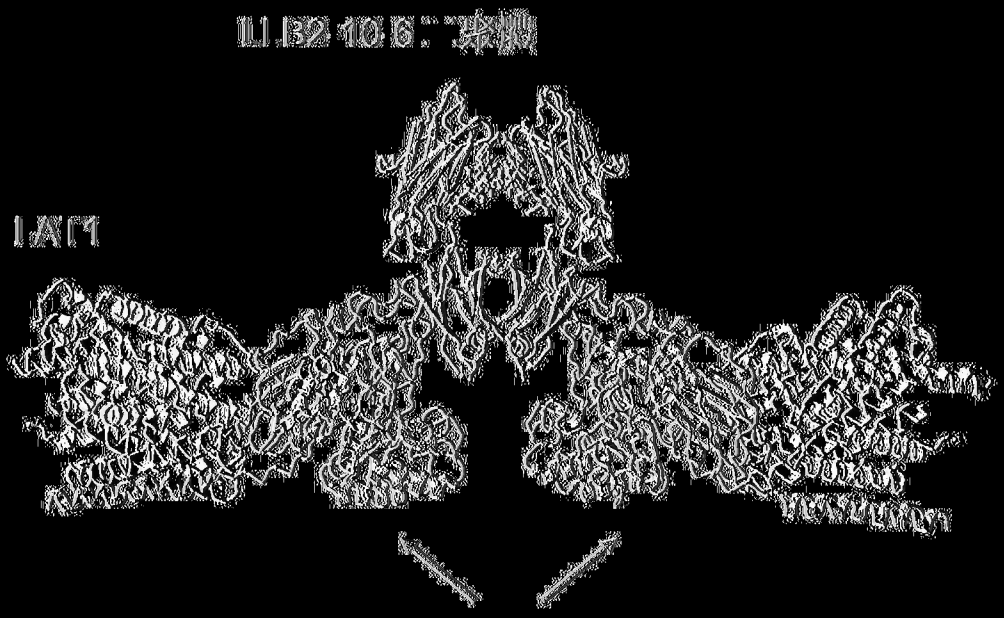

HLB2406
FcRn+B2M
細胞質
膜孔
Cl98hc

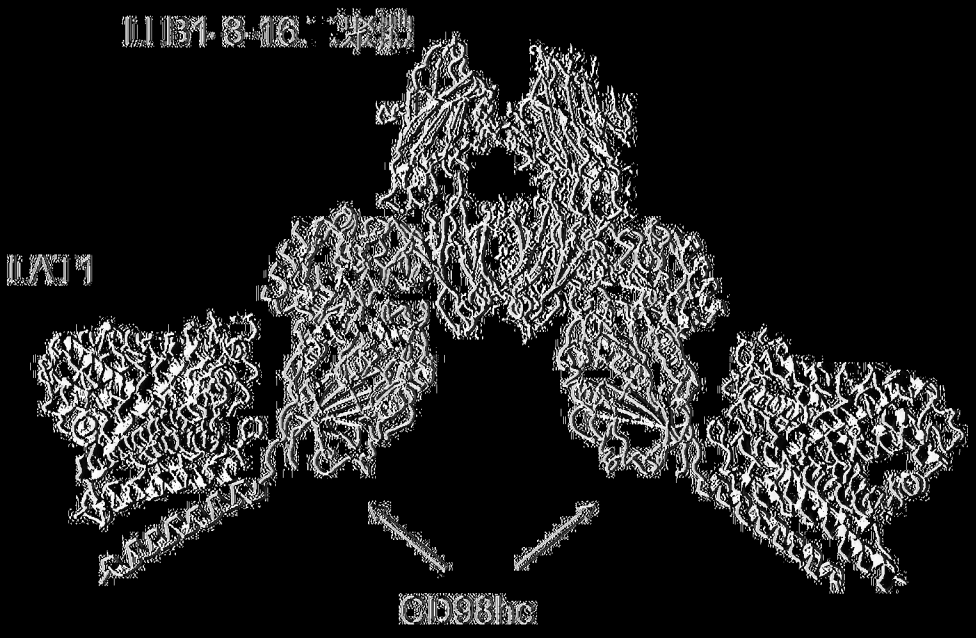
圖 29A


HLB3486
FcRn+B2M
細胞質
膜孔
Cl98hc

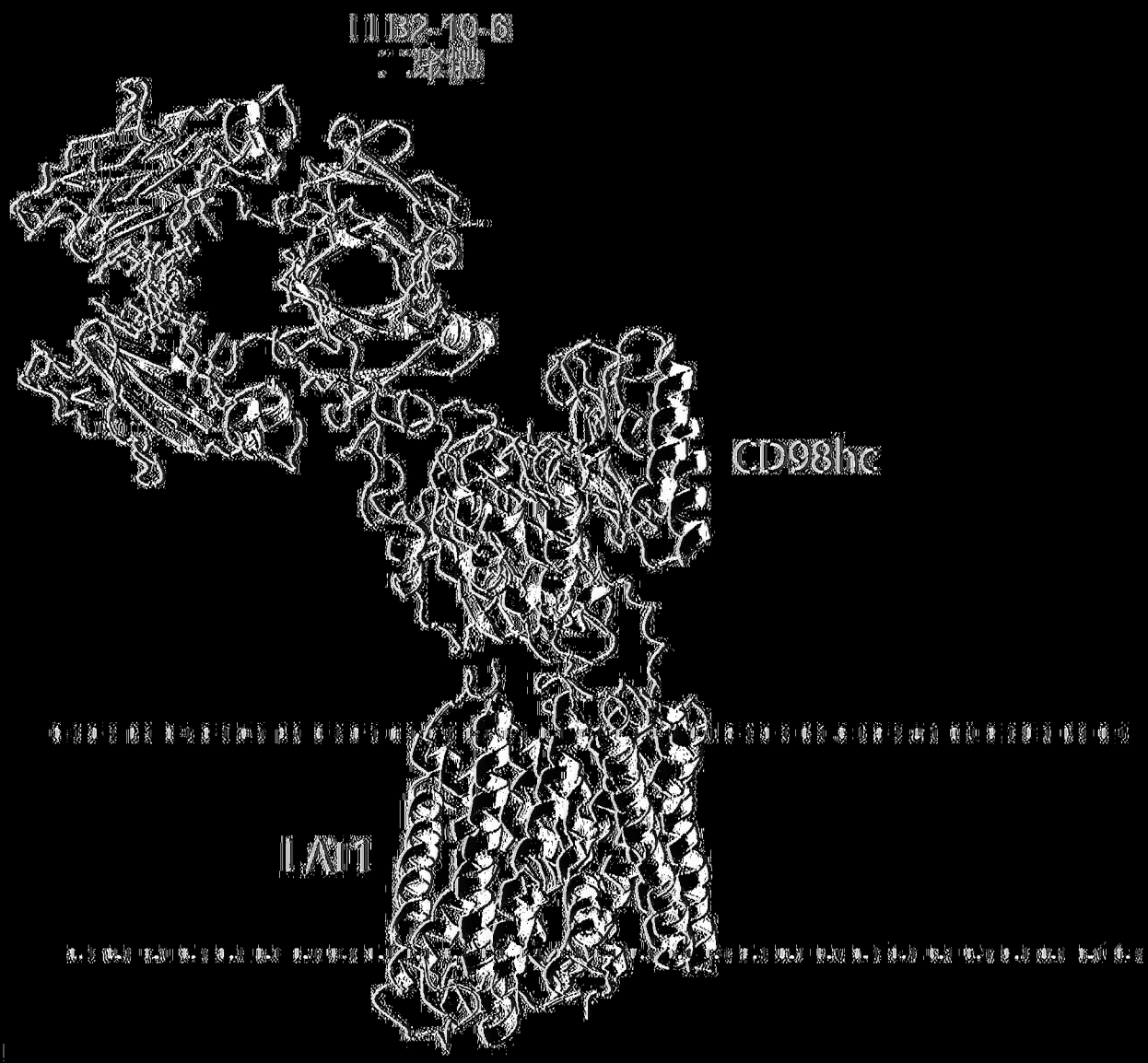
圖 29B



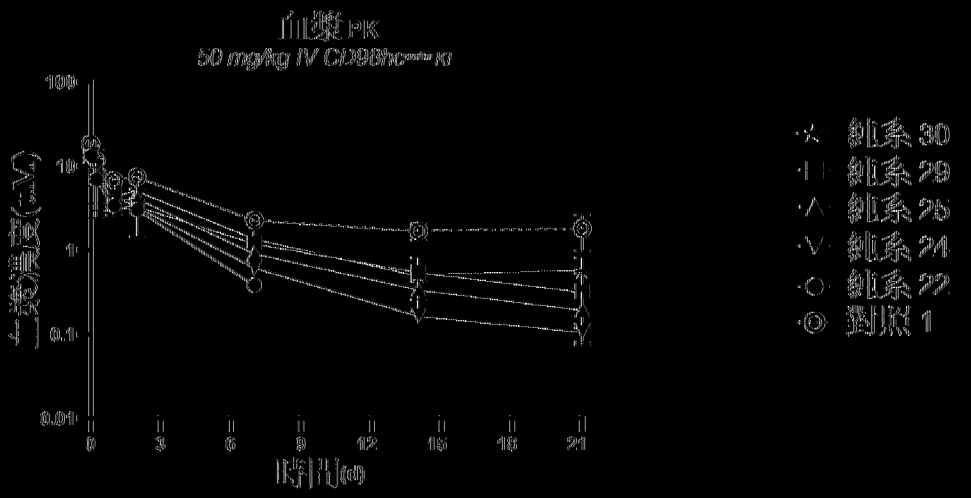
[(圖 30A)]



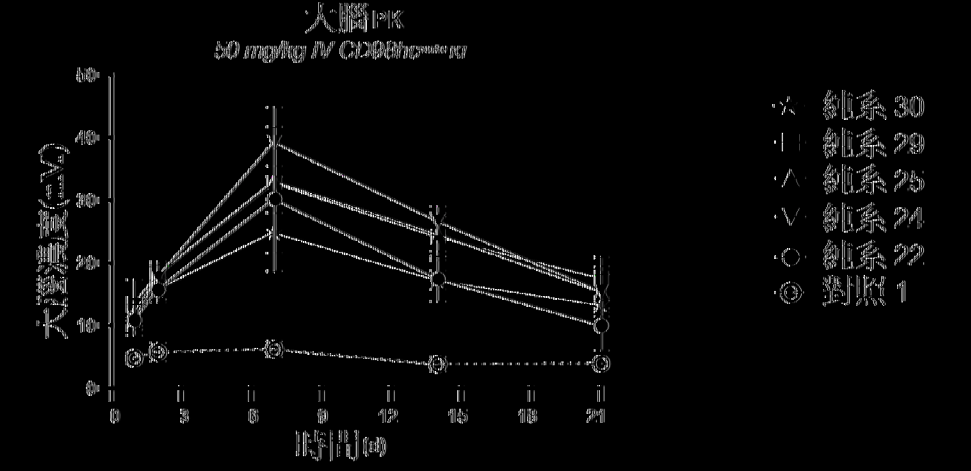
[(圖 30B)]



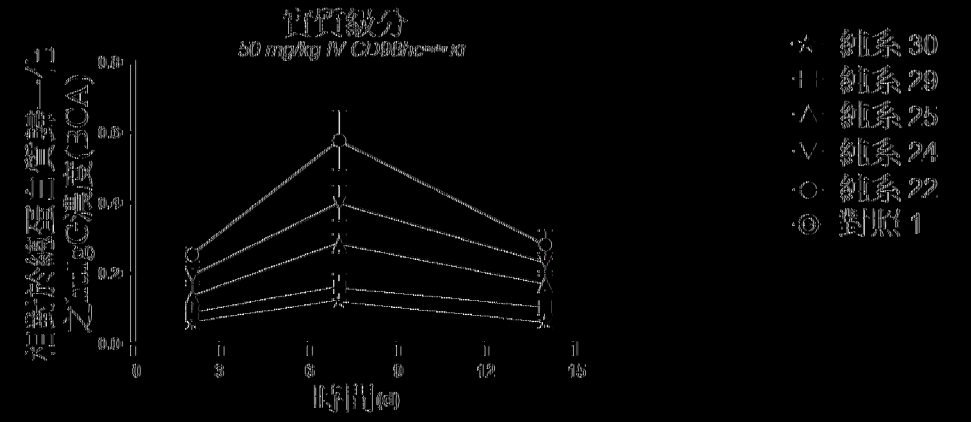
|(圖 30C)|



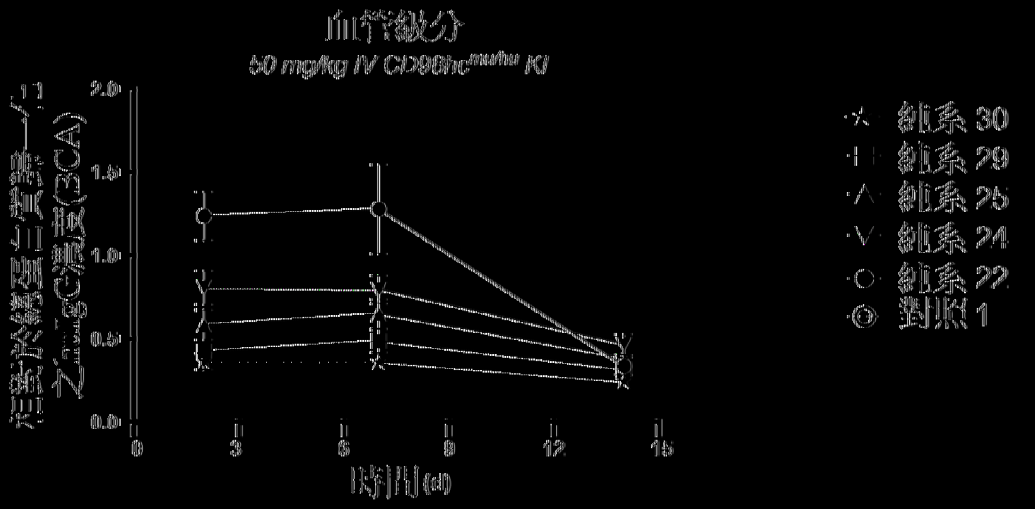
[圖 31A]



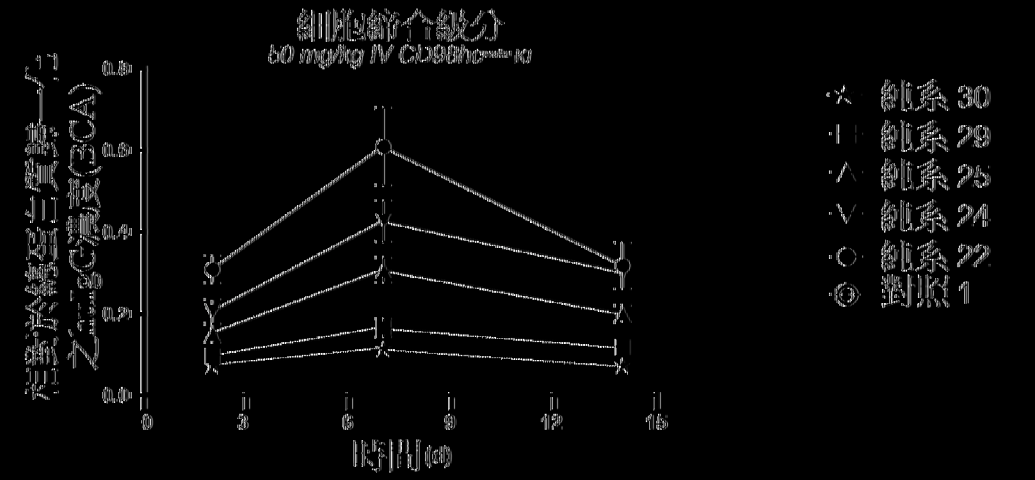
[圖 31B]



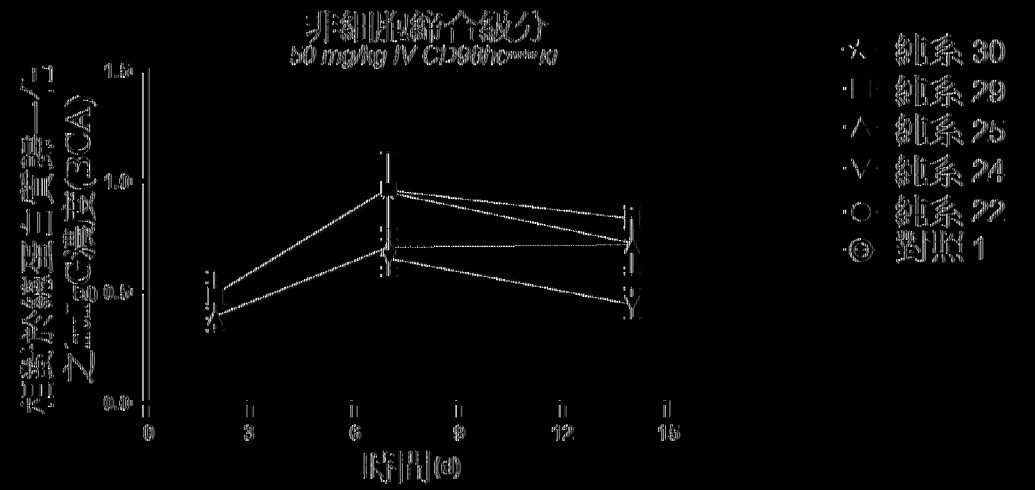
[圖 31C]



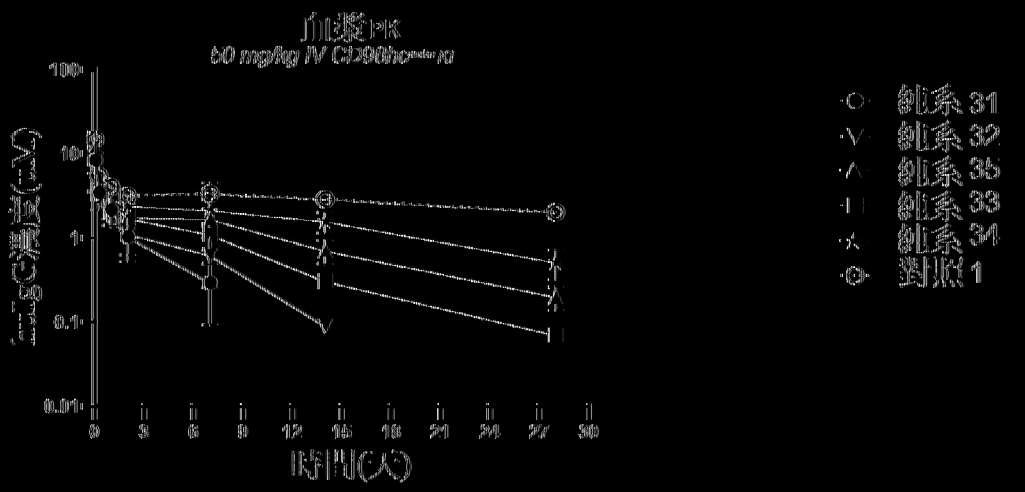
[図 31D]



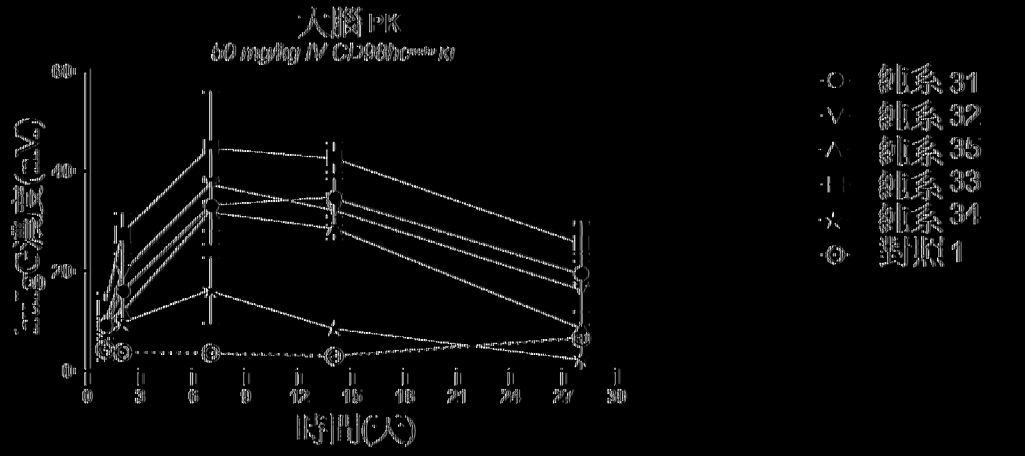
[図 31E]



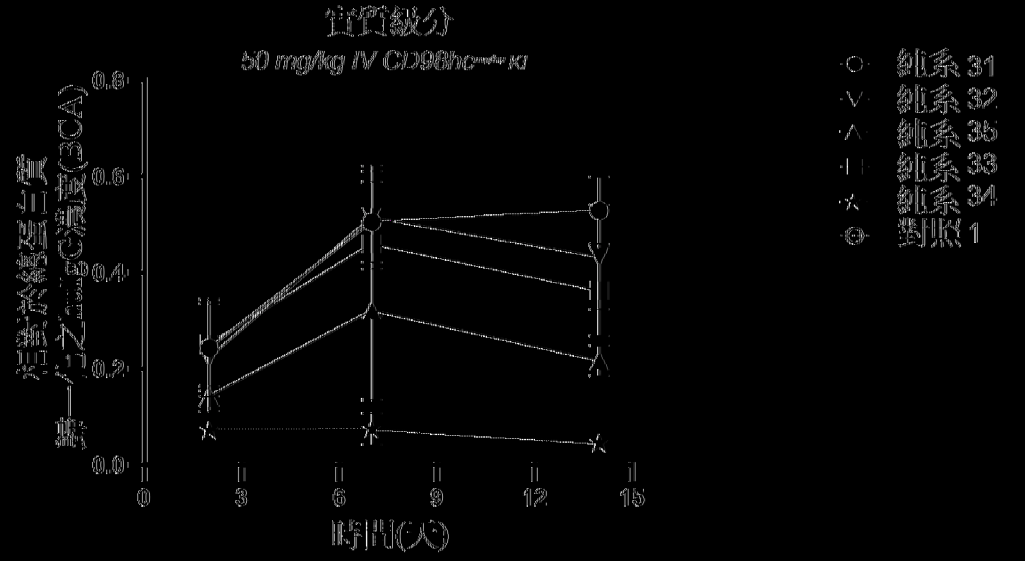
[図 31F]



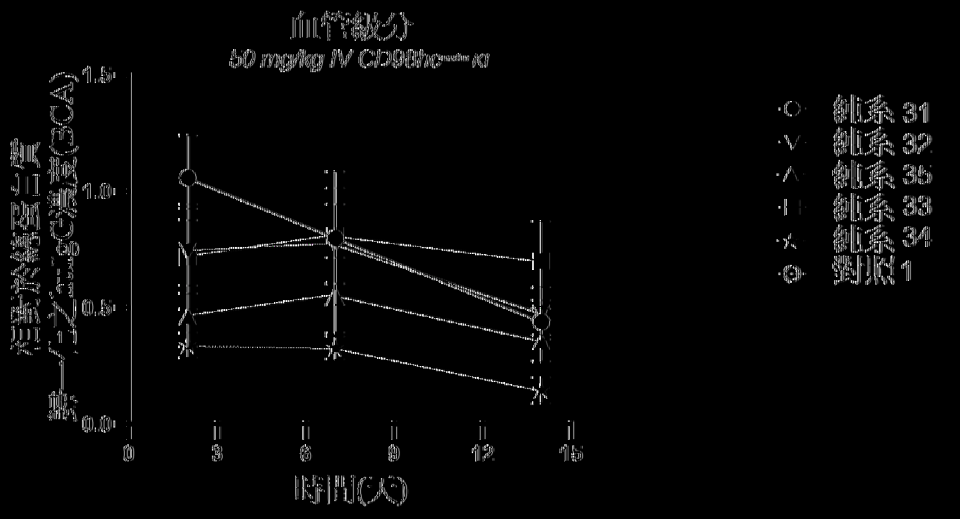
[圖 32A]



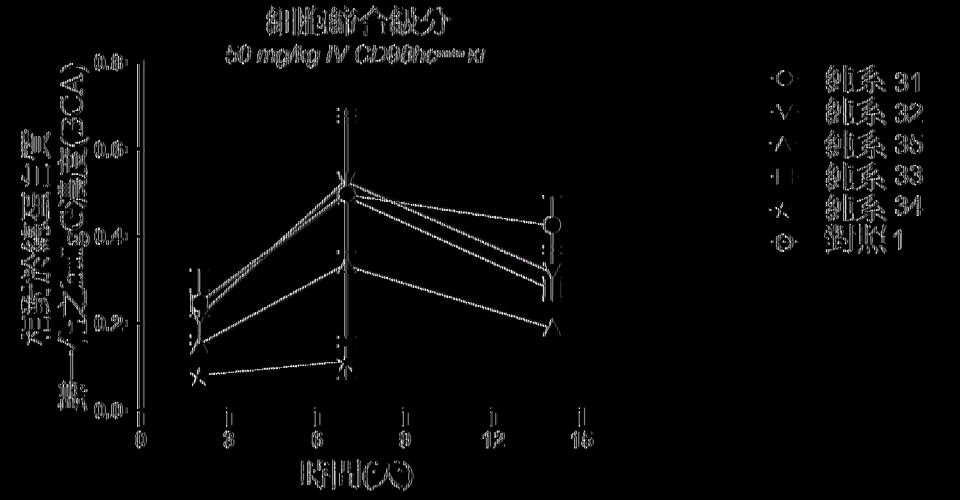
[圖 32B]



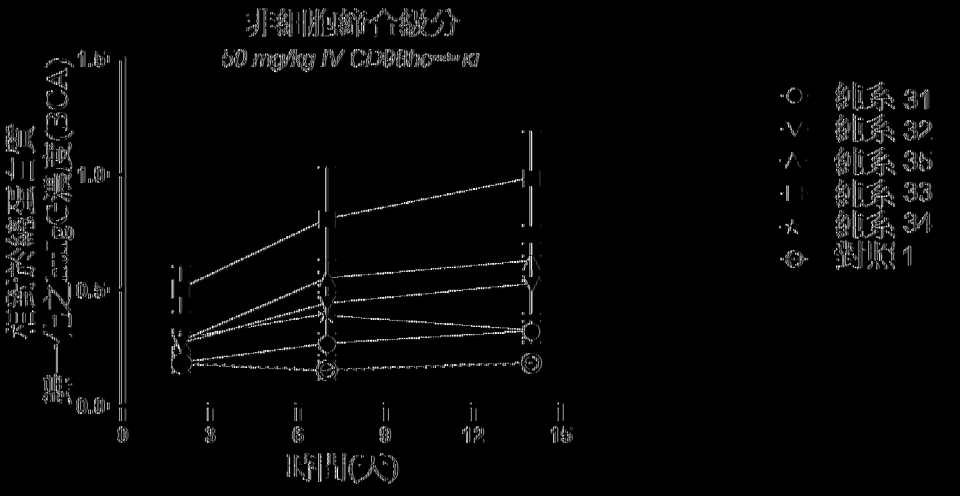
[圖 32C]



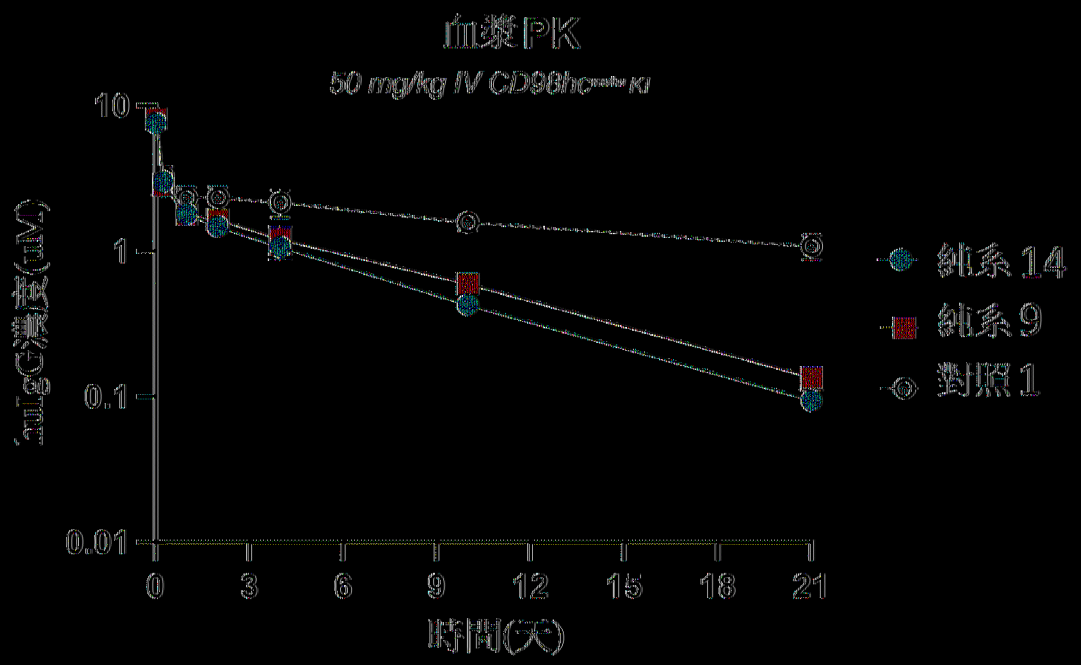
[圖 32D]



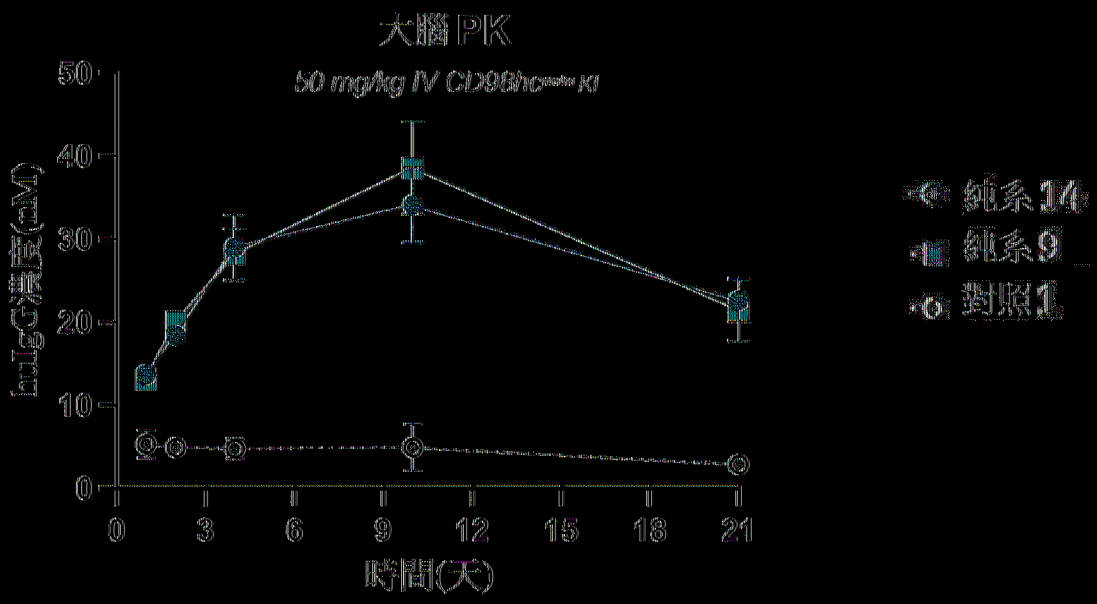
[圖 32E]



[圖 32F]


血漿PK
50 mg/kg IV CD98hc-mu-KI
10
1
0.1
0.01
0
3
6
9
12
15
18
21
時間(天)
純系14
純系9
對照1

[圖 33A]


大腦PK
50 mg/kg IV CD98hc-mu-KI
50
40
30
20
10
0
0
3
6
9
12
15
18
21
時間(天)
純系14
純系9
對照1

[圖 33B]

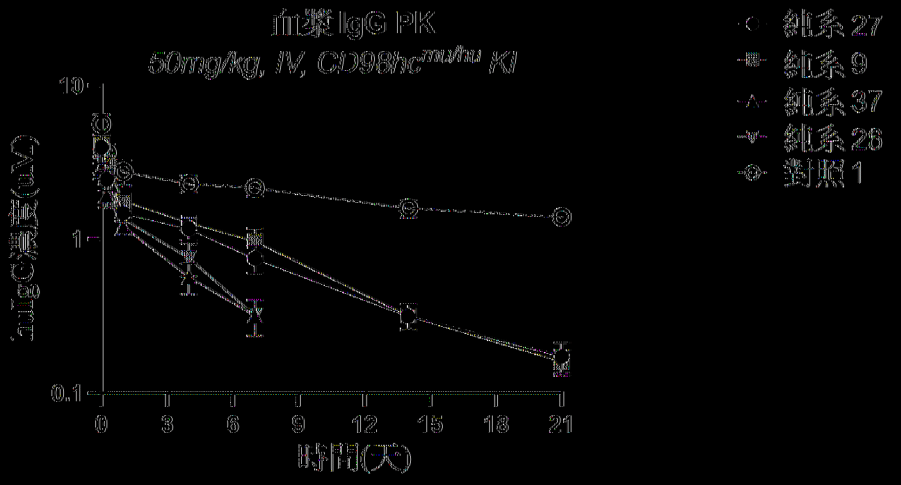


圖 34A

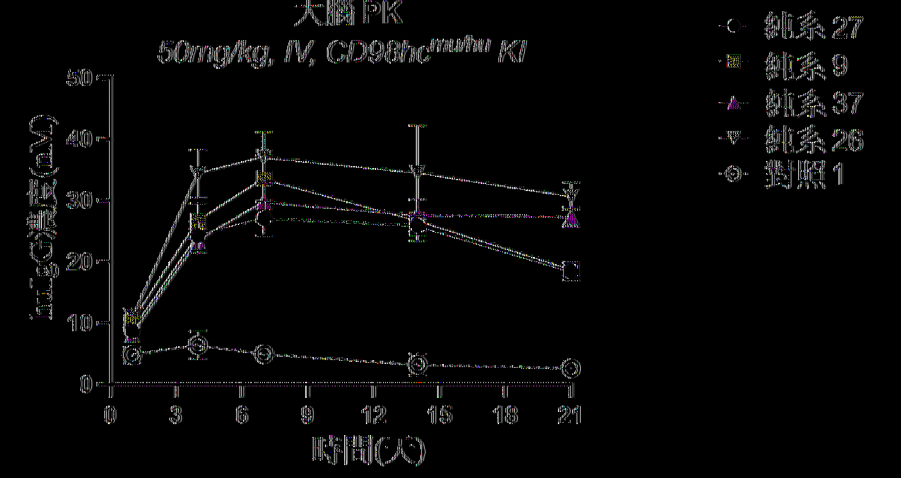


圖 34B

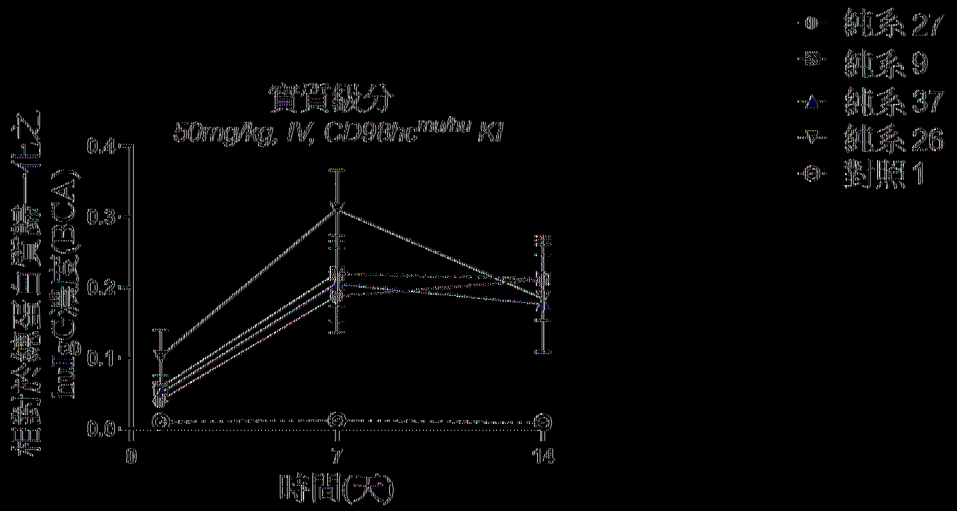
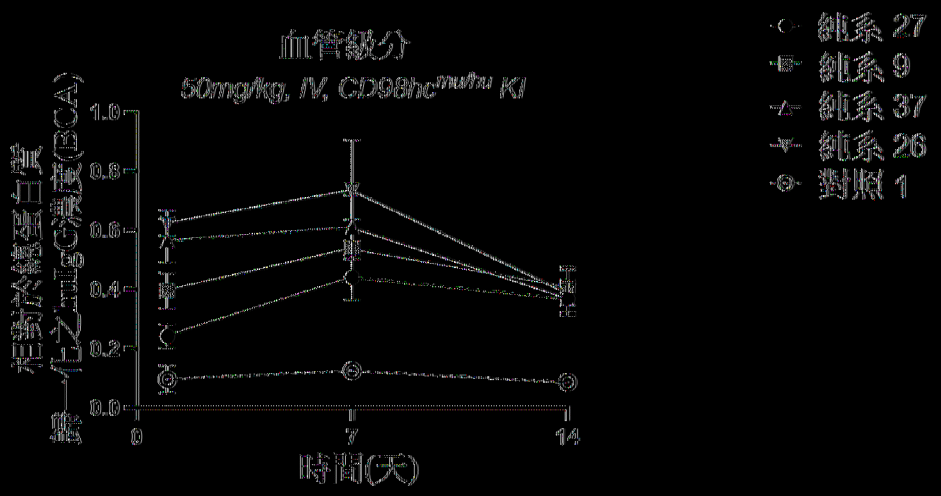
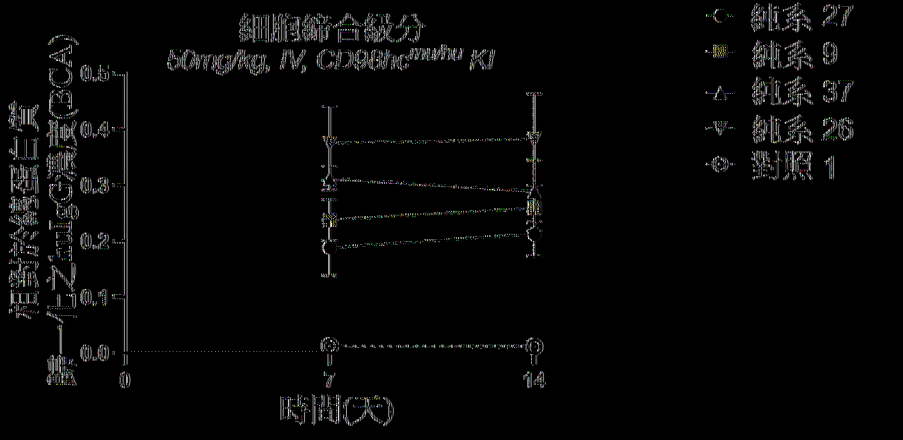


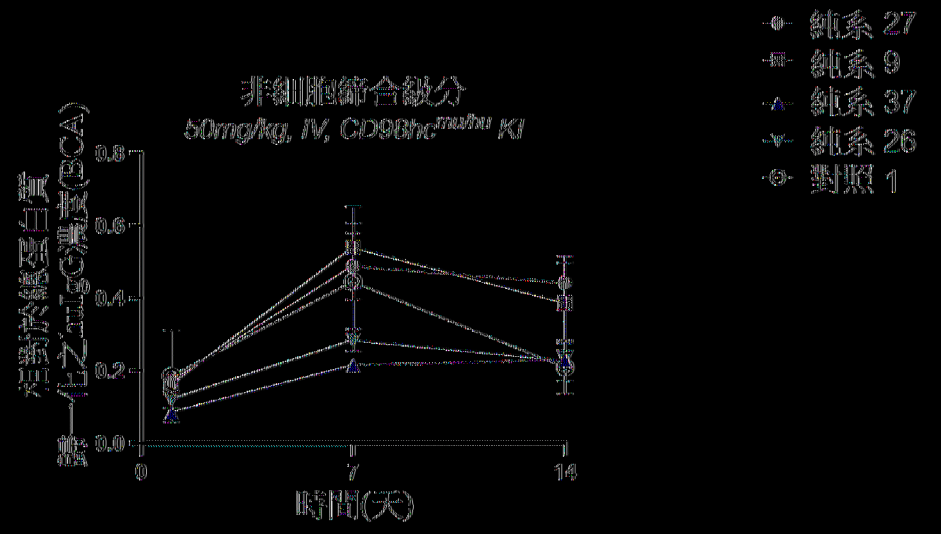
圖 34C



[圖 34D]



[圖 34E]



[圖 34F]

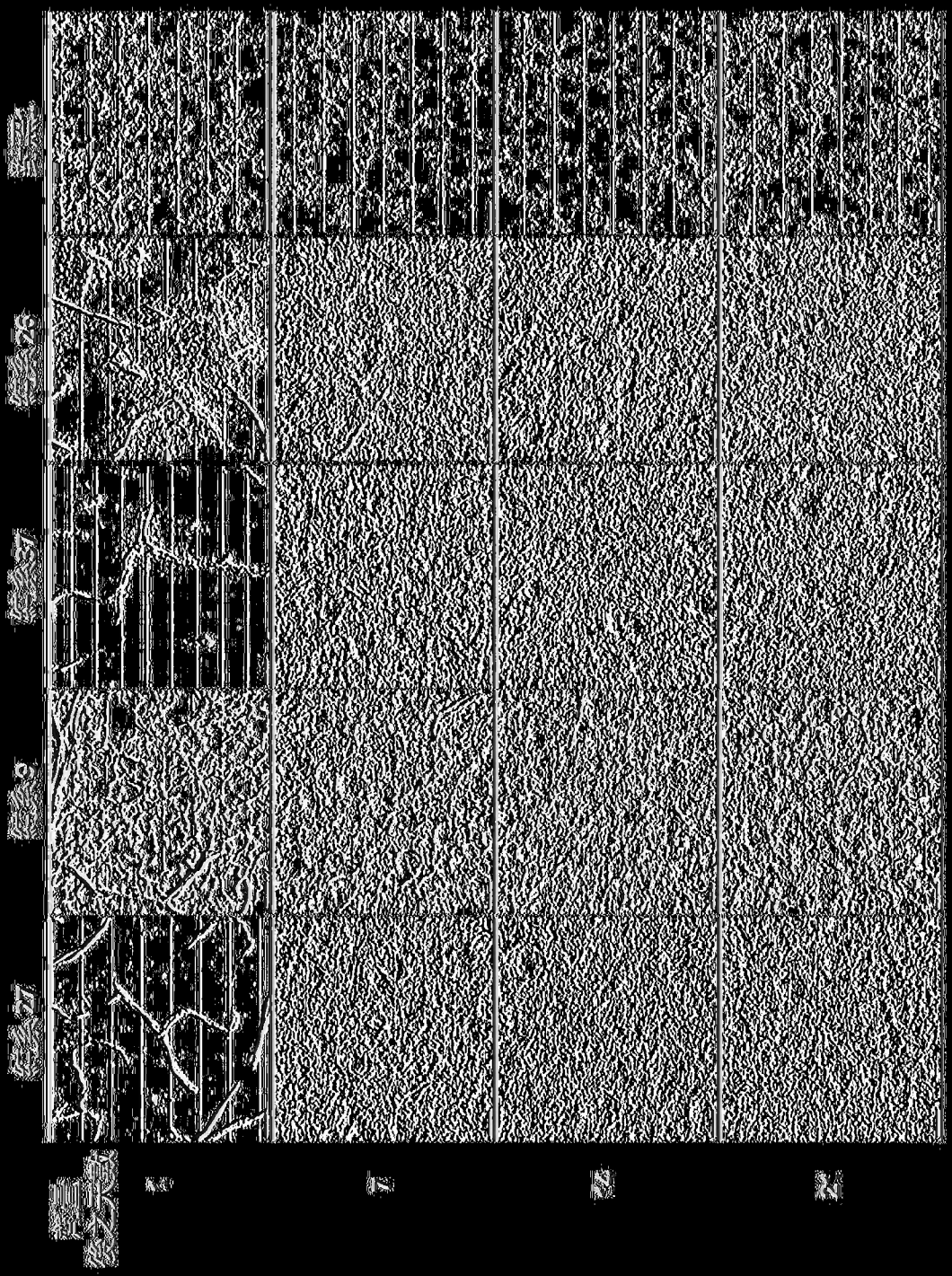


圖 35

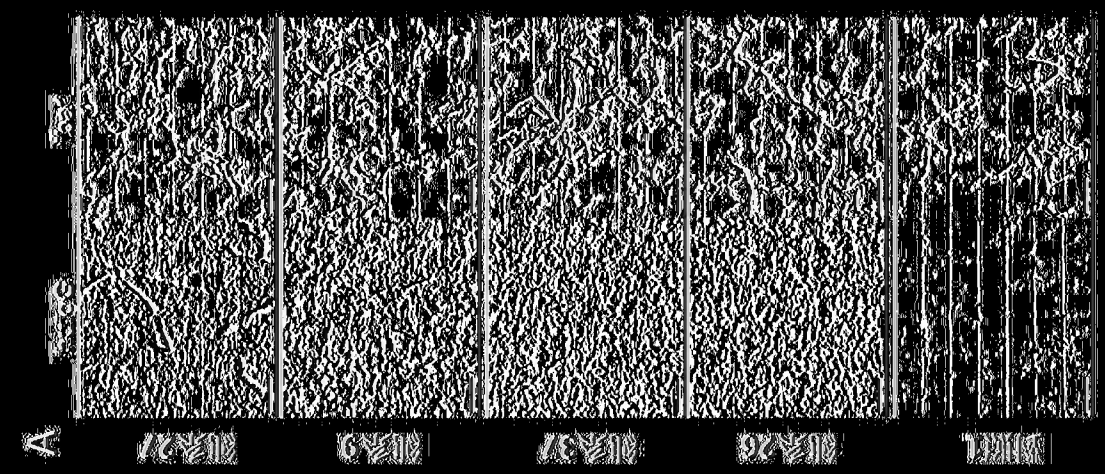


圖 36A

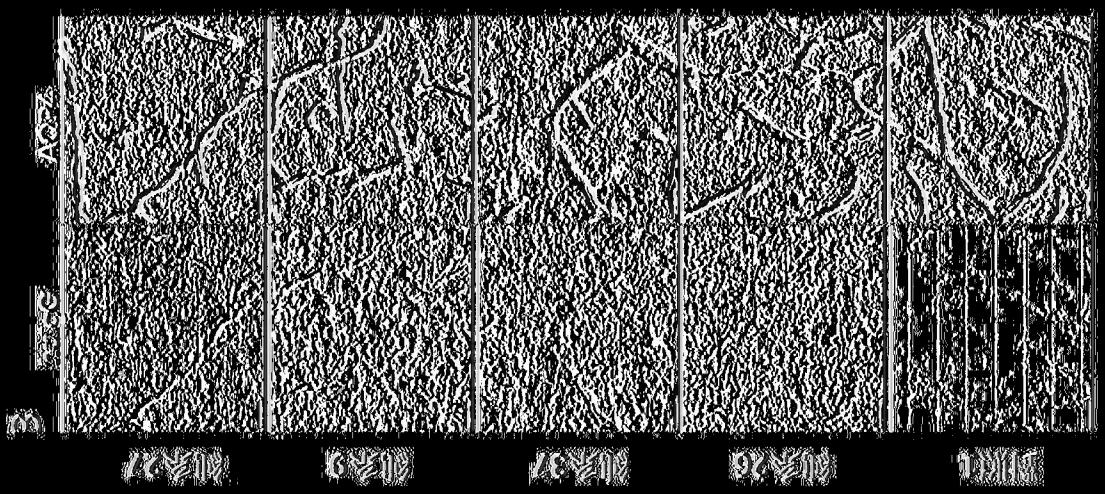


圖 36B

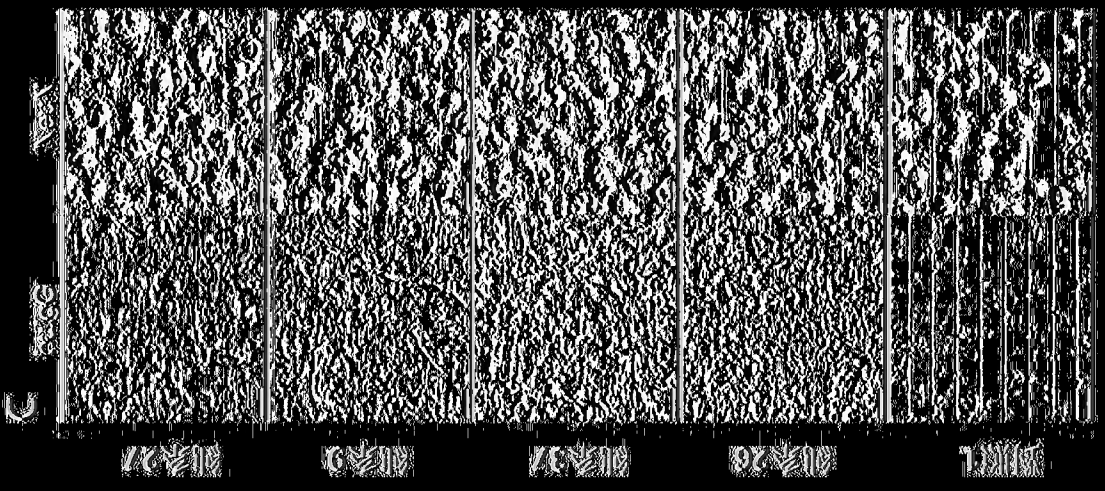


圖 36C

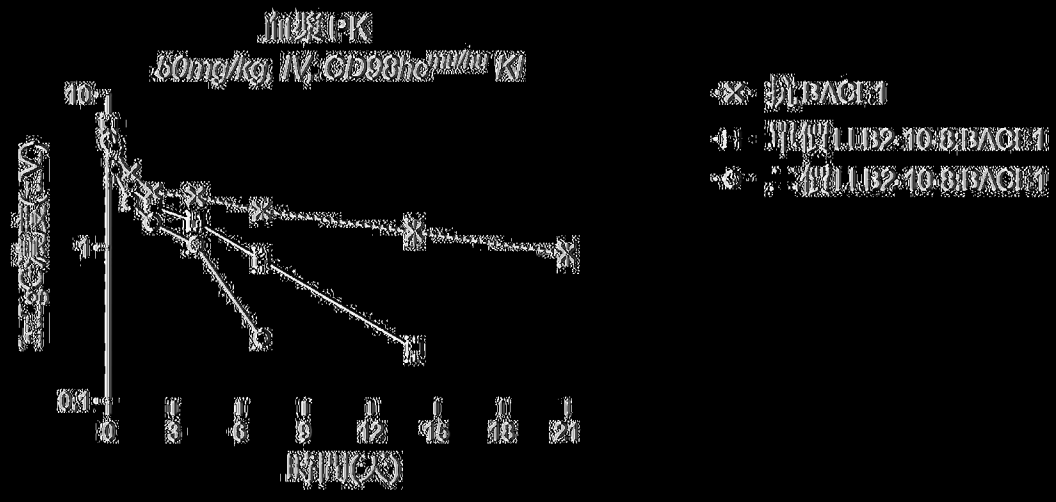

血漿PK
60mg/kg, IV, Cl998ho
Vd(L/kg)
時間(天)
0
3
6
9
12
15
18
21
0.1
1
10

圖 3-A

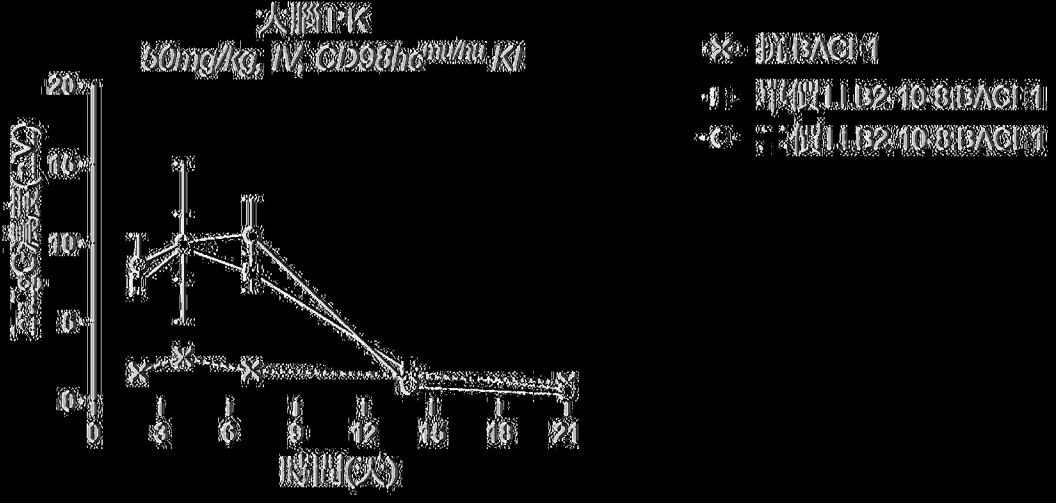

大腦PK
60mg/kg, IV, Cl998ho
Vd(L/kg)
時間(天)
0
3
6
9
12
15
18
21
0
10
20

圖 3-B

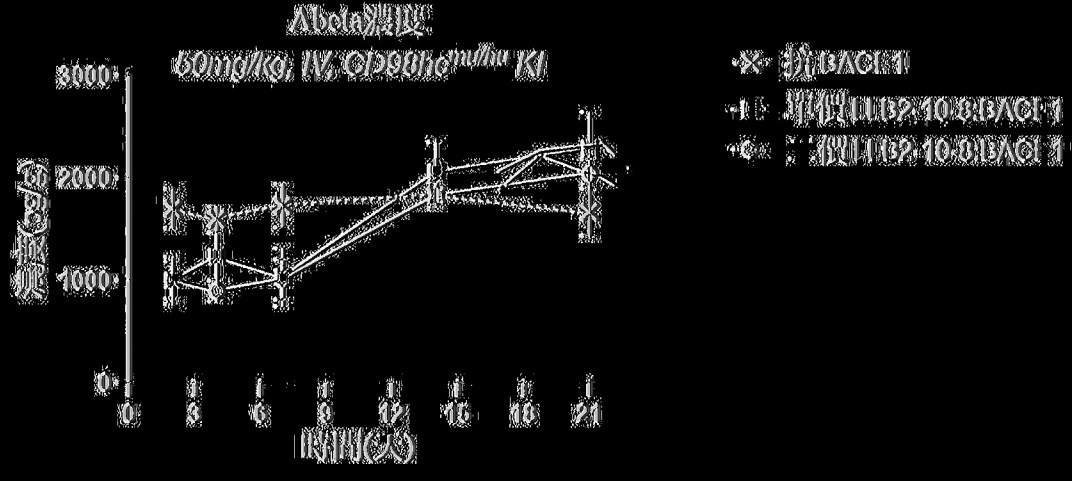
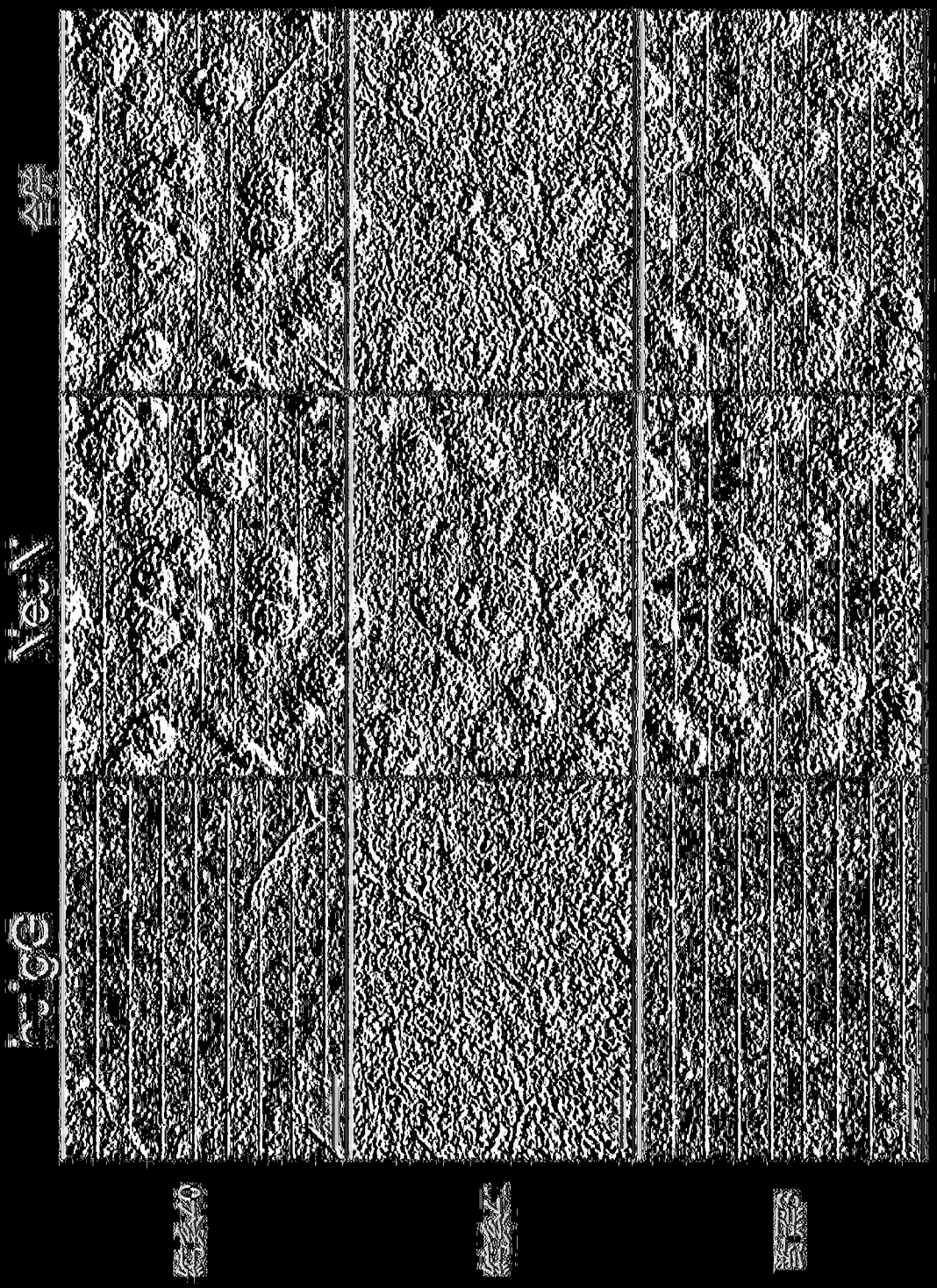
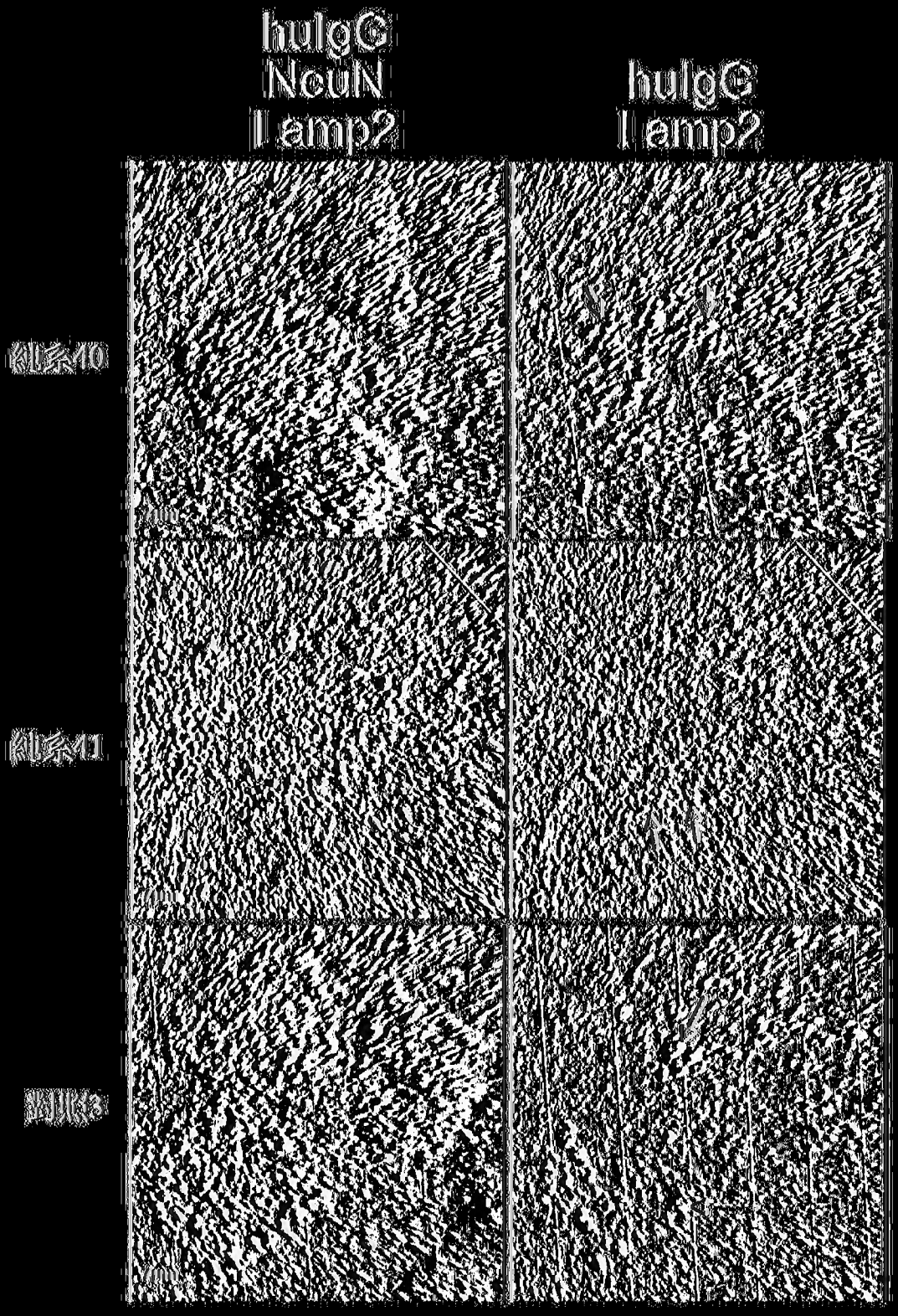

Abeta濃度
60mg/kg, IV, Cl998ho
濃度(pg/mL)
時間(天)
0
3
6
9
12
15
18
21
0
1000
2000
3000

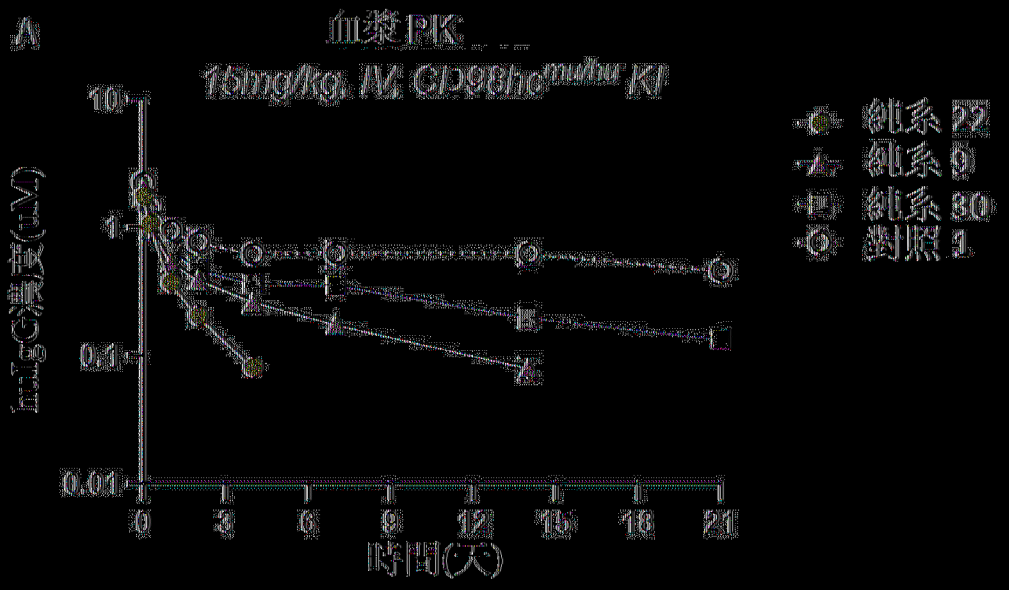
圖 3-C



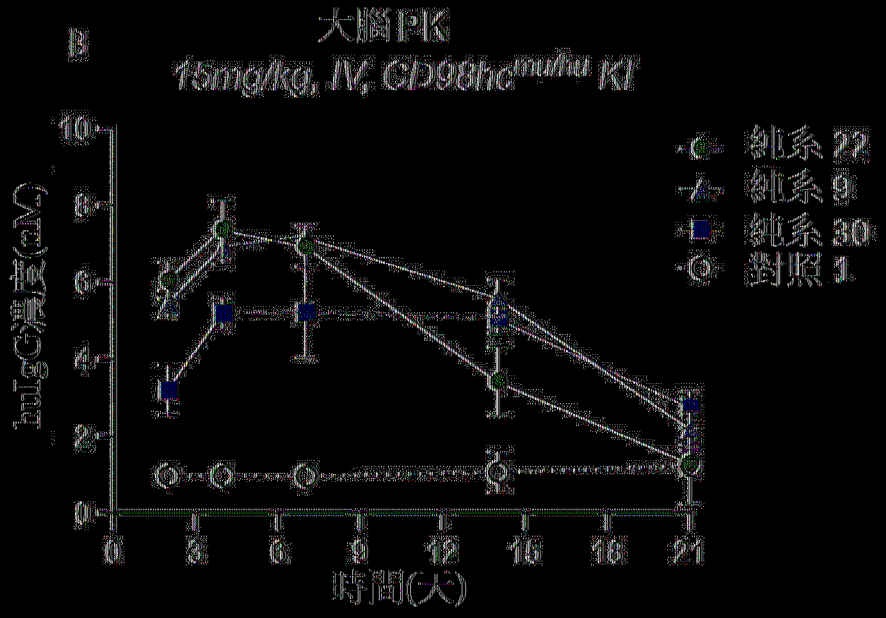
[(圖 38A)]



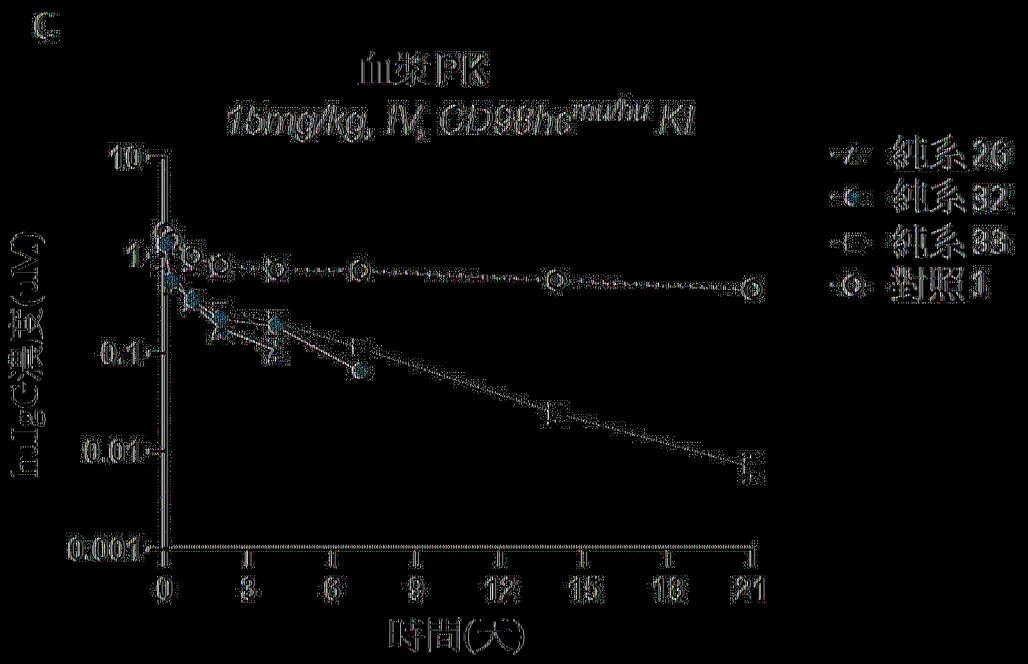
[(圖 38B)]


A
血漿 PK
15mg/kg, IV, C/D98hc^mu/hu KI
純系 22
純系 9
純系 30
對照 1
10
1
0.1
0.01
0
3
6
9
12
15
18
21
時間(天)

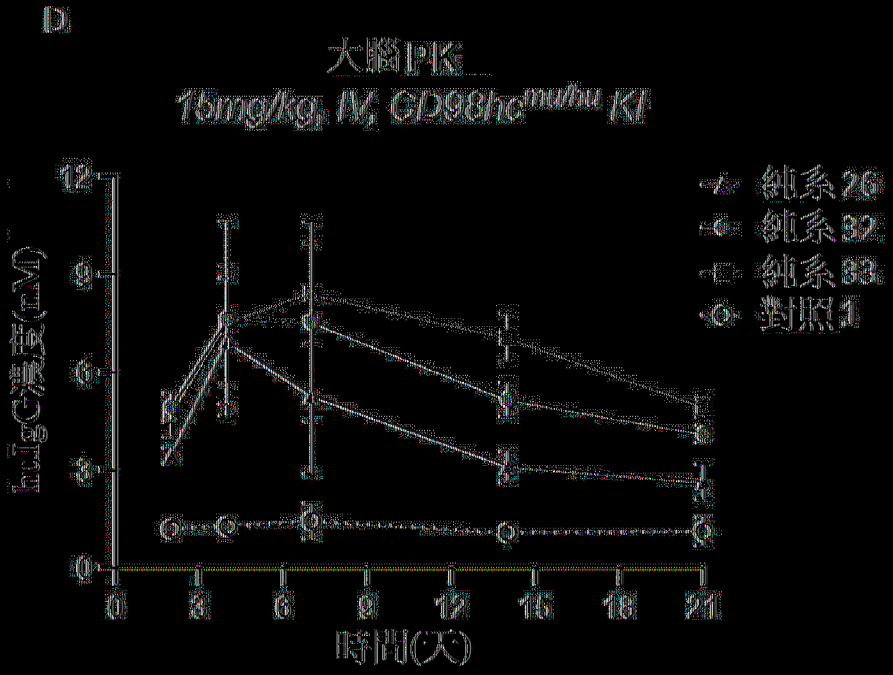
[圖 39A]


B
大腦 PK
15mg/kg, IV, C/D98hc^mu/hu KI
純系 22
純系 9
純系 30
對照 1
10
8
6
4
2
0
0
3
6
9
12
15
18
21
時間(天)

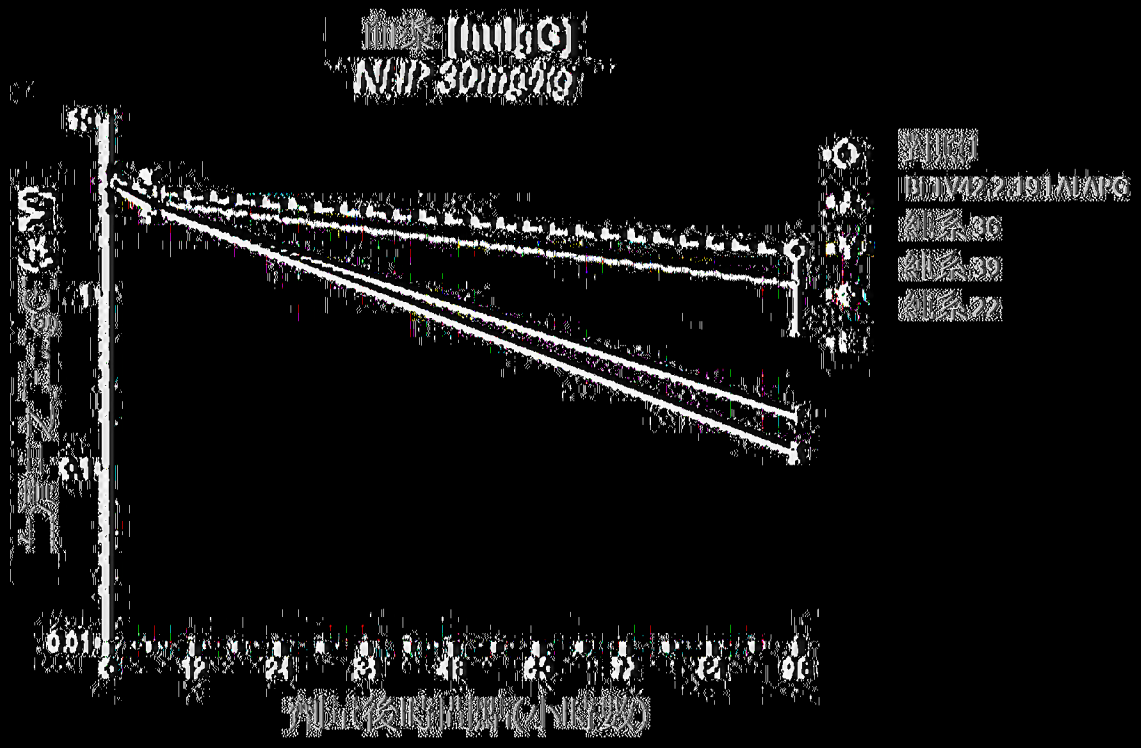
[圖 39B]


C
血漿PK
15mg/kg, IV, GD98hcmu/hu KI
純系26
純系32
純系88
對照1
hu-Fc濃度(nM)
10
1
0.1
0.01
0.001
0
3
6
9
12
15
18
21
時間(天)

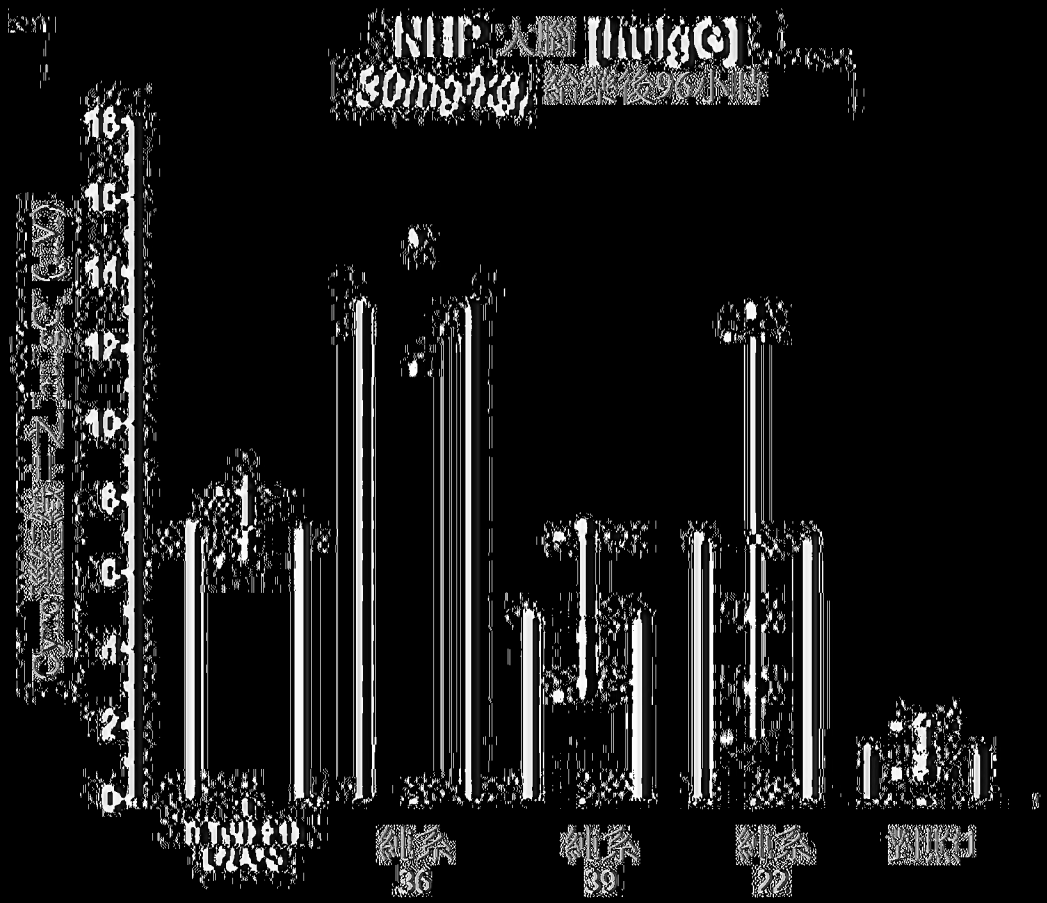
[圖 39C]


D
大腦PK
15mg/kg, IV, GD98hcmu/hu KI
純系26
純系32
純系88
對照1
hu-Fc濃度(nM)
12
9
6
3
0
0
3
6
9
12
15
18
21
時間(天)

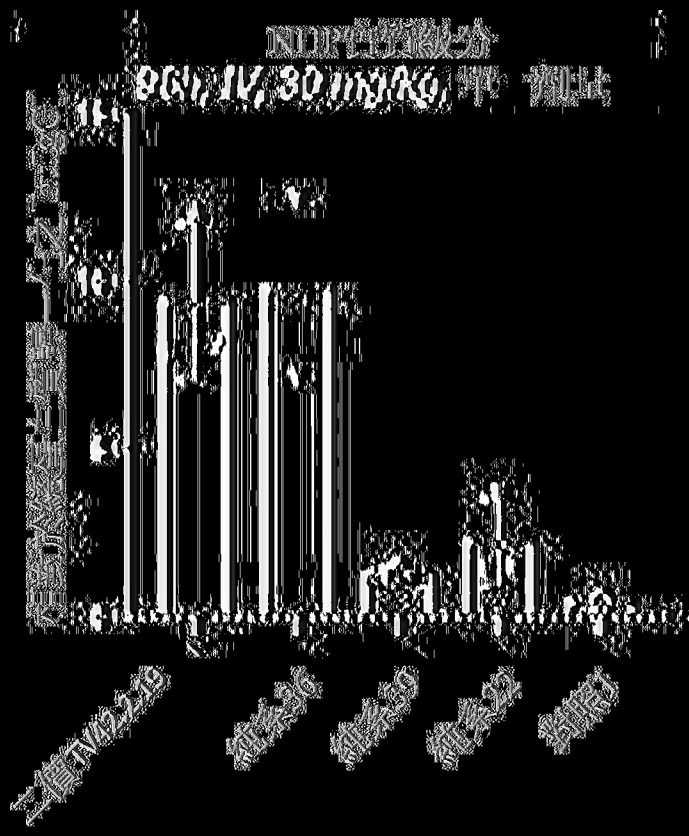
[圖 39D]



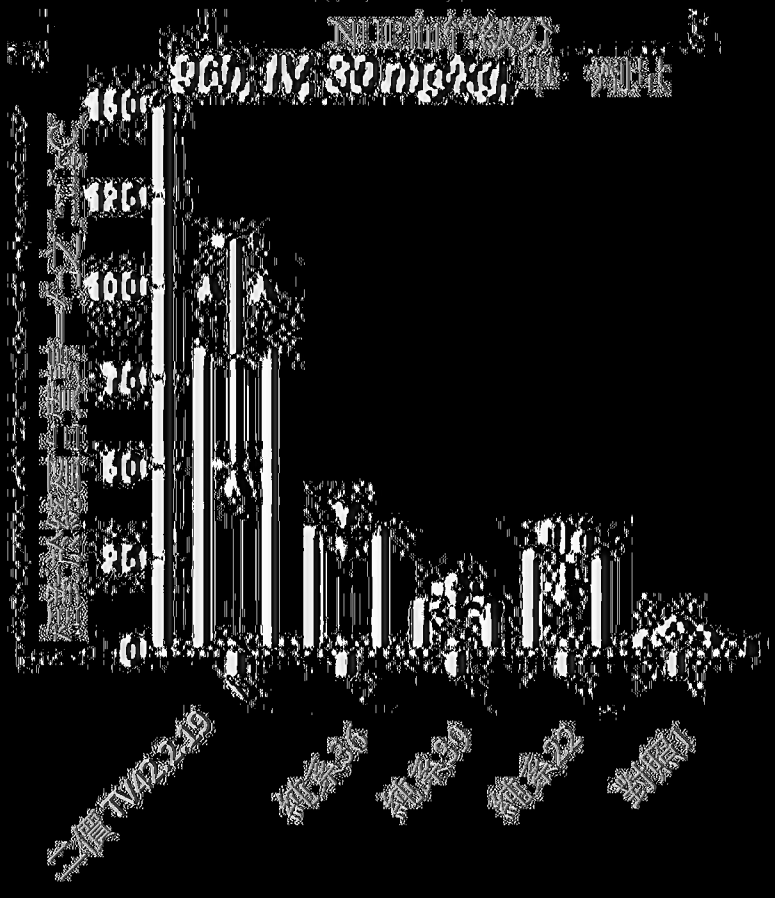
[圖 40A]



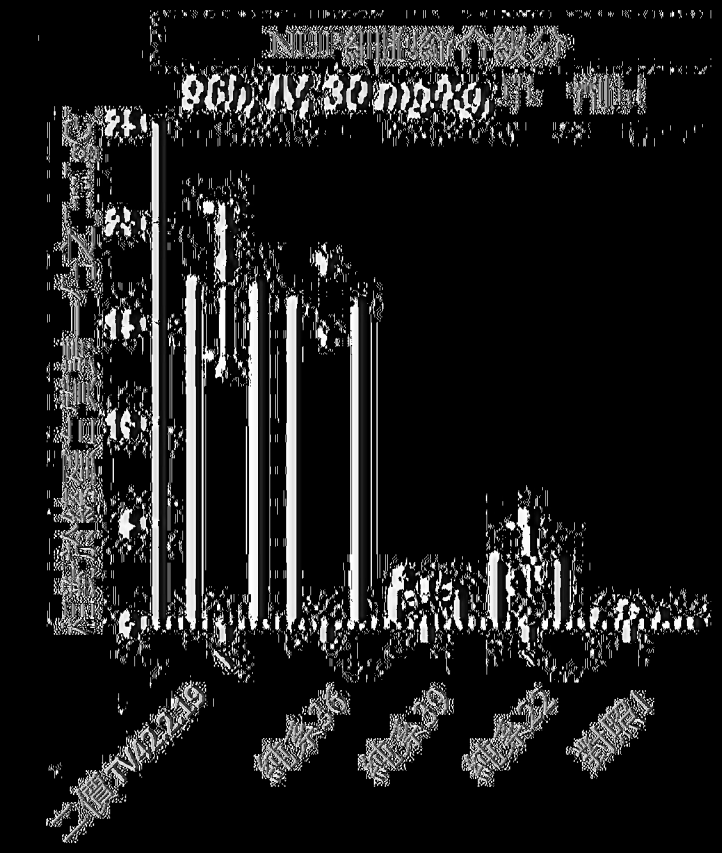
[圖 40B]



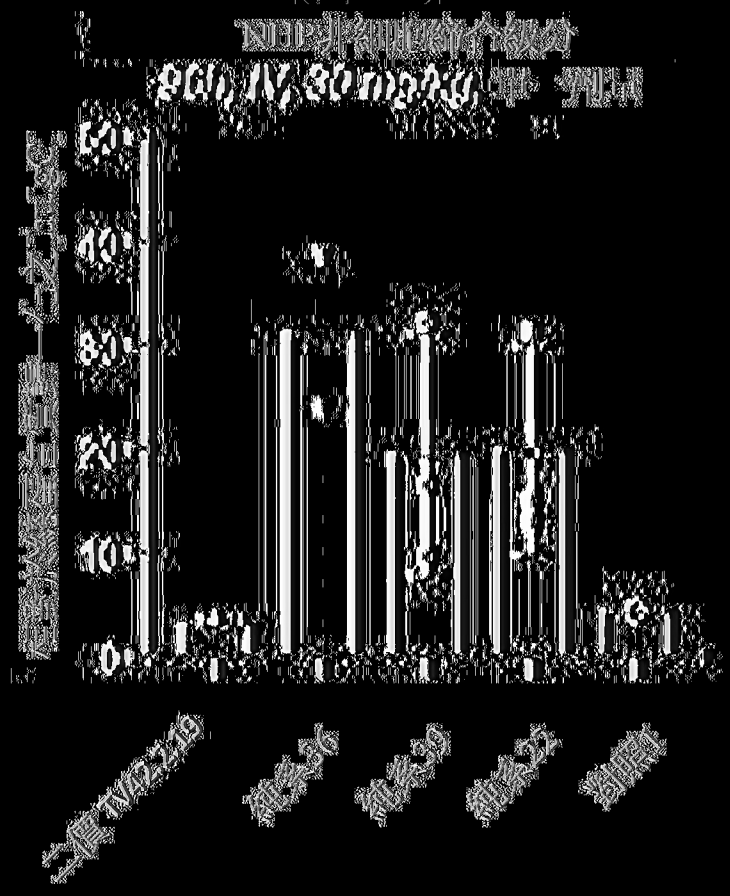
[圖 40C]



[圖 40D]



[(圖 40E)]

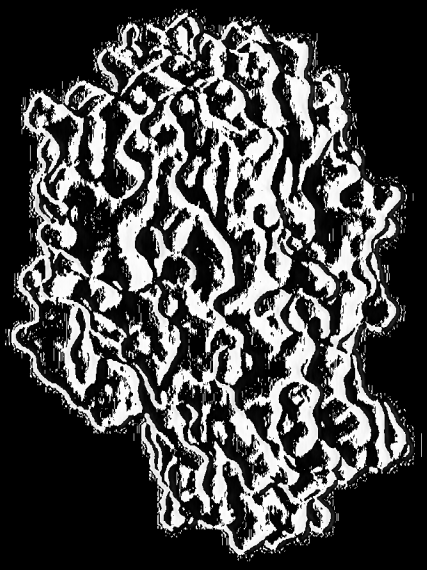


[(圖 40E)]

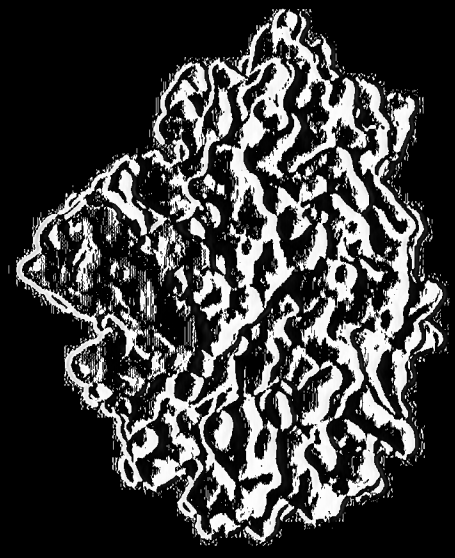
圖 41A

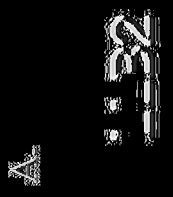
圖 41B

圖 41C

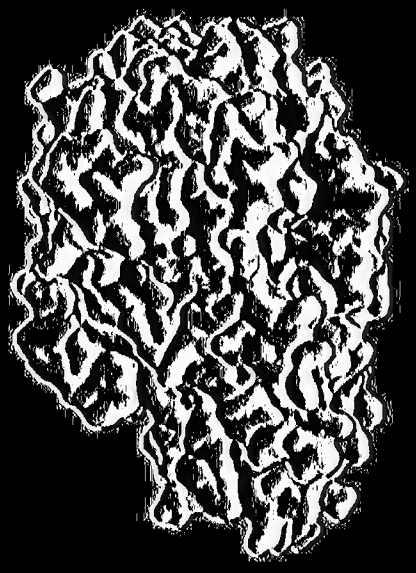


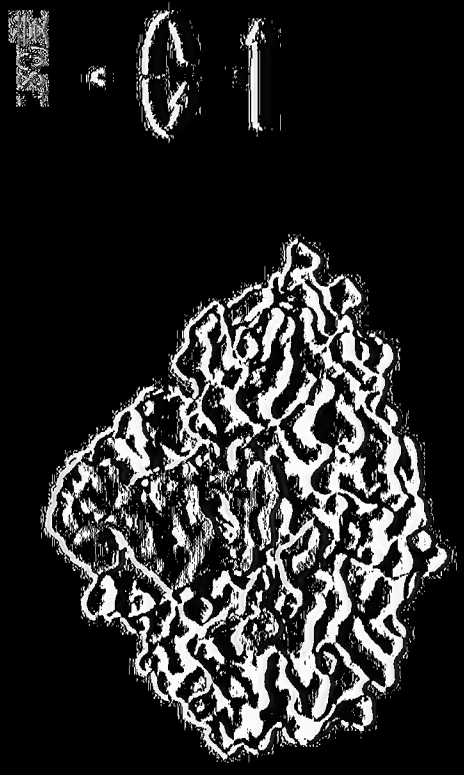






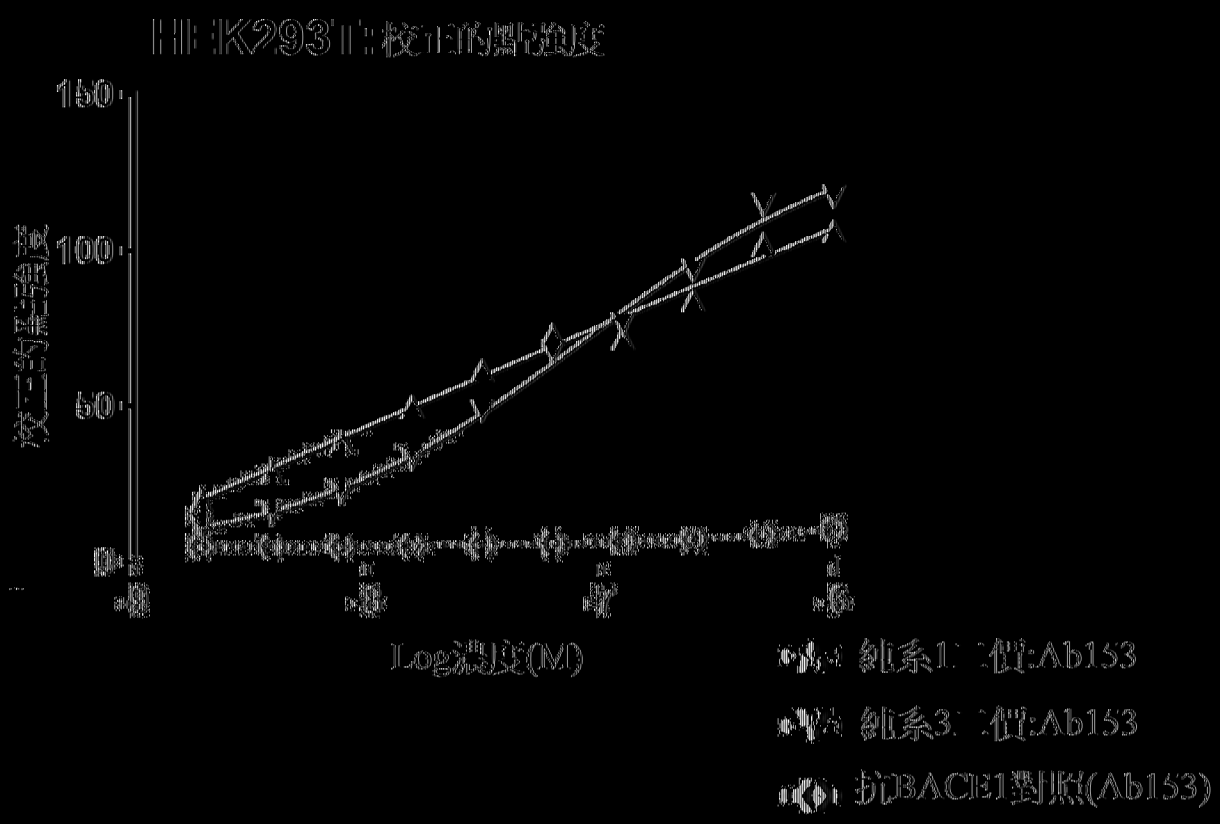
[(圖 42A)]



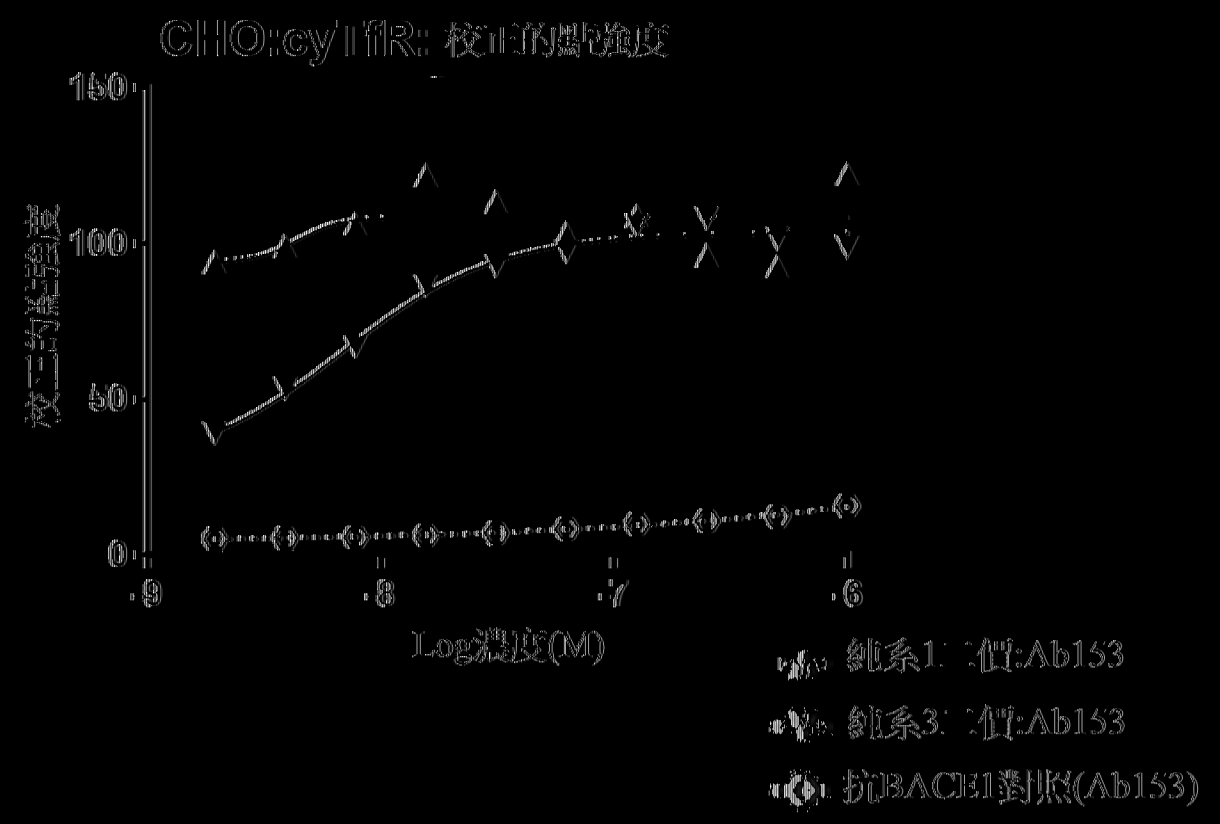




[(圖 42B)]


HEK293T:校正前點強度
150
100
50
0
Log濃度(M)
純系1:2值:Ab153
純系3:2值:Ab153
抗BACE1對照(Ab153)

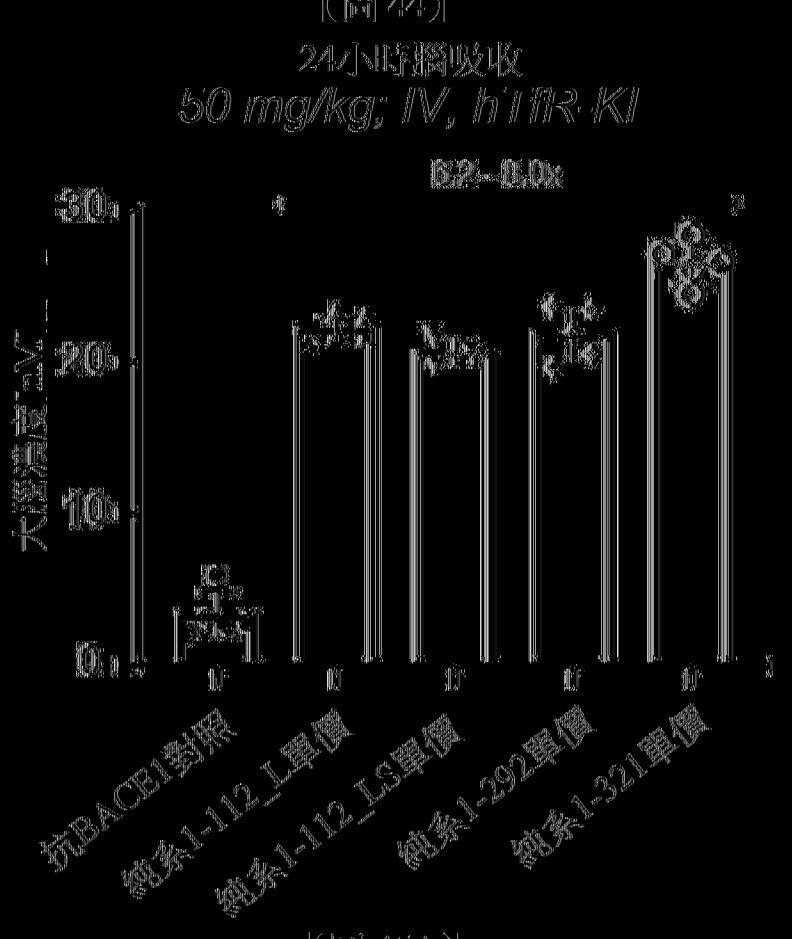
[圖 43A]


CHO:cyTfR:校正前點強度
150
100
50
0
Log濃度(M)
純系1:2值:Ab153
純系3:2值:Ab153
抗BACE1對照(Ab153)

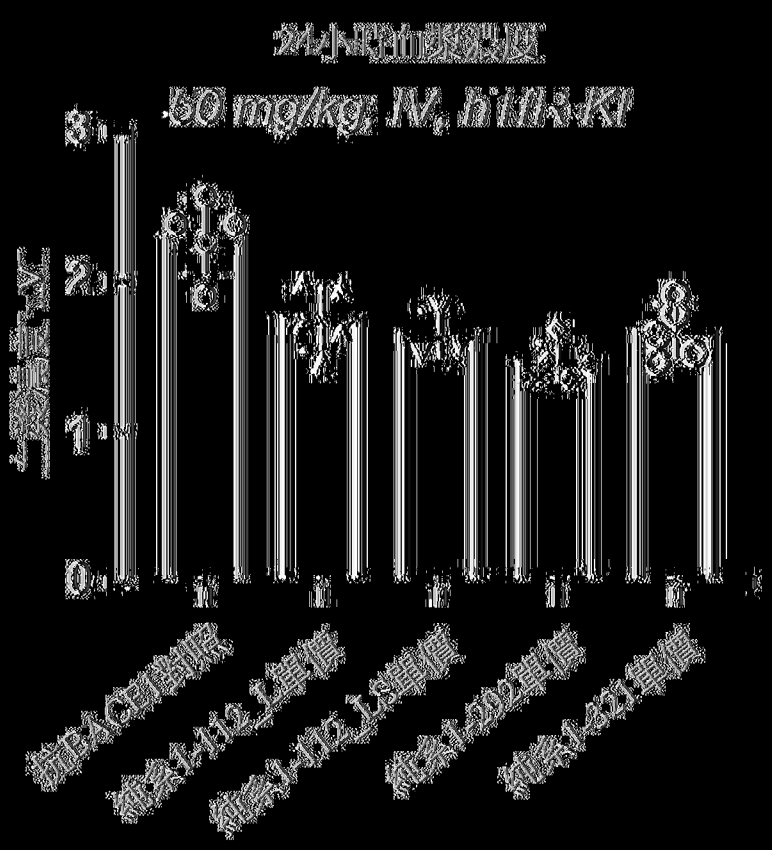
[圖 43B]


血漿PK
WT 小鼠, IV 10mg/kg
10
1
0.1
0.01
0
2
4
6
8
10
12
14
時間(小數)
抗BACE1對照(Ab 153)
純系1 2價:Ab153
純系3 2價:Ab153

[圖 44]

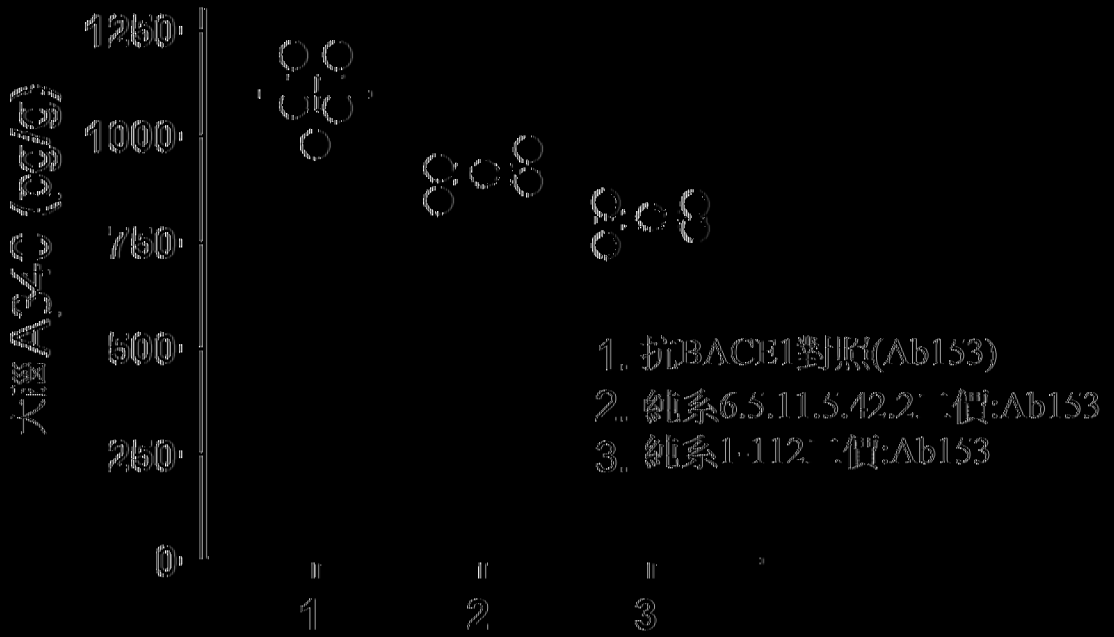

24小時腦吸收
50 mg/kg, IV, hTfR-KI
0.2~0.4%
30
20
10
0.1
抗BACE1對照
純系1-112_L單價
純系1-112_LS單價
純系1-292單價
純系1-321單價

[圖 45A]

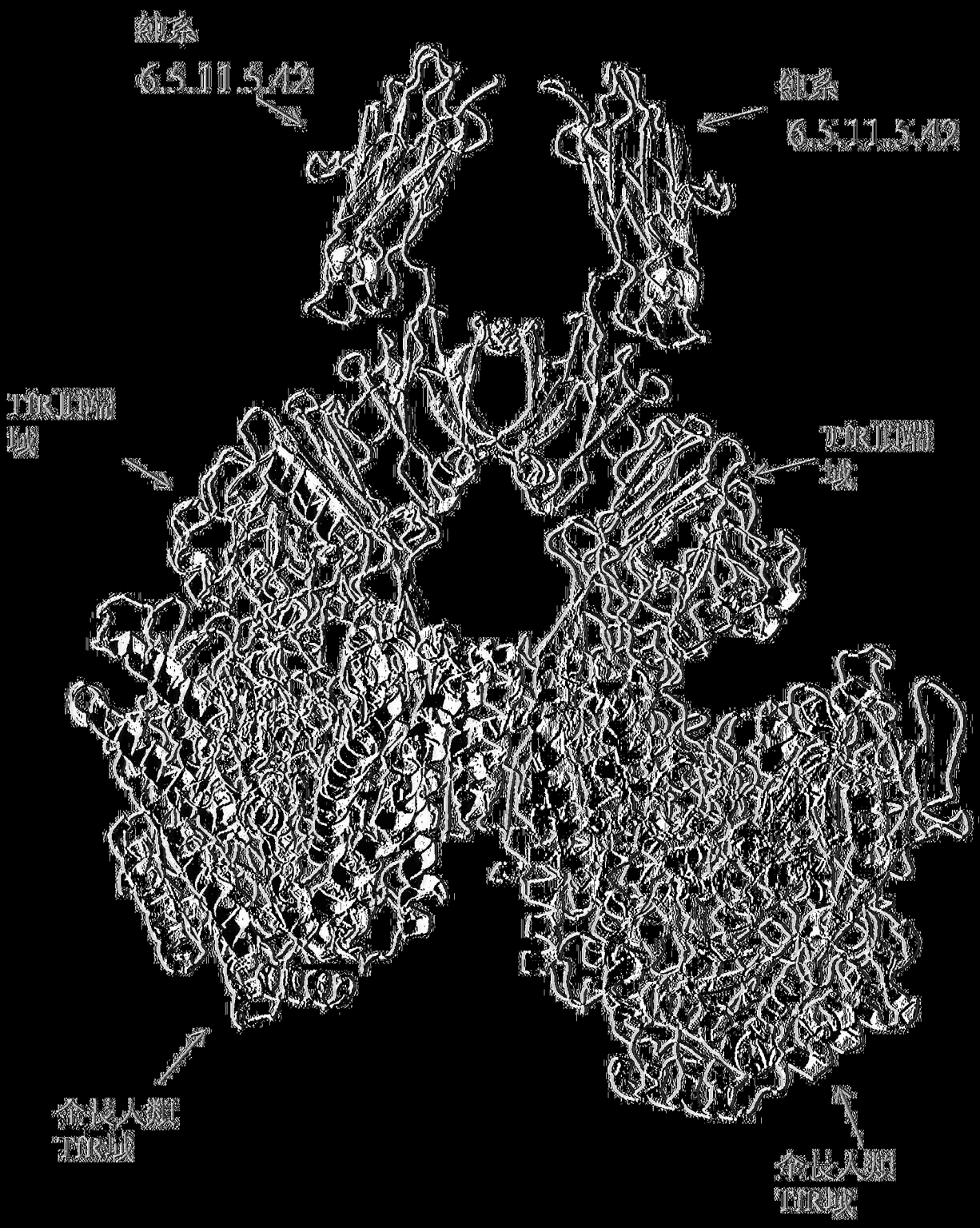


[圖 45B]

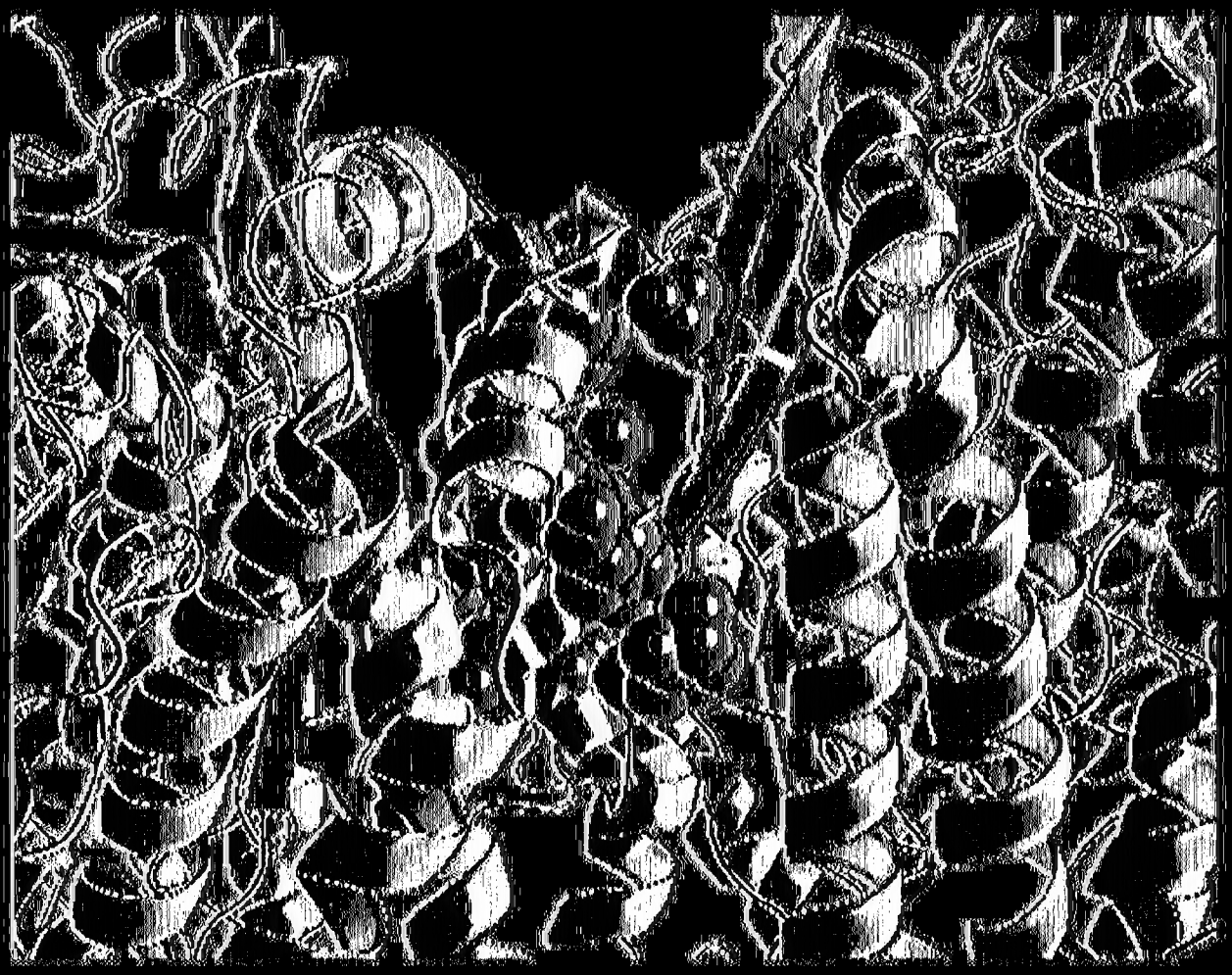
11R ms/hu KI, 50mg/kg i.p. 第0天、第3天、第5天
第6天(最後劑量後24 h)



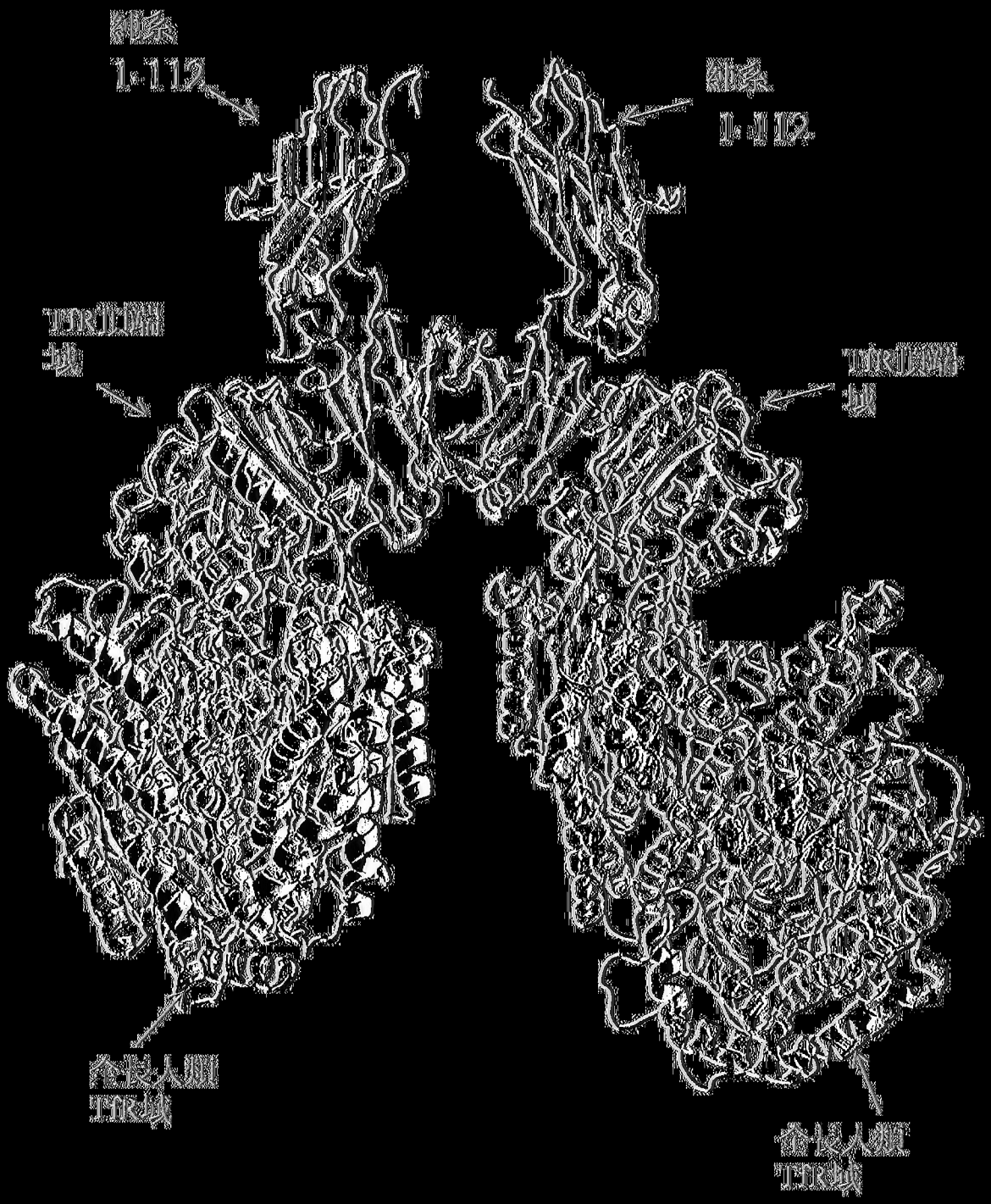
[圖 46]



[(圖 47A)]



[(圖 47B)]



[(圖 4/C)]