202405004

(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 202405004 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：112123507 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/18 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
C12N15/13 (2006.01) *C12N15/63 (2006.01)*
C12N15/64 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/06/23 中國大陸 2022107259793

(71)申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
中國大陸
大陸商上海恆瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：葉鑫 YE, XIN (CN) ；姚青青 YAO, QINGQING (CN) ；金薪盛 JIN, XINSHENG (CN) ；應華 YING, HUA (CN) ；陶維康 TAO, WEIKANG (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：5 共 543 頁

(54)名稱

特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子及其醫藥用途

(57)摘要

本揭露關於特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子及其醫藥用途，該抗原結合分子可用於治療癌症。

The present disclosure relates to antigen-binding molecules that specifically bind to both DLL3 and CD3 and the pharmaceutical use thereof, which can be used for the treatment of cancer.

202405004

【發明摘要】

【中文發明名稱】 特異性結合DLL3和CD3的抗原結合分子及其醫藥用途

【英文發明名稱】 ANTIGEN-BINDING MOLECULES THAT SPECIFICALLY BIND TO BOTH DLL3 AND CD3 AND THE PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【中文】

本揭露關於特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子及其醫藥用途，該抗原結合分子可用於治療癌症。

【英文】

The present disclosure relates to antigen-binding molecules that specifically bind to both DLL3 and CD3 and the pharmaceutical use thereof, which can be used for the treatment of cancer.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 特異性結合DLL3和CD3的抗原結合分子及其醫藥用途

【英文發明名稱】 ANTIGEN-BINDING MOLECULES THAT SPECIFICALLY BIND TO BOTH DLL3 AND CD3 AND THE PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭露屬於生物技術領域，更具體地，本揭露關於 DLL3/CD3 抗原結合分子及其應用。

【先前技術】

【0002】 這裡的陳述僅提供與本揭露有關的背景信息，而不必然地構成現有技術。

【0003】 小細胞肺癌(Small Cell Lung Cancer，SCLC)屬於一種比較惡性的肺癌類型，占所有肺癌病例的 10%-15%。小細胞肺癌的腫瘤生長速度快，容易轉移，5 年存活率低於 7%。小細胞肺癌的治療藥物比較侷限，主要是化藥，如用鉑類/依託泊苷聯用化療。小細胞肺癌病人對化療初期響應良好，但極易產生耐藥和復發。近幾年的免疫治療，如 PD-L1 抗體和 PD1 抗體，對 SCLC 患者有一定的效果，但是有效率約為 15%。目前仍然還沒有開發出特異性的靶向治療藥物。

【0004】 DLL3 是一種抑制 Notch 的配體，在正常狀態下，DLL3 處於高爾基體上，在癌細胞中(如小細胞肺癌細胞)，DLL3 會表達在細胞表面，DLL3 以順

式方式結合 Notch，阻礙了細胞和細胞結合以及 Notch 在目標細胞的內吞，從而抑制了 Notch 信號通路，促進腫瘤細胞的生長。DLL3 主要表達於神經或者神經內分泌腫瘤，包括小細胞肺癌、大細胞神經內分泌癌、胃腸道神經內分泌瘤、小細胞膀胱癌、多形性膠質細胞瘤、轉移性去勢性前列腺癌、黑色素瘤等，尤其是 SCLC，超過 80%的 SCLC 有 DLL3 的陽性表達，而正常肺癌組織及癌旁組織中不表達。這種表達的差異性使得 DLL3 成為治療 SCLC 的一種極具潛力的治療靶點。

【0005】 CD3 是一種表達於 T 細胞上的同種型或異型二聚體抗原。功能性 CD3 由四條不同鏈：ε、ζ、δ 及 γ 中的兩者進行二聚體結合來形成。CD3 二聚體排列包括 γ/ε、δ/ε 及 ζ/ζ。CD3 與 T 細胞受體複合物(TCR)結合且為 T 細胞活化所必需。因此，已提出使用活化 T 細胞的抗 CD3 抗體用於治療癌症。然而，抗 CD3 抗體的給藥可能會觸發 T 細胞活化和相關的細胞因子釋放，過度的細胞因子釋放導致重度細胞因子釋放綜合症(CRS)，其是抗 CD3 抗體在臨床用藥中的重要挑戰。

【發明內容】

【0006】 本揭露提供了一種特異性結合 DLL3 和 CD3 抗原結合分子。

【0007】 在一個方面，本揭露提供了一種抗原結合分子，其包含至少一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和至少一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 DLL3-VH 和輕鏈可變區 DLL3-VL，該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 CD3-VH 和輕鏈可變區 CD3-VL。

【0008】 在一些實施方式中，如前所述的抗原結合分子，其中，

(i) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：12、56 或 57 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：13、63、64、65、66 或 67 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列，或

(ii) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：14、79、80、81 或 82 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：15 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iii) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16、91、92、93 或 94 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：17 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iv) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：18、107、108、109、110、112、113、114 或 115 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：19 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列。

【0009】 在一些實施方式中，如前所述的抗原結合分子，其中，

(i) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：12 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：13 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0010】 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：54 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：64 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0011】 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：54 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：63 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0012】 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：65 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0013】 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3

的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：66 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0014】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：67 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0015】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：57 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：65 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0016】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：57 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：66 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0017】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：57 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-

LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：67 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

(ii) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：14 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：15 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0018】 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：81 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：77 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0019】 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：79、80 或 82 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：77 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

(iii) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：17 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0020】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：91 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：87 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0021】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：92、93 或 94 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：87 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

(iv) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：18 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：19 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0022】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：109 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：100 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0023】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：107、108、110、112、113、114 或 115 中的 DLL3-HCDR1、

DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：100 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列。

【0024】在一些實施方案中，該 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2、DLL3-HCDR3、DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 根據 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 編號規則定義。

【0025】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

i) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24、71、72 或 73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 或 74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

ii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 或 84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 或 85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：28 或 83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：32、96、97、98 或 99 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ

ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iv) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：37、117、118、119 或 120 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0026】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：

23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0027】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的

胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0028】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺

基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0029】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：97 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺

基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：98 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：99 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0030】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：117 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的

胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：118 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：120 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0031】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0032】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺

基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0033】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0034】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0035】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0036】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2、DLL3-HCDR3、DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0037】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子在 25°C 條件下以小於 4×10^{-9}M、3×10^{-9}M、2×10^{-9}M、1×10^{-9}M、9×10^{-10}M、8×10^{-10}M、7×10^{-10}M、6×10^{-10}M、5×10^{-10}M、4×10^{-10}M、3×10^{-10}M、2×10^{-10}M、1×10^{-10}M、9×10^{-11}M 的 KD 結合人 DLL3，該 KD 是藉由表面電漿共振法測量的。

【0038】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 DLL3-VH 和 DLL3-VL 是人源化的，其包含人抗體的 FR 區。

【0039】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

(i) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和

【0040】 該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24、71、72 或 73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 或 74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(ii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 或 84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 或 85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：28 或 83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和

【0041】 該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(iii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：32、96、97、98 或 99 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、24T、44S、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和

【0042】 該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、9K、43S、68A 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(iv) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：37、117、118、119 或 120 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、3R、5Q、7F、9P、10V、12V、40S、41H、44S、48I、67A、69L、71V、73K、75S 和 83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和

【0043】 該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID

NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 9K、43S、60D、68A、87H 和 100S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0044】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其在 25°C 條件下以小於 4×10^{-9}M、3×10^{-9}M、2×10^{-9}M、1×10^{-9}M、9×10^{-10}M、8×10^{-10}M、7×10^{-10}M、6×10^{-10}M、5×10^{-10}M、4×10^{-10}M、3×10^{-10}M、2×10^{-10}M、1×10^{-10}M、9×10^{-11}M 的 KD 結合人 DLL3，該 KD 是藉由表面電漿共振法測量的。

【0045】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，

和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A

組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL

的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0046】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的

組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區

包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0047】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，

和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0048】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、24T、44S、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3 且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、9K、43S、68A 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0049】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、3R、5Q、7F、9P、10V、12V、40S、41H、44S、48I、67A、69L、71V、73K、75S 和 83T

組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3 且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 9K、43S、60D、68A、87H 和 100S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0050】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0051】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0052】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：50 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：50 的 FR 區包含選自 Q1E、Q43K、M48I、V67A、I69L、R71V、T73K 和 S76N 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0053】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：51 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：51 的 FR 區包含選自 Q1E、5Q、R38K、V68A、F69L、L71V、T73K、V75S 和 S76N 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0054】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：52 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：52 的 FR 區包含選自 F27Y、S30T、I69L、R71V、D73K 和 T93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0055】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：62 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：62 的 FR 區包含選自 F36L、A43S、P44F、S46G、T69A、F71Y 和 T85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0056】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：68 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：68 的 FR 區包含選自 Y36L、Q42K、L46G、T69A、F71Y、E79Q 和 V85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0057】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：78 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代。

【0058】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：75 的 FR 區包含選自 K42G、P44V 和 F71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0059】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：95 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：95 的 FR 區包含選自 Q1E、A24T、R44S、R71V 和 T73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0060】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：88 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：88 的 FR 區包含選自 D1N、D9K、P43S、G68A 和 V85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0061】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：116 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：116 的 FR 區包含選自 Q1E、Q3R、V5Q、S7F、A9P、E10V、K12V、A40S、P41H、R44S、M48I、V67A、I69L、R71V、T73K、A75S 和 R83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0062】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：100 的 FR 區包含選自 D9K、P43S、G68A、和 Y87H 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0063】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：103 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：103 的 FR 區包含選自 A43S、S60D 和 Q100S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0064】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：56 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代。

【0065】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：57 的 FR 包含區一個或多個胺基酸取代。

【0066】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：63 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 A43S 和 P44F 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0067】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：64 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：64 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 A43S 和 P44F 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0068】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：65 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 A43S 和 P44F 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0069】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：66 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 A43S 和 P44F 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0070】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：67 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代。

【0071】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：79、80、81 或 82 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：79、80、81 或 82 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：79、80、81 或 82 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；和

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：75 的 FR 區包含選自 K42G、P44V 和 F71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0072】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91、92、93 或 94 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：91、92、93 或 94 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：91、92、93 或 94 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；和

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：88 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：88 的 FR 區包含選自 D1N、D9K、P43S、G68A 和 V85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0073】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：107、108、109 或 110 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：107、108、109 或 110 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：107、108、109 或 110 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 V5Q、S7F、A9P、E10V、K12V、A40S、P41H、M48I、V67A、A75S 和 R83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0074】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：112 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：112 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：112 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 V5Q、A9P、K12V、A40S、P41H、4M8I、V67A 和 R83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0075】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：113 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：113 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：113 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 V5Q、S7F、A9P、E10V、K12V、A40S、P41H、A75S 和 R83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0076】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：114 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：114 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：114 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 V5Q、S7F、A9P、E10V、K12V、M48I、V67A、A75S 和 R83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0077】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：115 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：115 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：115 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 V5Q、A9P、K12V、A40S、P41H、M48I 和 V67A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0078】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：100 的 FR 區包含選自 D9K、P43S、G68A、和 Y87H 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0079】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：103 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：103 的 FR 區包含選自 A43S、S60D 和 Q100S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0080】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：12、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56 或 57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：13、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67 或 68 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：14、78、79、80、81 或 82 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：15、75、76 或 77 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：16、89、90、91、92、93、94 或 95 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：17、86、87 或 88 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：18、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115 或 116 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：19、100、101、102、103 或 104 的胺基酸序列。

【0081】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：43、44 或 45 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：58、59 或 60 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：47、48、49、53、54 或 55 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：59 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：43、44 或 45 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：60 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：46、48、53、54 或 55 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 或 64 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 或 57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65、 66 或 67 的胺基酸序列。

【0082】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：78 或 79 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：75、76 或 77 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：78、79、80、81 或 82 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列。

【0083】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：89、90、91、92、93 或 94 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：86 或 87 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：95 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列。

【0084】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：105、106、107、108、109、110 或 111 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100、101 或 102 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：112、113、114 或 115 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100、103 或 104 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：103 的胺基酸序列。

【0085】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；或

【0086】 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；或

【0087】 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：64 的胺基酸序列；或

【0088】 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；或

【0089】 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；或

【0090】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；或

【0091】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；或

【0092】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；或

【0093】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列。

【0094】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：12 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列。

【0095】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列。

【0096】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列。

【0097】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列。

【0098】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列。

【0099】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列。

【0100】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0101】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0102】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊或該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0103】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0104】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0105】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈包含選自由 SEQ ID NO：192 至 SEQ ID NO：210 組成的組的胺基酸序列，該 Obscurin 鏈包含選自由 SEQ ID NO：211 至 SEQ ID NO：251 組成的組的胺基酸序列。

【0106】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈包含 SEQ ID NO：208 的胺基酸序列。

【0107】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Obscurin 鏈包含 SEQ ID NO：246 的胺基酸序列。

【0108】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈包含 SEQ ID NO：208 的胺基酸序列，和該 Obscurin 鏈包含 SEQ ID NO：246 的胺基酸序列。

【0109】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區。

【0110】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含人 IgG Fc 區。

【0111】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含人 IgG1 Fc 區。

【0112】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含一個或多個能夠減少 Fc 區與 Fcγ 受體結合的胺基酸取代。

【0113】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區是人 IgG1 Fc 區，並且在 234 和 235 位置的胺基酸為 A，編號依據為 EU 索引。

【0114】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 和 Fc2 各自獨立地具有一個或多個減少 Fc 區同源二聚化的胺基酸取代。

【0115】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結構。

【0116】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結

構，該 Fc1 在 366 位置的胺基酸為 W；並且該 Fc2 在 366 位置的胺基酸為 S、在 368 位置的胺基酸為 A、和在 407 位置的胺基酸為 V，編號依據為 EU 索引。

【0117】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結構，其中，該 Fc1 在 354 位置的胺基酸為 C 和在 366 位置的胺基酸為 W；並且該 Fc2 在 349 位置的胺基酸為 C、在 366 位置的胺基酸為 S、在 368 位置的胺基酸為 A、和在 407 位置的胺基酸為 V，編號依據為 EU 索引。

【0118】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，其中，該 Fc1 包含 SEQ ID NO：143 的胺基酸序列；和該 Fc2 包含 SEQ ID NO：144 的胺基酸序列。

【0119】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，其中，該 Fc1 在 349 位置的胺基酸為 C、在 366 位置的胺基酸為 W 和在 237 位置的胺基酸為 A；並且該 Fc2 在 354 位置的胺基酸為 C、在 366 位置的胺基酸為 S、在 368 位置的胺基酸為 A、在 407 位置的胺基酸為 V 和和在 237 位置的胺基酸為 A，編號依據為 EU 索引。

【0120】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，其中，該 Fc1 包含 SEQ ID NO：145 的胺基酸序列；和該 Fc2 包含 SEQ ID NO：146 的胺基酸序列。

【0121】 應當理解，本揭露中的序數詞“第一”、“第二”、“式 a”、“式 b”、“Fc1”、“連接子 3”等僅用於區分不同的技術特徵、元素、組件、步驟，不意圖對水平、順序、數量構成限制。

【0122】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊。

【0123】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，其中，

該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊是 Fab；該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0124】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，其中，

該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是 Fab，該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。

【0125】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(a)所示結構的第一鏈、一條具有式(b)所示結構的第二鏈、一條具有式(c)所示結構的第三鏈和一條具有式(d)所示結構的第四鏈，

(a) [DLL3-VH]-[連接子 1]-[Titin 鏈]/[Obscurin 鏈]-[Fc2]/[Fc1]，

(b) [DLL3-VL]-[連接子 2]-[Obscurin 鏈]/[Titin 鏈]，

(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]/[Fc2]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

其中，該連接子 1 和該連接子 2 是相同或不同的肽連接子；式(a)、(b)、(c)和(d)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。"/"表示"或"，即 Fc1 和 Fc2 可互換位置，Titin 鏈和 Obscurin 鏈可互換位置。

【0126】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(a)所示結構的第一鏈、一條具有式(b)所示結構的第二鏈、一條具有式(c)所示結構的第三鏈和一條具有式(d)所示結構的第四鏈，

(a) [DLL3-VH]-[連接子 1]-[Titin 鏈]-[Fc2]，

(b) [DLL3-VL]-[連接子 2]-[Obscurin 鏈]，

(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

其中，該連接子 1 和該連接子 2 是相同或不同的肽連接子；式(a)、(b)、(c)和(d)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；Fc1 和 Fc2 可互換位置，Titin 鏈和 Obscurin 鏈可互換位置。

【0127】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(a)所示結構的第一鏈、一條具有式(b)所示結構的第二鏈、一條具有式(c)所示結構的第三鏈和一條具有式(d)所示結構的第四鏈，

(a) [DLL3-VH]-[連接子 1]-[Titin 鏈]-[Fc2]，

(b) [DLL3-VL]-[連接子 2]-[Obscurin 鏈]，

(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

其中，該連接子 1 和該連接子 2 是相同或不同的肽連接子；式(a)、(b)、(c)和(d)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0128】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(a')所示結構的第一鏈、一條具有式(b')所示結構的第二鏈、一條具有式(c')所示結構的第三鏈和一條具有式(d')所示結構的第四鏈，

(a') [CD3-VH]-[連接子 1]-[Titin 鏈]/Obscurin 鏈]-[Fc2]/[Fc1]，

(b') [CD3-VL]-[連接子 2]-[Obscurin 鏈]/[Titin 鏈]，

(c') [DLL3-VH]-[CH1]-[Fc1]/[Fc2]，

(d') [DLL3-VL]-[CL]，

其中，該連接子 1 和該連接子 2 不存在，即該連接子 1 和該連接子 2 均是肽鍵；式(a')、(b')、(c')和(d')所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。"/"表示"或"，即 Fc1 和 Fc2 可互換位置，Titin 鏈和 Obscurin 鏈可互換位置。

【0129】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(a')所示結構的第一鏈、一條具有式(b')所示結構的第二鏈、一條具有式(c')所示結構的第三鏈和一條具有式(d')所示結構的第四鏈，

(a') [CD3-VH]-[連接子 1]-[Titin 鏈]-[Fc2]，

(b') [CD3-VL]-[連接子 2]-[Obscurin 鏈]，

(c') [DLL3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d') [DLL3-VL]-[CL]，

其中，該連接子 1 和該連接子 2 不存在，即該連接子 1 和該連接子 2 均是肽鍵；式(a')、(b')、(c')和(d')所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；Fc1 和 Fc2 可互換位置，Titin 鏈和 Obscurin 鏈可互換位置。

【0130】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(a)所示結構的第一鏈、一條具有式(b)所示結構的第二鏈、一條具有式(c)所示結構的第三鏈和一條具有式(d)所示結構的第四鏈，

(a') [CD3-VH]-[連接子 1]-[Titin 鏈]-[Fc2]，

(b') [CD3-VL]-[連接子 2]-[Obscurin 鏈]，

(c') [DLL3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d') [DLL3-VL]-[CL]，

其中，該連接子 1 和該連接子 2 不存在，即該連接子 1 和該連接子 2 均是肽鍵；式(a)、(b)、(c)和(d)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0131】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0132】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0133】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0134】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺

基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0135】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0136】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺

基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0137】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0138】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的

胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0139】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0140】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0141】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0142】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0143】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0144】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0145】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0146】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0147】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈和 Obscurin 鏈為本揭露中表 3-1 和表 3-2 中任意可以形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Titin 鏈包含如 SEQ ID NO：208 的胺基酸序列。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 Obscurin 鏈包含如 SEQ ID NO：246 的胺基酸序列。

【0148】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該連接子 1 和連接子 2 均為本領域已知的肽連接子，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。例如，肽連接子可以是具有 1-50 或 3-20 個胺基酸殘基的柔性肽。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 3-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該肽連接子 1 和連接子 2 各自獨立地具有(GGGGS)n 的結構，其中 n是1、2或3。在一些實施方案中，該連接子1和連接子2的序列均為 GGGGS(SEQ ID NO：147)。

【0149】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CH1 為 IgG 的 CH1 序列。在一些實施方案中，該 CH1 為 IgG1 的 CH1。在一些實施方案中，該 CH1 包含 SEQ ID NO：141 的胺基酸序列。

【0150】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為抗體的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其

中該 CL 為 kappa 鏈或 lamada 鏈的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，其中該 CL 包含 SEQ ID NO：142 的胺基酸序列。

【0151】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

【0152】 一條包含 SEQ ID NO：171 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：172 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

【0153】 一條包含 SEQ ID NO：171 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：172 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：156 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

【0154】 一條包含 SEQ ID NO：152 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：153 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

【0155】 一條包含 SEQ ID NO：152 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：153 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：156 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

【0156】 一條包含 SEQ ID NO：164 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：165 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

【0157】 一條包含 SEQ ID NO：164 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：165 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：156 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

【0158】 一條包含 SEQ ID NO：178 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：179 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

【0159】 一條包含 SEQ ID NO：178 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：179 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：156 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈。

【0160】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

【0161】 一條包含 SEQ ID NO：171 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：172 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈。

【0162】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊是 Fab；該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是 scFv。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(e)所示結構的第一鏈、一條具有式(f)所示結構的第二鏈和一條具有式(g)所示結構的第三鏈，

(e) [DLL3-VL]-[CL]，

(f) [DLL3-VH]-[CH1]-[Fc2]/[Fc1]，

(g) [CD3-VH]-[連接子 3]-[CD3-VL]- [連接子 4]-[Fc1]/[Fc2]，

其中，該連接子 3 和該連接子 4 是相同或不同的肽連接子；

式(e)、(f)和(g)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。"/"表示"或"，即 Fc1 和 Fc2 可互換位置。

【0163】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(e)所示結構的第一鏈、一條具有式(f)所示結構的第二鏈和一條具有式(g)所示結構的第三鏈，

(e) [DLL3-VL]-[CL]，

(f) [DLL3-VH]-[CH1]-[Fc2]，

(g) [CD3-VH]-[連接子 3]-[CD3-VL]- [連接子 4]-[Fc1]，

其中，該連接子 3 和該連接子 4 是相同或不同的肽連接子；

式(e)、(f)和(g)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；Fc1 和 Fc2 可互換位置。

【0164】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(e)所示結構的第一鏈、一條具有式(f)所示結構的第二鏈和一條具有式(g)所示結構的第三鏈，

(e) [DLL3-VL]-[CL]，

(f) [DLL3-VH]-[CH1]-[Fc2]，

(g) [CD3-VH]-[連接子 3]-[CD3-VL]- [連接子 4]-[Fc1]，

其中，該連接子 3 和該連接子 4 是相同或不同的肽連接子；

式(e)、(f)和(g)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0165】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊是 scFv；該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是 Fab。

【0166】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(e')所示結構的第一鏈、一條具有式(f')所示結構的第二鏈和一條具有式(g')所示結構的第三鏈，

(e') [CD3-VL]-[CL]，

(f') [CD3-VH]-[CH1]-[Fc2]/[Fc1]，

(g') [DLL3-VH]-[連接子 3]-[DLL3-VL]- [連接子 4]-[Fc1]/[Fc2]，

其中，該連接子 3 和該連接子 4 是相同或不同的肽連接子；

式(e')、(f')和(g')所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。"/"表示"或"。

【0167】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(e')所示結構的第一鏈、一條具有式(f')所示結構的第二鏈和一條具有式(g')所示結構的第三鏈，

(e') [CD3-VL]-[CL]，

(f') [CD3-VH]-[CH1]-[Fc2]，

(g') [DLL3-VH]-[連接子 3]-[DLL3-VL]- [連接子 4]-[Fc1]，

其中，該連接子 3 和該連接子 4 是相同或不同的肽連接子；

式(e')、(f')和(g')所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；Fc1 和 Fc2 可互換位置。

【0168】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含一條具有式(e')所示結構的第一鏈、一條具有式(f')所示結構的第二鏈和一條具有式(g')所示結構的第三鏈，

(e') [CD3-VL]-[CL]，

(f') [CD3-VH]-[CH1]-[Fc2]，

(g') [DLL3-VH]-[連接子 3]-[DLL3-VL]- [連接子 4]-[Fc1]，

其中，該連接子 3 和該連接子 4 是相同或不同的肽連接子；

式(e')、(f')和(g')所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0169】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0170】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或

135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0171】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0172】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或

135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0173】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0174】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0175】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0176】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0177】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0178】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0179】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0180】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該連接子 3 和連接子 4 均為本領域已知的肽連接子，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。例如，肽連接子可以是具有 1-50 或 3-20 個胺基酸殘基的柔性肽。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 3-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該肽連接子 3 和連接子 4 各自獨立地具有(GGGGS)n 的結構，其中 n 是 1-5。在一些實施方案中，n 為 1、2、3 或 4。在一些實施方案中，該連接

子 3 的序列為 GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO：148)。在一些實施方案中，該連接子 4 的序列為 GGGGS(SEQ ID NO：147)。

【0181】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CH1 為 IgG 的 CH1 序列。在一些實施方案中，該 CH1 為 IgG1 的 CH1。在一些實施方案中，該 CH1 包含 SEQ ID NO：141 的胺基酸序列。

【0182】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為抗體的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CL 為 kappa 鏈或 lamada 鏈的輕鏈恆定區。在一些實施方式中，其中該 CL 包含 SEQ ID NO：142 的胺基酸序列。

【0183】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

【0184】 一條包含 SEQ ID NO：173 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：174 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的第三鏈；或

【0185】 一條包含 SEQ ID NO：173 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：174 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第三鏈；或

【0186】 一條包含 SEQ ID NO：157 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：158 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第三鏈；或

【0187】 一條包含 SEQ ID NO：157 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：158 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的第三鏈；或

【0188】 一條包含 SEQ ID NO：166 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：167 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第三鏈；或

【0189】 一條包含 SEQ ID NO：166 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：167 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的第三鏈；或

【0190】 一條包含 SEQ ID NO：180 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：181 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第三鏈；或

【0191】 一條包含 SEQ ID NO：180 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：181 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的第三鏈。

【0192】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

【0193】 一條包含 SEQ ID NO：173 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：174 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的第三鏈。

【0194】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，

【0195】 該抗原結合分子包含一條具有式(h)所示結構的第一鏈和一條具有式(i)所示結構的第二鏈，

(h) [DLL3-VL]-[連接子 5]- [CD3-VH]- [連接子 6]- [Fc1]/[Fc1]，

(i) [CD3-VL]- [連接子 7]- [DLL3-VH]- [連接子 8]-[Fc2]/[Fc2]，

其中，該連接子 5、連接子 6、連接子 7 和連接子 8 是相同或不同的肽連接子；

式(h)和(i)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。“/”表示“或”，即 Fc1 和 Fc2 可互換位置。

【0196】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，

【0197】 該抗原結合分子包含一條具有式(h)所示結構的第一鏈和一條具有式(i)所示結構的第二鏈，

(h) [DLL3-VL]-[連接子 5]- [CD3-VH]- [連接子 6]- [Fc1]，

(i) [CD3-VL]- [連接子 7]- [DLL3-VH]- [連接子 8]-[Fc2]，

其中，該連接子 5、連接子 6、連接子 7 和連接子 8 是相同或不同的肽連接子；

式(h)和(i)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；Fc1 和 Fc2 可互換位置。

【0198】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，

【0199】該抗原結合分子包含一條具有式(h)所示結構的第一鏈和一條具有式(i)所示結構的第二鏈，

(h) [DLL3-VL]-[連接子 5]- [CD3-VH]- [連接子 6]- [Fc1]，

(i) [CD3-VL]- [連接子 7]- [DLL3-VH]- [連接子 8]-[Fc2]，

其中，該連接子 5、連接子 6、連接子 7 和連接子 8 是相同或不同的肽連接子；

式(h)和(i)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0200】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，

【0201】該抗原結合分子包含一條具有式(h')所示結構的第一鏈和一條具有式(i')所示結構的第二鏈，

(h') [CD3-VL]-[連接子 5]- [DLL3-VH]- [連接子 6]- [Fc1]/[Fc2]，

(I') [DLL3-VL]- [連接子 7]- [CD3-VH]- [連接子 8]-[Fc2]/[Fc1]，

其中，該連接子 5、連接子 6、連接子 7 和連接子 8 是相同或不同的肽連接子；

式(h')和(i')所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。"/"表示"或"。

【0202】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，

【0203】該抗原結合分子包含一條具有式(h')所示結構的第一鏈和一條具有式(i')所示結構的第二鏈，

(h') [CD3-VL]-[連接子 5]- [DLL3-VH]- [連接子 6]- [Fc1]，

(I') [DLL3-VL]- [連接子 7]- [CD3-VH]- [連接子 8]-[Fc2]，

其中，該連接子 5、連接子 6、連接子 7 和連接子 8 是相同或不同的肽連接子；

式(h')和(i')所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；Fc1 和 Fc2 可互換位置。

【0204】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，

【0205】 該抗原結合分子包含一條具有式(h')所示結構的第一鏈和一條具有式(i')所示結構的第二鏈，

(h') [CD3-VL]-[連接子 5]- [DLL3-VH]- [連接子 6]- [Fc1]，

(I') [DLL3-VL]- [連接子 7]- [CD3-VH]- [連接子 8]-[Fc2]，

其中，該連接子 5、連接子 6、連接子 7 和連接子 8 是相同或不同的肽連接子；

式(h')和(i')所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0206】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0207】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0208】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0209】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0210】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0211】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0212】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0213】在一些實施方式中，如前任一項該抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0214】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0215】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0216】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0217】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 或 135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0218】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0219】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；和

該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【0220】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0221】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0222】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：64 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0223】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0224】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0225】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0226】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0227】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0228】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0229】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0230】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0231】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【0232】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；

在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該連接子 5、連接子 6、連接子 7 和連接子 8 均為本領域已知的肽連接子，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。例如，肽連接子可以是包含 1-50 或 3-20 個胺基酸殘基的柔性肽。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 1-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該連接子 5 具有(GGGS)nGm 的結構，其中 n 是 1-5，較佳為 1、2 或 3；m 為 1-10，較佳為 4、5、6、7 或 8。在一些實施方案中，該連接子 5 的序列為 GGGSGGGG(SEQ ID NO：149)。在一些實施方案中，該連接子連接子 6 和連接子 8 具有 Gm 的結構，其中 m 為 1-5，較佳為 1、2 或 3。在一些實施方案中，連接子 6 和連接子 8 的序列為 G(SEQ ID NO：150)。在一些實施方案中，該連接子 7 具有(GGGGS)nGm 的結構，其中 n 是 1-5，較佳為 1、2 或 3；m 為 1-10，較佳為 4、5、6、7 或 8。在一些實施方案中，連接子 7 的序列為 GGGGSGGGG(SEQ ID NO：151)。

【0233】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

【0234】 一條包含 SEQ ID NO：185 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0235】 一條包含 SEQ ID NO：161 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0236】一條包含 SEQ ID NO：163 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0237】一條包含 SEQ ID NO：259 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0238】一條包含 SEQ ID NO：260 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0239】一條包含 SEQ ID NO：168 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：169 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0240】一條包含 SEQ ID NO：170 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：169 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0241】一條包含 SEQ ID NO：175 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：176 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0242】一條包含 SEQ ID NO：177 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：176 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0243】一條包含 SEQ ID NO：182 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：183 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0244】一條包含 SEQ ID NO：184 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：183 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0245】一條包含 SEQ ID NO：186 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0246】一條包含 SEQ ID NO：187 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：188 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0247】一條包含 SEQ ID NO：187 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：189 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0248】一條包含 SEQ ID NO：190 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：188 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0249】一條包含 SEQ ID NO：190 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：189 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0250】一條包含 SEQ ID NO：191 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：188 的胺基酸序列的第二鏈；或

【0251】一條包含 SEQ ID NO：191 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：189 的胺基酸序列的第二鏈。

【0252】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合分子具有：

【0253】一條包含 SEQ ID NO：185 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈。

【0254】在另一方面，本揭露還提供一種抗 DLL3 抗體，其能夠特異性結合 DLL3，該抗 DLL3 抗體包含重鏈可變區 DLL3-VH 和輕鏈可變區 DLL3-VL，其中，

(i) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：12、56 或 57 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：13、63、64、65、66 或 67 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列，或

(ii) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：14、79、80、81 或 82 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：15 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iii) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16、91、92、93 或 94 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：17 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iv) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：18、107、108、109、110、112、113、114 或 115 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：19 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列。

【0255】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

(i) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：12 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：13 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列，或

【0256】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：54 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：64 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0257】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：54 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：63 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0258】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：65 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0259】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：66 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0260】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：56 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3

的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：67 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0261】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：57 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：65 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0262】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：57 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：66 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0263】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：57 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：67 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

(ii) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：14 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3

分別包含 SEQ ID NO：15 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列，或

【0264】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：81 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：77 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列，或

【0265】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：79、80 或 82 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：77 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

(iii) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：17 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0266】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：91 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：87 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0267】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：92、93 或 94 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：87 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

(iv) 該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：18 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：19 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0268】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：109 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：100 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列；或

【0269】該 DLL3-VH 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：107、108、110、112、113、114 或 115 中的 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2 和 DLL3-HCDR3 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：100 中的 DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 的胺基酸序列。

【0270】在一些實施方案中，該 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2、DLL3-HCDR3、DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 根據 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 編號規則定義。

【0271】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

i)該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；

【0272】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0273】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0274】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ

ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0275】 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0276】 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0277】 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

ii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 或 84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 或 85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：28 或 83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：32、96、97、98 或 99 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iv) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：37、117、118、119 或 120 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0278】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

i) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0279】 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0280】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0281】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0282】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0283】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0284】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含

SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0285】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0286】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0287】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

i) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0288】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：

23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0289】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0290】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0291】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0292】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0293】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0294】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0295】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

ii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0296】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID

NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0297】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0298】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

【0299】該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺

基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iv) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0300】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0301】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0302】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的

胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0303】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0304】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0305】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，該 DLL3-HCDR1、DLL3-HCDR2、DLL3-HCDR3、DLL3-LCDR1、DLL3-LCDR2 和 DLL3-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0306】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其在 25°C 條件下以小於 4×10^{-9}M、3×10^{-9}M、2×10^{-9}M、1×10^{-9}M、9×10^{-10}M、8×10^{-10}M、7×10^{-10}M、6×10^{-10}M、5×10^{-10}M、4×10^{-10}M、3×10^{-10}M、2×10^{-10}M、1×10^{-10}M、9×10^{-11}M 的 KD 結合人 DLL3，該 KD 是藉由表面電漿共振法測量的。

【0307】 在一些實施方式中，如前所述的抗 DLL3 抗體，其中，

(i) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和

【0308】 該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24、71、72 或 73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 或 74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(ii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 或 84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 或 85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：28 或 83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和

【0309】 該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(iii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：32、96、97、98 或 99 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、24T、44S、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和

【0310】該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、9K、43S、68A 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

(iv) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：37、117、118、119 或 120 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、3R、5Q、7F、9P、10V、12V、40S、41H、44S、48I、67A、69L、71V、73K、75S 和 83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和

【0311】該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 9K、43S、60D、68A、87H 和 100S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0312】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗原結合分子，其在 25°C 條件下以小於 4×10^{-9}M、3×10^{-9}M、2×10^{-9}M、1×10^{-9}M、9×10^{-10}M、8×10^{-10}M、7×10^{-10}M、6×10^{-10}M、5×10^{-10}M、4×10^{-10}M、3×10^{-10}M、2×10^{-10}M、1×10^{-10}M、9×10^{-11}M 的 KD 結合人 DLL3，該 KD 是藉由表面電漿共振法測量的。

【0313】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的

組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區

包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID

NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-

LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0314】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的

組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區

包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0315】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，

和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3，且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 42G、44V 和 71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0316】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、24T、44S、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3 且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 1N、9K、43S、68A 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0317】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3，且該 DLL3-VH 的 FR 區包含選自 1E、3R、5Q、7F、9P、10V、12V、40S、41H、44S、48I、67A、69L、71V、73K、75S 和 83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3 且該 DLL3-VL 的 FR 區包含選自 9K、43S、60D、68A、87H 和 100S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0318】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：50 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：50 的 FR 區包含選自 Q1E、Q43K、M48I、V67A、I69L、R71V、T73K 和 S76N 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0319】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：51 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：51 的 FR 區包含選自 Q1E、5Q、R38K、V68A、F69L、L71V、T73K、V75S 和 S76N 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0320】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：52 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：52 的 FR 區包含選自 F27Y、S30T、I69L、R71V、D73K 和 T93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0321】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：62 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：62 的 FR 區包含選自 F36L、A43S、P44F、S46G、T69A、F71Y 和 T85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0322】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：68 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：68 的 FR 區包含選自 Y36L、Q42K、L46G、T69A、F71Y、E79Q 和 V85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0323】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：78 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：78 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代。

【0324】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：75 的 FR 區包含選自 K42G、P44V 和 F71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0325】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：95 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：95 的 FR 區包含選自 Q1E、A24T、R44S、R71V 和 T73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0326】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：88 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：88 的 FR 區包含選自 D1N、D9K、P43S、G68A 和 V85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0327】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：116 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：116 的 FR 區包含選自 Q1E、Q3R、V5Q、S7F、A9P、E10V、K12V、A40S、P41H、R44S、M48I、V67A、I69L、R71V、T73K、A75S 和 R83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0328】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：100 的 FR 區包含選自 D9K、P43S、G68A、和 Y87H 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0329】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：103 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：103 的 FR 區包含選自 A43S、S60D 和 Q100S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0330】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：56 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代。

【0331】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：57 的 FR 包含區一個或多個胺基酸取代。

【0332】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：63 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 A43S 和 P44F 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0333】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：64 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：64 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 A43S 和 P44F 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0334】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：65 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一

些實施方案中，該胺基酸取代選自 A43S 和 P44F 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0335】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：66 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 A43S 和 P44F 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0336】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：67 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代。

【0337】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：79、80、81 或 82 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：79、80、81 或 82 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：79、80、81 或 82 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；和

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：75 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：75 的 FR 區包含選自 K42G、P44V 和 F71Y 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0338】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91、92、93 或 94 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：91、92、93 或 94 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：91、92、93 或 94 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；和

該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：88 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：88 的 FR 區包含選自 D1N、D9K、P43S、G68A 和 V85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0339】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：107、108、109 或 110 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：107、108、109 或 110 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：107、108、109 或 110 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 V5Q、S7F、A9P、E10V、K12V、A40S、P41H、M48I、V67A、A75S 和 R83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0340】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：112 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：112 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：112 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 V5Q、A9P、K12V、A40S、P41H、4M8I、V67A 和 R83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0341】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：113 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：113 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：113 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 V5Q、S7F、A9P、E10V、K12V、A40S、P41H、A75S 和 R83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0342】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：114 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：114 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：114 的 FR 區包含一個或多

個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 V5Q、S7F、A9P、E10V、K12V、M48I、V67A、A75S 和 R83T 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0343】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：115 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：115 的變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：115 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 V5Q、A9P、K12V、A40S、P41H、M48I 和 V67A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0344】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：100 的 FR 區包含選自 D9K、P43S、G68A、和 Y87H 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0345】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：103 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：103 的 FR 區包含選自 A43S、S60D 和 Q100S 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0346】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56 或 57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63、64、65、66 或 67 的胺基酸序列；或

【0347】 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 或 57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：58、59、60、61、62、63、64、65、66、67 或 68 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：78、79、80、81 或 82 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：75、76 或 77 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：89、90、91、92、93、94 或 95 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：86、87 或 88 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115 或 116 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100、101、102、103 或 104 的胺基酸序列。

【0348】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：43、44 或 45 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：58、59 或 60 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：47、48、49、53、54 或 55 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：59 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：43、44 或 45 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：60 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO： 46、48、53、54 或 55 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 或 64 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 或 57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65、 66 或 67 的胺基酸序列。

【0349】 在一些實施方式中，如任一項前該抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：78 或 79 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：75、76 或 77 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：78、79、80、81 或 82 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列。

【0350】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：89、90、91、92、93 或 94 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：86 或 87 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：95 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列。

【0351】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：105、106、107、108、109、110 或 111 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100、101 或 102 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：112、113、114 或 115 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100、103 或 104 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：103 的胺基酸序列。

【0352】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；或

【0353】 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；或

【0354】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：64 的胺基酸序列；或

【0355】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；或

【0356】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；或

【0357】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；或

【0358】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；或

【0359】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；或

【0360】該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列。

【0361】在一些實施方式中，如前所述的抗 DLL3 抗體，其中，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：12 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：13 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：14 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：15 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：16 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：17 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列。

【0362】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列。

【0363】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列。

【0364】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列。

【0365】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列。

【0366】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該抗 DLL3 抗體是抗體片段。

【0367】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該抗體片段為 Fab、Fab'、F(ab')2、Fd、Fv、scFv、dsFv 或 dAb。

【0368】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該抗 DLL3 抗體包含重鏈恆定區和輕鏈恆定區。

【0369】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該重鏈恆定區為人 IgG 的重鏈恆定區。

【0370】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該輕鏈恆定區為人 κ 或 λ 的輕鏈恆定區。

【0371】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該重鏈恆定區為人 IgG1 的重鏈恆定區。

【0372】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該輕鏈恆定區為人 κ 的輕鏈恆定區。

【0373】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該重鏈恆定區包含如 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列。

【0374】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該輕鏈恆定區包含如 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列。

【0375】在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該抗 DLL3 抗體包含重鏈和輕鏈，其中，

該重鏈包含與 SEQ ID NO：121 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的胺基

酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：122 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：123 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：124 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：125 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：126 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：127 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：128 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一性的胺基酸序列。

【0376】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該抗 DLL3 抗體包含重鏈和輕鏈，其中，

該重鏈包含 SEQ ID NO：121 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：123 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：124 的胺基酸序列；

該重鏈包含 SEQ ID NO：125 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：126 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：127 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：128 的胺基酸序列。

【0377】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該抗 DLL3 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈包含與 SEQ ID NO：121 的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列。

【0378】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該抗 DLL3 抗體包含重鏈和輕鏈，其中該重鏈包含與 SEQ ID NO：125 的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：126 的胺基酸序列。

【0379】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該抗 DLL3 抗體是雙特異性抗體。

【0380】 在一些實施方式中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該抗 DLL3 抗體是雙特異性抗體，該雙特異性抗體特異性結合 DLL3 和 CD3。

【0381】 在另一個方面，本揭露提供了一種醫藥組成物，其含有：治療有效量的前述任一項所述的抗原結合分子或前述任一項所述的抗 DLL3 抗體，以及一種或更多種藥學上可接受的載體、稀釋劑、緩衝劑或賦形劑。在一些實施方案中，該醫藥組成物中還包含至少一種第二治療劑。在一個實施例中，該第二治療劑是有利地與 CD3/DLL3 雙特異性抗原結合分子組合的任何藥劑。在一些實施方案中，該第二治療劑是能夠特異性結合 CD28 的抗體。在一些實施方案中，

該第二治療劑是能夠特異性結合 CD28 和腫瘤細胞表面抗原(TAA)的雙特異性抗體。在一些實施方案中，該第二治療劑是能夠特異性結合 CD28 和 DLL3 的雙特異性的抗體。

【0382】 在另一個方面，本揭露還提供分離的核酸，其編碼前述任一項所述的抗原結合分子或前述任一項所述的抗 DLL3 抗體。

【0383】 在另一個方面，本揭露還提供載體，其包含前述的分離的核酸。

【0384】 在另一個方面，本揭露還提供一種宿主細胞，其包含前述的分離的核酸或載體。

【0385】 在另一個方面，本揭露還提供一種治療腫瘤或癌症的方法，該方法包括向受試者施用治療有效量的前述任一項所述的抗原結合分子或前述任一項所述的抗 DLL3 抗體或如前任一項所述的醫藥組成物。

【0386】 在另一個方面，本揭露還提供前述任一項所述的抗原結合分子或前述任一項所述的抗體或前述任一項所述的醫藥組成物在製備治療腫瘤或癌症的藥物中的用途。

【0387】 在另一個方面，本揭露還提供用作藥物的前述任一項所述的抗原結合分子或前述任一項所述的抗 DLL3 抗體或如前任一項所述的醫藥組成物。在一些實施方案中，該藥物用於治療腫瘤或癌症。

【0388】 在一些實施方式中，如前任一項所述的腫瘤或癌症選自：頭和頸鱗狀細胞癌、頭和頸癌、腦癌、神經膠質瘤、多形性成膠質細胞瘤、神經母細胞瘤、中樞神經系統癌、神經內分泌腫瘤、咽喉癌、咽鱗癌、口腔鱗癌、鼻咽癌、食管癌、甲狀腺癌、惡性胸膜間皮瘤、肺癌、乳腺癌、肝癌、肝膽癌、胰腺癌、胃癌、胃腸道癌、腸癌、結腸癌、結腸直腸癌、腎癌、透明細胞腎細胞癌、卵巢

癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、皮膚癌、黑色素瘤、大細胞肺癌、三陰性乳腺癌、淋巴瘤和小細胞肺癌。

【0389】 在一些實施方式中，如前所述的腫瘤或癌症是表達 DLL3 的癌症。

【0390】 在一些實施方式中，如前所述的腫瘤或癌症是實體瘤。

【0391】 在一些實施方式中，如前所述的腫瘤或癌症是肺癌。

【0392】 在一些實施方式中，如前所述的腫瘤或癌症是小細胞肺癌。

【0393】 在一些實施方案中，如前所述治療腫瘤或癌症的方法，其進一步包括使用第二治療劑。在一些實施方案中，該第二治療劑包括抗腫瘤藥劑、放射療法、抗體藥物綴合物、雙特異性抗體、與抗腫瘤藥劑綴合的雙特異性抗體、免疫檢查點抑制劑或其組合。

【0394】 在一些實施方案中，如前所述治療腫瘤或癌症的方法，該第二治療劑是有利地與 CD3/DLL3 雙特異性抗原結合分子組合的任何藥劑。在一些實施方案中，該第二治療劑是能夠特異性結合 CD28 的抗體。在一些實施方案中，該第二治療劑是能夠特異性結合 CD28 和腫瘤細胞表面抗原(TAA)的雙特異性抗體。在一些實施方案中，該第二治療劑是能夠特異性結合 CD28 和 DLL3 的雙特異性的抗體。

【0395】 在一些實施方案中，如前所述治療腫瘤或癌症的方法，該第二治療劑與本揭露所任一項所述的抗原結合分子同時施用、序貫施用或分開施用。

【0396】 本揭露提供的抗原結合分子，具有治療活性、安全性、藥物代謝動力學特性和成藥性(如穩定性)好的特點。

【圖式簡單說明】

【0397】 圖 1A 顯示 DLL3-CD3 雙特異性抗體的 Format1 的結構示意圖，其中 Ob 代表 Obscurin。

【0398】 圖 1B 顯示 DLL3-CD3 雙特異性抗體的 Format2 的結構示意圖。

【0399】 圖 1C 顯示 DLL3-CD3 雙特異性抗體的 Format3 的結構示意圖。

【0400】 圖 2A 顯示雙特異性抗體與 DLL1 結合的實驗結果。結果顯示，本揭露的 DLL3-CD3 雙特異性抗體不結合 DLL1。

【0401】 圖 2B 顯示雙特異性抗體與 DLL4 結合的實驗結果。結果顯示，本揭露的 DLL3-CD3 雙特異性抗體不結合 DLL4。

【0402】 圖 3 顯示雙特異性抗體對細胞的殺傷作用實驗結果。結果顯示，本揭露的雙特異性抗體對不表達 DLL3 的 H460 細胞無殺傷作用。

【0403】 圖 4A 顯示雙特異性抗體對 T 細胞的激活的實驗結果，結果顯示本揭露的雙特異性抗體在表達 DLL3 的 DLL3/H82 細胞存在時，具有明顯的激活 T 細胞的作用。

【0404】 圖 4B 顯示，當存在不表達 DLL3 的陰性細胞 H460 時，本揭露的雙特異性抗體不會激活 T 細胞。

【0405】 圖 5A 顯示雙特異性抗體的細胞因子釋放的實驗結果，結果顯示，在 H1184 細胞存在的情況下，本揭露的雙特異性抗體刺激 PBMC 細胞分泌的 IFNγ 非常低。

【0406】 圖 5B 顯示，在 H1184 細胞存在的情況下，本揭露的雙特異性抗體刺激 PBMC 細胞分泌的 IL-6 非常低。

【實施方式】

【0407】 術語

本文所用的術語只是為了描述實施方案的目的，並非旨在進行限制。除非另外定義，本文所用的全部技術術語和科學術語具有與本揭露所屬技術領域具有通常知識者通常所理解的相同意義。

【0408】 除非上下文另外清楚要求，否則在整個說明書和申請專利範圍中，應將詞語“包含”、“具有”、“包括”等理解為具有包含意義，而不是排他性或窮舉性意義；也即，“包括但不僅限於”的意義。除非另有說明，“包含”包括了“由……組成”。例如，對於包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，其明確的涵蓋胺基酸序列如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1。

【0409】 本揭露所用胺基酸三字母代碼和單字母代碼如 *J.biol.chem*，243，p3558(1968)中所述。

【0410】 術語“和/或”，例如“X 和/或 Y”應當理解為意指“X 和 Y”或“X 或 Y”並且應當被用來提供對兩種含義或任一含義的明確支持。

【0411】 除非被指定為來自非人物種(例如，“小鼠 CD3”、“小鼠 CD3 片段”、“猴 CD3”、“猴 CD3 片段”等)，否則如本文使用的“CD3”和“CD3 片段”是指眾所周知的人 CD3 蛋白或其片段。

【0412】 術語“胺基酸”是指天然存在的和合成的胺基酸，以及以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用的胺基酸類似物和胺基酸模擬物。天然存在的胺基酸是由遺傳密碼編碼的那些胺基酸，以及後來修飾的那些胺基酸，例如羥脯胺酸、γ-羧基谷胺酸和 O-磷酸絲胺酸。胺基酸類似物是指與天然存在的胺基酸具有相同基本化學結構(即與氫、羧基、胺基和 R 基團結合的 α 碳)的化合物，例如高絲胺酸、正亮胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。此類類似物具有修飾

的 R 基團(例如，正亮胺酸)或修飾的肽骨架，但保留與天然存在的胺基酸相同的基本化學結構。胺基酸模擬物是指具有與胺基酸的一般化學結構不同的結構，但是以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用的化學化合物。

【0413】 術語“胺基酸突變”包括胺基酸取代，缺失，插入和修飾。可以進行取代、缺失、插入和修飾的任意組合來實現最終構建體，只要最終構建體擁有期望的特性，例如降低或對 Fc 受體的結合。胺基酸序列缺失和插入包括在多肽鏈的胺基端和/或羧基端的缺失和插入。具體的胺基酸突變可以是胺基酸取代。在一個實施方式中，胺基酸突變是非保守性的胺基酸取代，即將一個胺基酸用具有不同結構和/或化學特性的另一種胺基酸替換。胺基酸取代包括由非天然存在的胺基酸或由 20 種天然胺基酸的衍生物(例如 4-羥脯胺酸、3-甲基組胺酸、鳥胺酸、高絲胺酸、5-羥賴胺酸)替換。可以使用本領域中公知的遺傳或化學方法生成胺基酸突變。遺傳方法可以包括定點誘變、PCR，基因合成等。預計基因工程以外的改變胺基酸側鏈基團的方法，如化學修飾也是可用的。本文中可使用各種名稱來指示同一胺基酸突變。本文中，可採用位置+胺基酸殘基的方式表示特定位點的胺基酸殘基，例如 366W，則表示在 366 位點上的胺基酸殘基為 W。T366W 則表示第 366 位點上的胺基酸殘基由原來的 T 突變為了 W。

【0414】 術語“抗原結合分子”以最廣義使用，涵蓋各種特異性結合抗原的分子，包括但不限於抗體、其他具有抗原結合活性的多肽以及兩者融合而成的抗體融合蛋白，只要它們展現出期望的抗原結合活性。本文的抗原結合分子包含可變區(VH)和可變區(VL)，其共同構成抗原結合域。示例性的，本文中的抗原結合分子是雙特異性抗原結合分子(例如：雙特異性抗體)。

【0415】 術語“抗體”以最廣義使用，並且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體，多株抗體；單特異性抗體，多特異性抗體(例如雙特異性抗體)，全長抗體和抗體片段(或抗原結合片段，或抗體片段，或抗原結合部分)，只要它們展現出期望的抗原結合活性。根據上下文，所屬技術領域具有通常知識者能夠確定“抗體”所指的具體含義。

【0416】 “天然抗體”指天然存在的免疫球蛋白分子。例如，天然 IgG 抗體是約 150000 道爾頓的異四聚糖蛋白，由二硫鍵結合的兩條輕鏈和兩條重鏈構成。從 N 至 C 端，每條重鏈具有一個可變區(VH，又稱作可變重域、重鏈可變區)，接著是三個恆定域(CH1、CH2 和 CH3)。類似地，從 N 至 C 端，每條輕鏈具有一個可變區(VL，又稱作可變輕域，或輕鏈可變域)，接著是一個恆定輕域(輕鏈恆定區、CL)。術語“全長抗體”、“完整抗體”和“全抗體”在本文可互換使用，指具有與天然抗體結構基本類似的結構或具有含有如本文所限定的 Fc 區的重鏈的抗體。

【0417】 術語“雙特異性抗體”指能夠對兩個不同抗原或同一抗原的至少兩個不同抗原表位特異性結合的抗體(包括抗體或其抗原結合片段，如單鏈抗體)。現有技術已揭露了各種結構的雙特異性抗體，根據 IgG 分子的完整性可分為 IgG 樣雙特異性抗體和抗體片段型雙特異性抗體；根據抗原結合區域的數量，可分為二價、三價、四價或更多價的雙特異性抗體，根據結構左右是否對稱，可分為對稱結構雙特異性抗體和不對稱結構雙特異性抗體。其中，基於抗體片段的雙特異性抗體，例如缺乏 Fc 片段的 Fab 片段，其藉由將 2 個或多個 Fab 片段結合在一個分子中形成雙特異性抗體，其具有較低的免疫原性，且分子量小，具有較高的腫瘤組織滲透性，該類型的典型的抗體結構如 F(ab)2、scFv-Fab、(scFv)2-Fab 等

雙特異性抗體；IgG 樣雙特異性抗體(例如具有 Fc 片段)，這類抗體相對分子量較大，Fc 片段有助於抗體後期的純化，並提高其溶解性、穩定性，Fc 部分還可能會與受體 FcRn 結合，增加抗體血清半衰期，典型的雙特異性抗體結構模型如 KiH、CrossMAb、Triomab quadroma、FcΔAdp、ART-Ig、BiMAb、Biclonics、BEAT、DuoBody、Azymetric、XmAb、2：1 TCBs、1Fab-IgG TDB、FynomAb、two-in-one/DAF、scFv-Fab-IgG、DART-Fc、LP- DART、CODV-Fab-TL、HLE-BiTE、F(ab)2-CrossMAb、IgG-(scFv)2、Bs4Ab、DVD-Ig、Tetravalent- DART-Fc、(scFv)4-Fc、CODV-Ig、mAb2、F(ab)4- CrossMAb 等雙特異性抗體(參見 Aran F. Labrijn 等，Nature Reviews Drug Discovery volume 18，pages585–608(2019)；Chen S1 等，J Immunol Res. 2019 Feb 11；2019：4516041)。

【0418】 術語“可變區”或“可變域”指抗原結合分子中結合抗原的域。本文中，特異性結合 CD3 的抗原結合模塊中的重鏈可變區標示為 CD3-VH，輕鏈可變區標示為 CD3-VL；特異性結合 CD3 的抗原結合模塊中的重鏈可變區標示為 CD3-VH，輕鏈可變區標示為 CD3-VL。VH 和 VL 各包含四個保守的框架區(FR)和三個互補決定區(CDR)。其中，術語“互補決定區”或“CDR”指可變結構域內主要促成與抗原結合的區域；“框架”或“FR”是指除 CDR 殘基之外的可變結構域殘基。VH 包含 3 個 CDR 區：HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；VL 包含 3 個 CDR 區：LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。本文中，CD3-VH 中的 3 個 CDR 區分別標示為 CD3-HCDR1、CD3-HCDR2 和 CD3-HCDR3；CD3-VL 中的 3 個 CDR 區分別標示為 CD3-LCDR1、CD3-LCDR2 和 CD3-LCDR3；CD3-VH 中的 3 個 CDR 區分別標示為 CD3-HCDR1、CD3-HCDR2 和 CD3-HCDR3；CD3-VL 中的 3 個 CDR 區分別標示為 CD3-LCDR1、CD3-LCDR2 和 CD3-LCDR3。每個 VH 和 VL 從 N 端到 C

端依次為：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。單個 VH 或 VL 可能足以賦予抗原結合特異性。

【0419】 可以藉由各種公知方案來確定 CDR 的胺基酸序列邊界，例如："Kabat"編號規則(參見 Kabat 等(1991)，"Sequences of Proteins of Immunological Interest"，第 5 版，Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，MD)、"Chothia"編號規則、"ABM"編號規則、"contact"編號規則(參見 Martin, ACR. Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains[J]. 2001)和 ImMunoGenTics(IMGT)編號規則(Lefranc，M.P.等，Dev. Comp. Immunol.，27，55-77(2003)；Front Immunol. 2018 Oct 16;9:2278)等；各種編號系統之間的對應關係是所屬技術領域具有通常知識者熟知的。本揭露的編號規則如下表 1 中所示。

表 1. CDR 編號系統之間的關係

CDR	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
HCDR1	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
HCDR2	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
HCDR3	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
LCDR1	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
LCDR2	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
LCDR3	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

【0420】 除非另有說明，本揭露實施方案中的可變區和 CDR 序列均適用 "Kabat"編號規則。

【0421】 術語"抗體片段"或"抗原結合片段"指不同於完整抗體的分子，其包含完整抗體的部分，該部分保留了完整抗體的抗原結合能力。抗體片段的實例

包括但不限於 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、單域抗體、單鏈 Fab(scFab)、雙抗體、線性抗體、單鏈抗體分子(例如 scFv)；以及由抗體片段形成的多特異性抗體。

【0422】 術語"Fc 區"或"片段可結晶區"用於定義抗體重鏈的 C 末端區域，包括天然 Fc 區和改造的 Fc 區。在一些實施方式中，Fc 區包含了相同或不同的兩個亞基。在一些實施方式中，人 IgG 重鏈的 Fc 區定義為從 Cys226 位置處的胺基酸殘基或從 Pro230 延伸至其羧基末端。用於本文所述抗體的合適天然序列 Fc 區包括人 IgG1、IgG2(IgG2A、IgG2B)、IgG3 和 IgG4。除非另有說明，Fc 區的編號規則為 EU 索引。

【0423】 術語"Titin 鏈"是指 Titin 蛋白中一段長度為 78-118 個胺基酸的包含 Titin Ig-樣 152 結構域的肽段或其功能變體，該 Titin 鏈能夠與 Obscurin Ig-樣 1 或 Obscurin-樣 Ig-樣 1 結構域結合形成二聚化複合物。

【0424】 術語"Obscurin 鏈"是指 Obscurin 蛋白上一段長度為 87-117 個胺基酸的包含 Obscurin Ig-樣 1 結構域的肽段或其功能變體，或 Obscurin-樣 1 蛋白上一段長度為 78-118 個胺基酸的包含 Obscurin-樣 Ig-樣 1 結構域的肽段或其功能變體。

【0425】 該 Obscurin 鏈能夠與 Titin 鏈結合形成二聚化複合物。本揭露的 Titin 鏈與 Obscurin 鏈可用於分別替換 Fab 中的 CH1 和 CL，形成經替換的 Fab(Fab-S)，該替換不影響抗原結合分子與抗原的結合。

【0426】 術語"嵌合"抗體指抗體中的重和/或輕鏈的一部分自特定的來源或物種衍生，而重和/或輕鏈的剩餘部分自不同來源或物種衍生的抗體。

【0427】 術語“人源化”抗體是保留非人抗體的反應性同時在人中具有較低免疫原性的抗體。例如，可以藉由保留非人 CDR 區並用其人對應物(即，恆定區以及可變區的框架區部分)替換抗體的其餘部分來實現。

【0428】 術語“親和力”是指分子(例如，抗體)的單個結合部位與其結合配體(例如，抗原)之間非共價相互作用的總體的強度。除非另外指明，如本文所用，“結合親和力”是指內部結合親和力，其反映出結合對(例如，抗體與抗原)的成員之間 1:1 相互作用。分子 X 對其配體 Y 的親和力通常可以由平衡解離常數(KD)表示。親和力可以藉由本領域已知的常規方法(包括本文所述的那些)測量。術語“kassoc”或“ka”指特定抗體-抗原相互作用的締合(association)速率，而如本文所使用的術語“kdis”或“kd”意在是指特定抗體-抗原相互作用的解離速率。如本文所使用的，術語“KD”指平衡解離常數，其獲得自 kd 與 ka 的比率(即 kd/ka)並且表示為莫耳濃度(M)。可以使用本領域已知的方法測定抗體的 KD 值，例如表面電漿共振法、ELISA 或溶液平衡滴定法(SET)。

【0429】 術語“單株抗體”指基本上均質的抗體的群，即在該群中包含的抗體分子的胺基酸序列是相同的，除了可能少量存在的天然突變以外。相比之下，多株抗體製劑通常包含在其可變結構域具有不同胺基酸序列的多種不同抗體，其通常特異性針對不同表位。在一些實施方式中，本揭露提供的抗體是單株抗體。

【0430】 術語“抗原”是指能夠由抗原結合分子(例如抗體)的選擇性結合劑所結合的分子或分子部分。抗原可具有一個或多個能夠與不同的抗原結合分子(例如抗體)相互作用的表位。

【0431】 術語“表位”指能夠與抗體或其抗原結合片段特異性結合的抗原上的區域(area 或 region)。表位可以由連續胺基酸(線性表位)形成或包含非連續胺基酸(構象表位)，例如因抗原的折疊(即藉由蛋白質性質的抗原的三級折疊)而使得非連續的胺基酸在空間上得以接近。構象表位和線性表位的差別在於：在變性溶劑的存在下，抗體對構象表位的結合喪失。表位包含處於獨特空間構象的至少3，至少4，至少5，至少6，至少7，或8-10個胺基酸。篩選結合特定表位的抗體(即那些結合相同表位的)可以使用本領域例行方法來進行，例如但不限於丙胺酸掃描，肽印跡(見 Meth. Mol. Biol. 248(2004)443-463)，肽切割分析，表位切除，表位提取，抗原的化學修飾(見 *Prot. Sci.* 9(2000)487-496)，和交叉阻斷(見“Antibodies”，Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY))。

【0432】 術語“能夠特異性結合”、“特異性結合”或“結合”是指相比其他抗原或表位，抗原結合分子能夠以更高的親和力結合至某個抗原或表位。通常，抗體以約 1×10^{-7}M 或更小(例如約 1×10^{-8}M 或更小)的平衡解離常數(KD)結合抗原或表位。在一些實施方式中，抗體與抗原結合的 KD 為該抗體結合至非特異性抗原(例如 BSA、酪蛋白)的 KD 的 10%或更低(例如 1%)。可使用已知的方法來測量 KD，例如藉由 FACS 或表面電漿共振測定法所測量的。然而，特異性結合至抗原或其表位的抗體可能對其它相關的抗原具有交叉反應性，例如，對來自其它物種(同源)(諸如人或猴，例如食蟹獼猴(Macaca fascicularis) (cynomolgus，cyno)、黑猩猩(Pan troglodytes)(chimpanzee，chimp))或狨猴(Callithrix jacchus)(commonmarmoset，marmoset)的相應抗原具有交叉反應性。

【0433】 術語“不結合”是指抗原結合分子不能夠以上述特異性結合的方式結合至某個抗原或其表位。例如，當抗體以約 1×10^{-6}M 或更大的平衡解離常數(KD)結合抗原或其表位。

【0434】 術語“抗原結合模塊”指特異性結合目標抗原的多肽分子。具體的抗原結合模塊包括抗體的抗原結合域，例如包含重鏈可變區和輕鏈可變區。術語“特異性結合 CD3 的抗原結合模塊”是指能夠以足夠的親和力結合 CD3 或其表位的模塊，使得含有該模塊的分子可用作靶向 CD3 的診斷劑和/或治療劑。例如，特異性結合 CD3 的抗原結合模塊具有以下的平衡解離常數(KD)：<約 10nM，其是藉由表面電漿共振測定法測量的。抗原結合模塊包括如本文定義的抗體片段，例如 Fab，經替換的 Fab 或 scFv。

【0435】 術語“連接子”指連接兩個多肽片段的連接單元。在本文中，同一結構式中出現的連接子可以是相同或不同的。連接子可以是肽連接子，其包含一個或多個胺基酸，典型的包含約 1-30 個、2-24 個或 3-15 個胺基酸。應用於本文的連接子可以是相同或不同的。當“-”出現在結構式中，其表示兩側的單元直接藉由共價鍵連接。

【0436】 “Tm”是溶解變性溫度(內源螢光)。當蛋白質變性(加熱或變性劑作用)時，三級結構打開，芳香族胺基酸微環境發生變化，導致發射螢光光譜改變。本揭露中，Tm1 是指螢光變化到最大值的一半時的溫度。

【0437】 “Tonset”是變性起始溫度。意指蛋白質開始變性時的溫度，即螢光值開始變化時的溫度。

【0438】 “Tagg”是聚集起始溫度。藉由靜態光散射，在 266nm 和 473nm 兩個波長下檢測聚集體，監測到樣品開始聚集時的溫度。Tagg 266 指的是 266nm 下監測到聚集起始溫度。

【0439】 術語“核酸”在本文中可與術語“多核苷酸”互換使用，並且是指呈單鏈或雙鏈形式的脫氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。該術語涵蓋含有已知核苷酸類似物或修飾的骨架殘基或連接的核酸，該核酸是合成的、天然存在的和非天然存在的，具有與參考核酸相似的結合特性，並且以類似於參考核苷酸的方式代謝。此類類似物的實例包括但不限於硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、甲基膦酸酯、手性-甲基膦酸酯、2-O-甲基核糖核苷酸、肽-核酸(PNA)。“分離的”核酸指已經與其天然環境的組分分開的核酸分子。分離的核酸包括在下述細胞中含有的核酸分子，該細胞通常含有該核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置的染色體位置處。編碼該抗原結合分子的分離的核酸指編碼抗體重鏈和輕鏈(或其片段)的一個或更多個核酸分子，包括在單一載體或分開的載體中的這樣的一個或更多個核酸分子，和存在於宿主細胞中一個或更多個位置的這樣的一個或更多個核酸分子。除非另有說明，否則特定的核酸序列還隱含地涵蓋其保守修飾的變體(例如，簡併密碼子取代)和互補序列以及明確指明的序列。具體地，如下詳述，簡併密碼子取代可以藉由產生如下序列而獲得，在這些序列中，一個或多個所選的(或全部)密碼子的第三位被簡併鹼基和/或脫氧肌苷殘基取代。

【0440】 應當理解，儘管本揭露中沒有提供具體的編碼核苷酸序列，所屬技術領域具有通常知識者根據密碼子規則和宿主密碼子偏好性，能夠在胺基酸序列的基礎上確定對應的編碼核苷酸序列。

【0441】 術語“多肽”和“蛋白質”在本文中可互換使用，指胺基酸殘基的聚合物。該術語適用於胺基酸聚合物，其中一個或多個胺基酸殘基是天然存在的胺基酸相應的人工化學模擬物，以及適用於天然存在的胺基酸聚合物和非天然存在的胺基酸聚合物。除非另外說明，否則特定的多肽序列還隱含地涵蓋其保守修飾的變體。

【0442】 術語序列“同一性”指，當對兩條序列進行最佳比對時，兩條序列的胺基酸/核酸在等價位置相同的程度(百分比)。在比對過程中，必要時可允許引入間隙以獲取最大序列同一性百分比，但任何保守性取代不視為構成序列同一性的一部分。為測定序列同一性百分比，比對可以藉由本領域技術已知的技術來實現，例如使用公開可得到的計算機軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2 或 Megalign(DNASTAR)軟體。所屬技術領域具有通常知識者可確定適用於測量比對的參數，包括在所比較的序列全長上達成最大比對所需的任何算法。

【0443】 術語“融合”或“連接”是指部件(例如抗原結合模塊和 Fc 結構域)直接地或經由連接子共價連接。

【0444】 術語“載體”意指能夠轉運與其連接的另一多核苷酸的多核苷酸分子。一種類型的載體是“質粒”，其是指環狀雙鏈 DNA 環，其中可以連接附加的 DNA 區段。另一種類型的載體是病毒載體，例如腺相關病毒載體(AAV 或 AAV2)，其中另外的 DNA 區段可以連接到病毒基因組中。某些載體能夠在引入它們的宿主細胞中自主複製(例如，具有細菌複製起點的細菌載體和附加型哺乳動物載體)。其他載體(例如，非附加型哺乳動物載體)可以在引入宿主細胞中後整合到宿主細胞的基因組中，從而與宿主基因組一起複製。術語“表達載體”或“表達構建

體”是指適用於對宿主細胞進行轉化且含有指導及/或控制(連同宿主細胞一起)與其可操作地連接的一個或多個異源編碼區的表達的核酸序列的載體。表達構建體可以包括但不限於影響或控制轉錄、轉譯且在存在內含子時影響與其可操作地連接的編碼區的 RNA 剪接的序列。

【0445】 術語“宿主細胞”、“宿主細胞系”和“宿主細胞培養物”可互換使用，並且指已經導入外源核酸的細胞，包括此類細胞的後代。宿主細胞包括“轉化體”和“經轉化的細胞”，其包括原代的經轉化的細胞及自其衍生的後代，而不考慮傳代的次數。後代在核酸內容物上可以與親本細胞不完全相同，而是可以含有突變。本文中，該術語包括突變體後代，其與在原代轉化細胞中篩選或選擇的細胞具有相同的功能或生物學活性。宿主細胞包括原核和真核宿主細胞，其中真核宿主細胞包括但不限於哺乳動物細胞、昆蟲細胞系植物細胞和真菌細胞。哺乳動物宿主細胞包括人、小鼠、大鼠、犬、猴、豬、山羊、牛、馬和倉鼠細胞，包括但不限於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NSO、SP2 細胞、HeLa 細胞、幼倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人肝細胞癌細胞(例如，Hep G2)、A549 細胞、3T3 細胞和 HEK-293 細胞。真菌細胞包括酵母和絲狀真菌細胞，包括例如巴氏畢赤酵母(*Pichiapastoris*)、芬蘭畢赤酵母(*Pichia finlandica*)、海藻畢赤酵母(*Pichia trehalophila*)、科克拉馬畢赤酵母(*Pichia koclamae*)、膜狀畢赤酵母(*Pichia membranaefaciens*)、小畢赤酵母(*Pichia minuta*)(*Ogataea minuta*、*Pichia lindneri*)、仙人掌畢赤酵母(*Pichiaopuntiae*)、耐熱畢赤酵母(*Pichia thermotolerans*)、柳畢赤酵母(*Pichia salictaria*)、格克姆畢赤酵母(*Pichia guercuum*)、皮傑普畢赤酵母(*Pichia pijperi*)、具柄畢赤酵母(*Pichia stiptis*)、甲醇畢赤酵母(*Pichia methanolica*)、畢赤酵母屬、釀酒酵母(*Saccharomycescerevisiae*)、釀酒酵母屬、多形漢遜酵母

(*Hansenula polymorpha*)、克魯維酵母屬、乳酸克魯維酵母(*Kluyveromyces lactis*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、構巢麴黴(*Aspergillus nidulans*)、黑麴黴(*Aspergillus niger*)、米麴黴(*Aspergillus oryzae*)、裡氏木黴(*Trichoderma reesei*)、勒克氏菌(*Chrysosporium lucknowense*)、鐮刀菌屬(*Fusarium* sp.)、禾穀鐮刀菌(*Fusarium gramineum*)、菜鐮刀菌(*Fusarium venenatum*)、小立碗蘚(*Physcomitrella patens*)和粗糙脈孢菌(*Neurospora crassa*)。畢赤酵母屬、任何釀酒酵母屬、多形漢遜酵母(*Hansenula polymorpha*)、任何克魯維酵母屬、白色念珠菌(*Candida albicans*)、任何麴黴屬、裡氏木黴(*Trichoderma reesei*)、勒克黴菌(*Chrysosporium lucknowense*)、任何鐮刀菌屬、解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica*)和粗糙脈孢菌(*Neurospora crassa*)。本專利的宿主細胞不包括在專利法中不授權的客體。

【0446】“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述地事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。

【0447】術語“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述的抗原結合分子或抗體與其他化學組分的混合物，該其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。

【0448】術語“藥學上可接受的載體、稀釋劑、緩衝劑或賦形劑”指藥物製劑中與活性成分不同的，且對受試者無毒的成分。藥學上可接受的載體、稀釋劑、緩衝劑或賦形劑包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0449】術語“受試者”或“個體”包括人類和非人類動物。非人動物包括所有脊椎動物(例如哺乳動物和非哺乳動物)例如非人靈長類(例如，食蟹猴)、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物和爬行動物。除非明確指出，否則該術語“患者”或“受試者”在本文中可互換地使用。如本文所使用的，術語“食蟹猴(cyno)”或“食蟹猴

(cynomolgus)”是指食蟹猴(Macaca fascicularis)。在某些實施方案中，個體或受試者是人。

【0450】“施用”或“給予”，當其應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，是指外源性藥物、治療劑、診斷劑或組成物與動物、人、受試者、細胞、組織、器官或生物流體的接觸。

【0451】術語“樣本”是指從受試者分離的類似流體、細胞、或組織的採集物，以及存在於受試者體內的流體、細胞或組織。示例性樣本為生物流體，諸如血液、血清和漿膜液、血漿、淋巴液、尿液、唾液、囊液、淚液、排泄物、痰、分泌組織和器官的黏膜分泌物、陰道分泌物、腹水、胸膜、心包、腹膜、腹腔和其它體腔的流體、由支氣管灌洗液收集的流體、滑液、與受試者或生物來源接觸的液體溶液，例如細胞和器官培養基(包括細胞或器官條件培養基)、灌洗液等，組織活檢樣本、細針穿刺、手術切除的組織、器官培養物或細胞培養物。

【0452】“治療(treatment或treat)”和“處理”(及其語法變型)指試圖施加至所治療個體的臨床干預，並且可以為了預防目的、或者在臨床病理學的過程期間進行實施。治療的期望效果包括但不限於預防疾病的發生或復發，減輕症狀，減輕/減少疾病的任何直接或間接病理後果，預防轉移，降低疾病進展速率，改善或減輕疾病狀態，和消退或改善的預後。在一些實施方案中，使用本揭露的抗原結合分子來延遲疾病的形成或減緩疾病的進展。

【0453】術語“復發(recurrence)”、“復發(relapse)”“復發(relapsed)”是指癌症或疾病在疾病消失的臨床評估之後的恢復。遠處癌轉移或局部復發的診斷可視為復發。

【0454】“有效量”一般是足以降低症狀的嚴重程度及/或頻率、消除這些症狀及/或潛在病因、預防症狀及/或其潛在病因出現及/或改良或改善由疾病狀態引起或與其相關的損傷的量。在一些實施例中，有效量是治療有效量或預防有效量。

【0455】“治療有效量”是足以治療疾病狀態或症狀、尤其與該疾病狀態相關的狀態或症狀，或者以其他方式預防、阻礙、延遲或逆轉該疾病狀態或以任何方式與該疾病相關的任何其他不理想症狀的進展的量。

【0456】“預防有效量”是當給予受試者時將具有預定預防效應，例如預防或延遲該疾病狀態的發作(或復發)，或者降低該疾病狀態或相關症狀的發作(或復發)可能性的量。完全治療或預防效未必在給予一個劑量之後便發生，可能在給予一系列劑量之後發生。因而，治療或預防有效量可以一次或多次給予的方式給予。“治療有效量”和“預防有效量”可取決於多種因素變化：諸如個體的疾病狀態、年齡、性別和體重，以及治療劑或治療劑組合在個體中引發期望的應答的能力。有效治療劑或治療劑組合的示例性指標包括例如受試者改善的健康狀況。

【0457】本揭露的抗原結合分子

本揭露提供了抗原結合分子，其具有諸多有利的特性，例如良好的體外殺傷活性、治療活性、安全性、藥物代謝動力學特性和成藥性(如產率、純度和穩定性等)。

【0458】示例性的抗原結合分子

【0459】本揭露的抗原結合分子，包括特異性結合 DLL3 和 CD3 的雙特異性抗原結合分子(例如雙特異性抗體)和抗 DLL3 抗體。特別的，本揭露的抗原結合分子具有如下任一的性質：

a．對 DLL3 的高親和力。在一些實施方式中，該抗 DLL3 抗體或抗原結合分子以小於 4×10^{-9}M、3×10^{-9}M、2×10^{-9}M、1×10^{-9}M、9×10^{-10}M、8×10^{-10}M、7×10^{-10}M、6×10^{-10}M、5×10^{-10}M、4×10^{-10}M、3×10^{-10}M、2×10^{-10}M、1×10^{-10}M、9×10^{-11}M 的 KD 結合人 DLL3，該 KD 是藉由表面電漿共振法測量的。在一些實施方式中，該抗抗原結合分與 DLL3 蛋白的結合 EC50 小於 0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM、0.1nM、0.09nM、0.08nM、0.07nM，該 EC50 是藉由 ELISA 檢測的。

b．對細胞表面表達的 DLL3 的高親和力。在一些實施方式中，該抗 DLL3 抗體結合 H1184 細胞的 EC50 以小於 0.2nM、0.1nM、0.09nM、0.08nM、0.07nM、0.06nM、0.05nM、0.04nM。

c. 對表達 DLL3 的細胞的特異性殺傷作用。在一些實施方式中，該抗原結合分子可特異性殺傷表達 DLL3 的 SHP77 細胞和 H1184 細胞，其中對 H1184 細胞的殺傷 IC50 小於 30pM、25pM、20pM、15pM、14pM、13pM、12pM、11pM、10pM、9pM、8pM、7pM。

d．對 T 細胞的體外激活活性。在一些實施方案中，該抗原結合分子以小於 20pM、19pM、18pM、17pM、16pM、15pM、14pM、13pM、12pM、11pM、10pM、9pM、8pM、7pM 的 EC50 激活 Jurkat Lucia™ NFAT 細胞。

e．誘導低水平的細胞因子(IL6 和 IFN γ)釋放。

e. 更強的體內治療活性。在一些實施方案中，該抗原結合分子可顯著抑制小鼠 SHP77 和 H1184 細胞皮下移植瘤的生長。

【0460】 本揭露提供了一種抗原結合分子，其包含至少一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和至少一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊包含 DLL3-VH 和 DLL3-VL，該特異性結合 CD3 的

抗原結合模塊包含 CD3-VH 和 CD3-VL。本揭露還提供了一種抗 DLL3 抗體，其能夠特異性結合 DLL3，該抗體包含 DLL3-VH 和 DLL3-VL。具體地，本文的實施例披露了抗體系列 6、98、110 和 30。以下以抗體 6 和 110 為例描述本文的抗體或抗原結合分子。

【0461】特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24、71、72 或 73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 或 74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0462】特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子或抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：32、96、97、98 或 99 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3。

【0463】特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1、如 SEQ ID NO：21、69 或 70 所示的 DLL3-HCDR2 和如 SEQ ID NO：22 所示的 DLL3-HCDR3，和該 DLL3-VL 包含如 SEQ ID NO：23 所示的 DLL3-LCDR1、如 SEQ ID NO：

24、71、72 或 73 所示的 DLL3-LCDR2 和如 SEQ ID NO：25 或 74 所示的 DLL3-LCDR3。

【0464】特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子或抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1、如 SEQ ID NO：32、96、97、98 或 99 所示的 DLL3-HCDR2 和如 SEQ ID NO：33 所示的 DLL3-HCDR3，和該 DLL3-VL 如 SEQ ID NO：34 所示的 DLL3-LCDR1、如 SEQ ID NO：35 所示的 DLL3-LCDR2 和如 SEQ ID NO：36 所示的 DLL3-LCDR3。

【0465】特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其中，

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1，如 SEQ ID NO：21 所示的 DLL3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：22 所示的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 包含如 SEQ ID NO：23 所示的 DLL3-LCDR1，如 SEQ ID NO：71 所示的 DLL3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：25 所示的 DLL3-LCDR3。

【0466】特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子或抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1，如 SEQ ID NO：21 所示的 DLL3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：22 所示的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 包含如 SEQ ID NO：23 所示的 DLL3-LCDR1，如 SEQ ID NO：24 所示的 DLL3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：25 所示的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示 DLL3-HCDR1，如 SEQ ID NO：21 所示的 DLL3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：22 所示的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-

VL 包含如 SEQ ID NO：23 所示的 DLL3-LCDR1，如 SEQ ID NO：72 所示的 DLL3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：25 所示的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1，如 SEQ ID NO：69 所示的 DLL3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：22 所示的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 包含如 SEQ ID NO：23 所示的 DLL3-LCDR1，如 SEQ ID NO：71 所示的 DLL3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：74 所示的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1，如 SEQ ID NO：69 所示的 DLL3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：22 所示的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 包含如 SEQ ID NO：23 所示的 DLL3-LCDR1，如 SEQ ID NO：24 所示的 DLL3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：74 所示的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1，如 SEQ ID NO：69 所示的 DLL3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：22 所示的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 包含如 SEQ ID NO：23 所示的 DLL3-LCDR1，如 SEQ ID NO：71 所示的 DLL3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：25 所示的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1，如 SEQ ID NO：70 所示的 DLL3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：22 所示的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 包含如 SEQ ID NO：23 所示的 DLL3-LCDR1，如 SEQ ID NO：71 所示的 DLL3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：25 所示的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1，如 SEQ ID NO：70 所示的 DLL3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：22 所示的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 包含如 SEQ ID NO：23 所示的 DLL3-LCDR1，如 SEQ ID NO：24 所示的 DLL3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：74 所示的 DLL3-LCDR3。

【0467】特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子或抗 DLL3 抗體，其中，

該 DLL3-VH 包含如 SEQ ID NO：20 所示的 DLL3-HCDR1，如 SEQ ID NO：96 所示的 DLL3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：33 所示的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 包含如 SEQ ID NO：34 所示的 DLL3-LCDR1，如 SEQ ID NO：35 所示的 DLL3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：36 所示的 DLL3-LCDR3。

【0468】在一些實施方案中，如前所述的抗原結合分子或抗 DLL3 抗體，該 DLL3-VH 和/或該 DLL3-VL 是鼠源的或人源化的。在一些實施方案中，該 DLL3-VH 和/或該 DLL3-VL 是人源化的。

【0469】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VH 的 FR1、FR2、FR3 和 FR4 與 SEQ ID NO：50、51 或 52 的 FR1、FR2、FR3 和 FR4 具有至少 60%、70%、80%或 90%的序列同一性；該人源化的 DLL3-VL 的 FR1、FR2、FR3 和 FR4 與 SEQ ID NO：62 或 68 的 FR1、FR2、FR3 和 FR4 具有至少 60%、70%、80%或 90%的序列同一性。

【0470】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VH 具有來源於 IGHV1-3*01、IGHV7-4-1*02 或 IGHV3-73*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGHJ6*01 的 FR4，並且其是未被取代的或具有選自 1E、5Q、27Y、30T、38K、43K、48I、67A、68A、69L、71V、73K、75S、76N 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和/或該人源化的 DLL3-VL 具有來源於 IGKV1-16*01 或 IGKV3-20*02 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGKJ4*01 的 FR4，並且其是未被取代的或具有選自 1N、36L、42K、43S、44F、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或

多個胺基酸取代。在一些實施方案中，上述可變區中的胺基酸位置是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0471】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：50 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：50 的 FR 區包含選自 1E、43K、48I、67A、69L、71V、73K 和 76N 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0472】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：51 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：51 的 FR 區包含選自 1E、5Q、38K、68A、69L、71V、73K、75S 和 76N 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0473】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：52 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：52 的 FR 區包含選自 27Y、30T69L、71V、73K 和 93A 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0474】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：62 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：62 的 FR 區包含選自 36L、43S、44F、46G、69A、71Y 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0475】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：68 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：68 的 FR 區包含選自 36L、42K、46G、69A、71Y、79Q 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0476】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VH 的 FR1、FR2、FR3 和 FR4 與 SEQ ID NO：95 的 FR1、FR2、FR3 和 FR4 具有至少 60%、70%、80%或 90%的序列同一性；該人源化的 DLL3-VL 的 FR1、FR2、FR3 和 FR4 與 SEQ ID NO：88 的 FR1、FR2、FR3 和 FR4 具有至少 60%、70%、80%或 90%的序列同一性。

【0477】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VH 具有來源於 IGHV1-3*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGHJ6*01 的 FR4，並且其是未被取代的或具有選自 1E、24T、44S、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和/或該人源化的 DLL3-VL 具有來源於 IGKV4-1*01 的 FR1、FR2、FR3 和來源於 IGKJ2*01 的 FR4，並且其是未被取代的或具有選自 1N、9K、43S、68A 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，上述可變區中的胺基酸位置是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0478】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：95 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：95 的 FR 區包含選自 1E、24T、44S、71V 和 73K 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：88 的胺基酸序列，或其變體。在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：88 的 FR 區包含選自 1N、9K、43S、68A 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0479】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：51 的胺基酸序列，或其變體；在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：51 的 FR 區包含選自 1E、38K、68A、69L、71V、73K、75S 和 76N 組成的組中的一個或多個胺基酸取代；和該人源化的 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序

列，或其變體；在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：63 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；在一些實施方案中，該胺基酸取代選自 43S 和 44F 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0480】在一些實施方案中，該人源化的 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，或 SEQ ID NO：91 變體；在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：91 的 FR 區包含一個或多個胺基酸取代；和

該人源化的 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：88 的胺基酸序列，或其變體；在一些實施方案中，該變體為在 SEQ ID NO：88 的 FR 區包含選自 1N、9K、43S、68A 和 85D 組成的組中的一個或多個胺基酸取代。

【0481】在一些實施方案中，上述可變區和 CDR 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0482】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 DLL3-VH 的胺基酸序列與 SEQ ID NO：12、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56 或 57 具有至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%的序列同一性，和該 DLL3-VL 的胺基酸序列與 SEQ ID NO：13、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67 或 68 具有至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%的序列同一性。在一些實施方案中，該 DLL3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：12、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56 或 57 所示，和該 DLL3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：13、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67 或 68 所示。

【0483】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該 DLL3-VH 的胺基酸序列與 SEQ ID NO：43、44、45、46、47、48、49、50、51、

52、53、54、55、56或57具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性，和該DLL3-VL的胺基酸序列與SEQ ID NO：63、64、65、66或67具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在一些實施方案中，該DLL3-VH的胺基酸序列如SEQ ID NO：43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56或57所示，和該DLL3-VL的胺基酸序列如SEQ ID NO：63、64、65、66或67所示。

【0484】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其中該DLL3-VH的胺基酸序列與SEQ ID NO：56或57具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性，和該DLL3-VL的胺基酸序列與SEQ ID NO：58、59、60、61、62、63、64、65、66、67或68具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在一些實施方案中，該DLL3-VH的胺基酸序列如SEQ ID NO：56或57所示，和該DLL3-VL的胺基酸序列如SEQ ID NO：58、59、60、61、62、63、64、65、66、67或68所示。

【0485】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子或抗 DLL3 抗體，該DLL3-VH的胺基酸序列如SEQ ID NO：54所示，和該DLL3-VL的胺基酸序列如SEQ ID NO：63所示；或

該DLL3-VH的胺基酸序列如SEQ ID NO：54所示，和該DLL3-VL的胺基酸序列如SEQ ID NO：61所示；或

該DLL3-VH的胺基酸序列如SEQ ID NO：54所示，和該DLL3-VL的胺基酸序列如SEQ ID NO：64所示；或

該DLL3-VH的胺基酸序列如SEQ ID NO：56所示，和該DLL3-VL的胺基酸序列如SEQ ID NO：65所示；或

該 DLL3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 DLL3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：67 所示；或

該 DLL3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：56 所示，和該 DLL3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：65 所示；或

該 DLL3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：57 所示，和該 DLL3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：65 所示；或

該 DLL3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：57 所示，和該 DLL3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：67 所示；或

該 DLL3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：57 所示，和該 DLL3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：65 所示。

【0486】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子或抗 DLL3 抗體，其中該 DLL3-VH 的胺基酸序列與 SEQ ID NO：16、89、90、91、92、93、94 或 95 具有至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%的序列同一性，和該 DLL3-VL 的胺基酸序列與 SEQ ID NO：17、86、87 或 88 具有至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%的序列同一性。在一些實施方案中，該 DLL3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：16、89、90、91、92、93、94 或 95 所示，和該 DLL3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：17、86、87 或 88 所示。

【0487】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子或抗 DLL3 抗體，該 DLL3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：91 所示，和該 DLL3-VL 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：87 所示。

【0488】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗 DLL3 抗體，其包含重鏈和輕鏈，其中，

該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：121 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：122 所示；或

該重鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：125 所示，和該輕鏈的胺基酸序列如 SEQ ID NO：126 所示。

【0489】 在一些實施方案中，如前所述的抗原結合分子，其中，

i) 該 CD3-VH 包含如 SEQ ID NO：129 所示的 CD3-HCDR1，如 SEQ ID NO：130 所示的 CD3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：131 所示的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 包含如 SEQ ID NO：132 所示的 CD3-LCDR1，如 SEQ ID NO：133 所示的 CD3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：134 所示的 CD3-LCDR3；或

ii)該 CD3-VH 包含如 SEQ ID NO：129 所示的 CD3-HCDR1，如 SEQ ID NO：130 所示的 CD3-HCDR2，和如 SEQ ID NO：135 所示的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 包含如 SEQ ID NO：132 所示的 CD3-LCDR1，如 SEQ ID NO：133 所示的 CD3-LCDR2，和如 SEQ ID NO：134 所示的 CD3-LCDR3。

【0490】 在一些實施方案中，上述可變區和 CDR 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0491】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，該 CD3-VH 和/或該 CD3-VL 是鼠源的或人源化的。在一些實施方案中，該 CD3-VH 和/或該 CD3-VL 是人源化的。

【0492】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其中該 CD3-VH 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：136 或 138 所示，和該 CD3-VL 的胺基酸序列 SEQ ID NO：137 所示。

【0493】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其包含：

如 SEQ ID NO：152 所示的第一鏈、如 SEQ ID NO：153 所示的第二鏈、如 SEQ ID NO：154 所示的第三鏈和如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈；或

如 SEQ ID NO：152 所示的第一鏈、如 SEQ ID NO：153 所示的第二鏈、如 SEQ ID NO：156 所示的第三鏈和如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈。

【0494】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其包含：

如 SEQ ID NO：157 所示的第一鏈、如 SEQ ID NO：158 所示的第二鏈和如 SEQ ID NO：159 所示的第三鏈；或

如 SEQ ID NO：157 所示的第一鏈、如 SEQ ID NO：158 所示的第二鏈和如 SEQ ID NO：160 所示的第三鏈。

【0495】 在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其包含：

如 SEQ ID NO：161 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：163 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：185 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：186 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：259 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：260 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：187 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：188 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：187 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：189 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：190 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：188 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：190 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：189 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：191 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：188 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：191 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：189 所示的第二鏈。

【0496】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其包含：

如 SEQ ID NO：171 所示的第一鏈、如 SEQ ID NO：172 所示的第二鏈、如 SEQ ID NO：154 所示的第三鏈和如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈；或

如 SEQ ID NO：171 所示的第一鏈、如 SEQ ID NO：172 所示的第二鏈、如 SEQ ID NO：156 所示的第三鏈和如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈。

【0497】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其包含：

如 SEQ ID NO：173 所示的第一鏈、如 SEQ ID NO：174 所示的第二鏈和如 SEQ ID NO：159 所示的第三鏈；或

如 SEQ ID NO：173 所示的第一鏈、如 SEQ ID NO：174 所示的第二鏈和如 SEQ ID NO：160 所示的第三鏈。

【0498】在一些實施方案中，如前任一項所述的抗原結合分子，其包含：

如 SEQ ID NO：175 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：176 所示的第二鏈；或

如 SEQ ID NO：177 所示的第一鏈和如 SEQ ID NO：176 所示的第二鏈。

【0499】根據本文實施例所披露的包含抗體系列 98 和 30 的抗原結合分子與以上所描述的抗體系列 6 和 110 具有同等的技術方案範圍。

【0500】抗原結合分子的結構

本揭露的雙特異性抗原結合分子並不受限於特定的分子結構，只要其具有所期望的抗原結合功能。例如，本文的雙特異性抗原結合分子可以是雙價(1+1)的、三價(2+1)的或 4 價(2+2)的。抗原結合分子中的抗原結合模塊可以是任意的具有抗原結合活性的抗體片段，其藉由肽連接子融合。本揭露的肽連接子(例如連接子 1 至 8)可以是任意適宜的肽鏈，只要抗原結合分子能夠展現出期望的抗原結合活性。例如，肽連接子可以是包含 1-50 或 3-20 個胺基酸殘基的柔性肽。

在一些實施方案中，該肽連接子各自獨立地具有(GGGGS)n 的結構，其中 n 是 1、2 或 3。在一些實施方案中，該連接子 1 和連接子 2 的序列均為 GGGGS(SEQ ID NO:147)。在一些實施方案中，該連接子 3 的序列為 GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO：148)。在一些實施方案中，該連接子 4 的序列為 GGGGS(SEQ ID NO：147)。在一些實施方案中，該連接子 5 的序列為 GGGSGGGG(SEQ ID NO：149)。在一些實施方案中，連接子 6 和連接子 8 的序列為 G(SEQ ID NO：150)。在一些實施方案中，連接子 7 的序列為 GGGGSGGGG(SEQ ID NO：151)。

【0501】 示例性的，本揭露的該抗原結合分子具有式(a-1)所示結構的第一鏈、一條具有式(b-1)所示結構的第二鏈、一條具有式(c)所示結構的第三鏈和一條具有式(d)所示結構的第四鏈，

(a-1) [DLL3-VH]-[GGGGS]-[Titin 鏈]-[Fc2]，

(b-1) [DLL3-VL]-[GGGGS]-[Obscurin 鏈]，

(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

(d) [CD3-VL]-[CL]，

式(a-1)、(b-1)、(c)和(d)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0502】 示例性的抗原結合分子包含：

【0503】 一條如 SEQ ID NO：171 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：172 所示第二鏈、一條如 SEQ ID NO：154 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈；或

【0504】 一條如 SEQ ID NO：171 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：172 所示的第二鏈、一條如 SEQ ID NO：156 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈；或

【0505】 一條如 SEQ ID NO：152 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：153 所示的第二鏈、一條如 SEQ ID NO：154 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈；或

【0506】 一條如 SEQ ID NO：152 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：153 所示的第二鏈、一條如 SEQ ID NO：156 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈；或

【0507】 一條如 SEQ ID NO：164 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：165 所示的第二鏈、一條如 SEQ ID NO：154 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈；或

【0508】 一條如 SEQ ID NO：164 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：165 所示的第二鏈、一條如 SEQ ID NO：156 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈；或

【0509】 一條如 SEQ ID NO：178 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：179 所示的第二鏈、一條如 SEQ ID NO：154 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈；或

【0510】 一條如 SEQ ID NO：178 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：179 所示的第二鏈、一條如 SEQ ID NO：156 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：155 所示的第四鏈。

【0511】 示例性的，該抗原結合分子包含一條具有式(e)所示結構的第一鏈、一條具有式(f)所示結構的第二鏈和一條具有式(g-1)所示結構的第三鏈，

(e) [DLL3-VL]-[CL]，

(f) [DLL3-VL]-[CH1]-[Fc2]，

(g-1) [CD3-VH]-[GGGGSGGGGSGGGGS]-[CD3-VL]- [GGGGS]-[Fc1]，

式(e)、(f)和(g-1)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0512】 示例性的抗原結合分子具有：

【0513】 一條如 SEQ ID NO：173 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：174 所示的第二鏈和一條如 SEQ ID NO：160 所示的第三鏈；或

【0514】 一條如 SEQ ID NO：173 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：174 所示的第二鏈和一條如 SEQ ID NO：159 所示的第三鏈；或

【0515】 一條如 SEQ ID NO：157 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：158 所示的第二鏈和一條如 SEQ ID NO：159 所示的第三鏈；或

【0516】 一條如 SEQ ID NO：157 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：158 所示的第二鏈和一條如 SEQ ID NO：160 所示的第三鏈；或

【0517】 一條如 SEQ ID NO：166 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：167 所示的第二鏈和一條如 SEQ ID NO：159 所示的第三鏈；或

【0518】 一條如 SEQ ID NO：166 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：167 所示的第二鏈和一條如 SEQ ID NO：160 所示的第三鏈；或

【0519】 一條如 SEQ ID NO：180 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：181 所示的第二鏈和一條如 SEQ ID NO：159 所示的第三鏈；或

【0520】 一條如 SEQ ID NO：180 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：181 所示的第二鏈和一條如 SEQ ID NO：160 所示的第三鏈。

【0521】 示例性的，該抗原結合分子包含一條具有式(i-1)所示結構的第一鏈和一條具有式(h-1)所示結構的第二鏈，

(h-1) [DLL3-VL]-[GGGSGGGG]- [CD3-VH]- [G]- [Fc1]，

(i-1) [CD3-VL]-[GGGGSGGGG]- [DLL3-VH]- [G]-[Fc2]，

式(h-1)和(i-1)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的。

【0522】 示例性的抗原結合分子具有：

【0523】 一條如 SEQ ID NO：185 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

【0524】 一條如 SEQ ID NO：161 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

【0525】 一條如 SEQ ID NO：163 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

【0526】 一條如 SEQ ID NO：259 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

【0527】 一條如 SEQ ID NO：260 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

【0528】 一條如 SEQ ID NO：168 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：169 所示的第二鏈；或

【0529】 一條如 SEQ ID NO：170 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：169 所示的第二鏈；或

【0530】 一條如 SEQ ID NO：175 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：176 所示的第二鏈；或

【0531】 一條如 SEQ ID NO：177 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：176 所示的第二鏈；或

【0532】 一條如 SEQ ID NO：182 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：183 所示的第二鏈；或

【0533】 一條如 SEQ ID NO：184 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：183 所示的第二鏈；或

【0534】 一條如 SEQ ID NO：186 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：162 所示的第二鏈；或

【0535】 一條如 SEQ ID NO：187 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：188 所示的第二鏈；或

【0536】 一條如 SEQ ID NO：187 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：189 所示的第二鏈；或

【0537】 一條如 SEQ ID NO：190 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：188 所示的第二鏈；或

【0538】 一條如 SEQ ID NO：190 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：189 所示的第二鏈；或

【0539】 一條如 SEQ ID NO：191 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：188 所示的第二鏈；或

【0540】 一條如 SEQ ID NO：191 所示的第一鏈和一條如 SEQ ID NO：189 所示的第二鏈。

【0541】 抗原結合分子的變體

在某些實施方案中，涵蓋本文中提供的抗原結合分子的胺基酸序列變體。例如，可以期望改善抗體的結合親和力和/或其它生物學特性。可以藉由將合適的修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中，或者藉由肽合成來製備抗體的胺基酸序列

變體。此類修飾包括例如對抗原結合分子的胺基酸序列內的殘基的刪除、和/或插入、和/或取代。可以進行刪除、插入、和取代的任何組合以得到最終的構建體，只要最終的構建體擁有期望的特徵，例如抗原結合特性。

【0542】 取代、插入、和刪除變體

在某些實施方案中，提供了具有一處或多處胺基酸取代的抗原結合分子變體。可以在 CDR 和 FR 進行取代。保守取代在表 2 中在"較佳的取代"的標題下顯示。更實質的變化在表 2 中在"示例性取代"的標題下提供，並且如下文參照胺基酸側鏈類別進一步描述的。可以將胺基酸取代引入感興趣的抗體中，並且對產物篩選期望的活性，例如保留/改善的抗原結合，降低的免疫原性，或改善的 ADCC 或 CDC。

表 2. 胺基酸的取代

原始殘基	示例性取代	較佳的取代
Ala(A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg(R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn(N)	Gln；His；Asp,Lys；Arg	Gln
Asp(D)	Glu；Asn	Glu
Cys(C)	Ser；Ala	Ser
Gln(Q)	Asn；Glu	Asn
Glu(E)	Asp；Gln	Asp
Gly(G)	Ala	Ala
His(H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile(I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正亮胺酸	Leu

Leu(L)	正亮胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys(K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met(M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe(F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro(P)	Ala	Ala
Ser(S)	Thr	Thr
Thr(T)	Ser	Ser
Trp(W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr(Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val(V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正亮胺酸	Leu

【0543】 依照常見的側鏈特性，胺基酸可以如下分組:

(1) 疏水性的：正亮胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；

(2) 中性，親水性的：Cys，Ser，Thr，Asn，Gln；

(3) 酸性的：Asp，Glu；

(4) 鹼性的：His，Lys，Arg；

(5) 影響鏈取向的殘基：Gly，Pro；

(6) 芳香族的：Trp，Tyr，Phe。

【0544】 非保守取代會是指用一個類別的成員替換另一個類別的成員。

【0545】 一類取代變體涉及取代親本抗體(例如人源化或人抗體)的一個或多個 CDR 殘基。一般地，經選擇用於進一步研究的所得變體相對於親本抗體會具有某些生物學特性(例如升高的親和力，降低的免疫原性)的改變(例如改善)，

和/或會基本上保留親本抗體的某些生物學特性。一種示例性的取代變體是親和力成熟的抗體，可以例如使用基於噬菌體展示的親和力成熟技術(如本文所述的那些技術)，便利地產生該抗體。簡言之，將一個或多個 CDR 殘基突變，並將變體抗體在噬菌體上展示，並對其篩選特定的生物學活性(例如結合親和力)。可以對 CDR 做出改變(例如取代)，例如以改善抗體親和力。可以對 CDR“熱點”，即在體細胞成熟過程期間以高頻率經歷突變的密碼子所編碼的殘基，和/或接觸抗原的殘基做出此類改變，同時對所得的變體 VH 或 VL 測試結合親和力。在親和力成熟的一些實施方案中，藉由多種方法(例如易錯 PCR、鏈改組、或寡核苷酸指導的誘變)的任一種，將多樣性引入所選擇用於成熟的可變基因中。然後，創建次級文庫。然後，篩選文庫以鑑定具有期望的親和力的任何抗體變體。另一種引入多樣性的方法涉及 CDR 定向的方法，其中將幾個 CDR 殘基(例如一次 4-6 個殘基)隨機化。可以例如使用丙胺酸掃描誘變或建模來特異性鑑定涉及抗原結合的 CDR 殘基。

【0546】在某些實施方案中，取代、插入或缺失可以在一個或多個 CDR 內發生，只要此類變化不實質性降低抗體結合抗原的能力。例如，可以對 CDR 做出保守變化(例如保守取代，如本文中提供的)，其不實質性降低結合親和力。在上文提供的變體 VH 和 VL 序列的某些實施方案中，每個 CDR 是未改變的，或者含有不超過 1、2 或 3 處胺基酸取代。

【0547】一種可用於鑑定抗體中可以作為誘變靶位的殘基或區域的方法稱作“丙胺酸掃描誘變”。在這種方法中，鑑定一個殘基或殘基組(例如帶電荷的殘基，諸如 Arg、Asp、His、Lys 和 Glu)，並且替換為中性或帶負電荷的胺基酸(例如，Ala 或聚丙胺酸)，以確定該抗體與抗原的相互作用是否受影響。可以在

對初始取代顯示功能敏感性的胺基酸位置引入進一步的取代。此外，可藉由研究抗原-抗體複合物的晶體結構來鑑定抗體與抗原間的接觸點。這些接觸殘基及鄰近殘基可以作為取代候選物被打靶或消除。可以篩選變體以確定它們是否含有期望的特性。

【0548】 胺基酸序列插入包括：在胺基和/或羧基端融合 1 個殘基或長度為 100 或更多個殘基的多肽；和單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。在末端插入的例子包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子的其它插入變體包括，在抗體的 N 或 C 端融合有酶(或延長抗體的血清半衰期的多肽)的融合物。

【0549】 **Fab 的改造**

在一個方面，本揭露的抗原結合分子中，該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊和該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊兩者之一是經替換的 Fab，該經替換的 Fab 包含重鏈可變區、輕鏈可變區、Titin 鏈和 Obscurin 鏈。在經替換的 Fab 中，Fab 原有的 CH1 和 CL 被 Titin 鏈和 Obscurin 鏈所替換。示例性的，Titin 鏈和 Obscurin 鏈的序列如表 3-1 和表 3-2 所示。本揭露中，Titin 鏈和 Obscurin 鏈與重輕可變區與輕鏈可變區的組合都是可以互換的。

表 3-1. Titin 鏈的胺基酸序列

編號	SEQ ID NO	胺基酸序列
T.0	192	GIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVACAFTGEPTPEVTWSCGGRKIHSQEQG RFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.1	193	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.2	194	GIPPKIEALPSDISIDEGKCLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.3	195	GIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVASCFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.4	196	GIPPKIEALPSDISIDEGKVLCVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQG RFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.5	197	KAGIRGIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHS QEQGRFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHI RSI
T.6	198	KAGIRGIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVACAFTGEPTPEVTWSCGGRKIHS QEQGRFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHI RSI
T.7	199	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIENTDDLTTLIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.8	200	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIENTDDLTTLIIKDVQRQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

T.9	201	GIWPKIECLPIDLSIDEGKVLMVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQ GRFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGMEFGSDSATVNIHIRSI
T.10	202	GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIENTDDLTTLIIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI
T.11	203	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTSGKKISSEEGGR FHIESTEDLTTLIIMDVQKQDGGVYTLSLGNDLGSDSATVNIHIRSI
T.12	204	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSEEGGR FHIESTEDLTTLIIMDVQKQDGGVYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.13	205	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIESTEDLTTLIIMDVQKQDGGVYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.14	206	GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIESTEDLTTLIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI
T.15	207	KAGIRGIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHS QEQGRFHIESTEDLTTLIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRS I
T.16	208	GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI
T.17	209	GIPPKIECLPIDISIDEGKCLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI
T.18	210	GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASCFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGR FHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

【0550】 表 3-2. Obscurin 鏈的胺基酸序列

編號	SEQ ID NO	胺基酸序列
O.0	211	SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA
OL.0	212	QGSPPCFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASE RLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGVYVCRARNAAGEAYAAAAVTVLEPP
O.1	213	SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFACVGLQVDAEA
O.2	214	SGCPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA
O.3	215	SGAPRFLTCPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA
O.4	216	SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA
O.5	217	SGCPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA
O.6	218	SGAPRFLTCPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA
O.7	219	SGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA
O.8	220	SGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA

O.9	221	SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA
O.10	222	SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA
O.11	223	DQPQFSGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPV AAGARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQV DAEA
O.12	224	DQPQFSGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPV AAGARFRLAQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQ VDAEA
O.13	225	DQPQFSGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPV AAGARFRLAQDGDLYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQ VDAEA
O.14	226	DQPQFSGAPRFRTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPV AAGARFRLAQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQ VDAEA
O.15	227	DQPQFSGAPRFRTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPV AAGARFRLAQDGDLYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQ VDAEA
O.16	228	DQPQFSGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPV AAGARFRLAQDGDLYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQ VDAEA

OL.1	229	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASE RLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGCYVCRARNAAGEAYAAAAVTVLEPP
OL.2	230	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASE RLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGVYVCRARNAACEAYAAAAVTVLEPP
OL.3	231	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASE RLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGVYVCRARNAAGECYAAAAVTVLEPP
OL.4	232	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASE RLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGCYVSRARNAAGEAYAAAAVTVLEPP
OL.5	233	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASE RLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGVYVSRARNAACEAYAAAAVTVLEPP
OL.6	234	QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASE RLSFPADGAEHGLLLTAALPTDAGVYVSRARNAAGECYAAAAVTVLEPP
O.17	235	SGAPRFLTRPKSYTVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLAQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA
O.18	236	SEAPRFLTRPLAFVVSEGKDATLSSQIVGDPPPEVTWEKDQQPITAGARFR LAQDGDVYRLEILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEG
O.19	237	SGAPRFLTRPLAFVVSVGKLAMLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGAR FRLLQDGDLYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA
O.20	238	SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDKQPVTAGAR FRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACLGLQVDAEA
O.21	239	SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVTAGARF RLAQDGDLYRLKILDLTLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVGAEA

O.22	240	SGAPRFLTRPLSYVVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVTAGARF RLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVGAEA
O.23	241	DQPQFSGAPRFLTRPLSYVVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVT AGARFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVG AEA
O.24	242	SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR FRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACLGLQVDAEA
O.25	243	SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR FRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQVDAEA
O.26	244	SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR FRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQVDAEA
O.27	245	SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR FRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQVDAEA
O.28	246	SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR FRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA
O.29	247	SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR FRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA
O.30	248	SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR FRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA
O.31	249	SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR FRLAQDGDLYRLKILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQCDAEA
O.32	250	SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR FRLAQDGDLYRLKILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQCDAEA

O.33	251	SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR FRLAQDGDLYRLKILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQCDAEA

【0551】 **Fc 區的改造**

在一個方面，本揭露的抗原結合分子的 Fc 區包含一個或多個胺基酸取代，該一個或多個胺基酸取代減少其與 Fc 受體的結合，例如其與 Fc γ 受體的結合，並且降低或消除效應子功能。天然 IgG Fc 區，具體地是 IgG_1 Fc 區或 IgG_4 Fc 區，可能導致本揭露的抗原結合分子靶向表達 Fc 受體的細胞，而不是表達抗原的細胞。本揭露改造的 Fc 區表現出降低的對 Fc 受體的結合親和力和/或降低的效應子功能。在一些實施方案中，改造的 Fc 區與天然 Fc 區相比，對 Fc 受體的結合親和力下降 50%、80%、90%或 95%以上。在一些實施方案中，該 Fc 受體是 Fc γ 受體。在一些實施方案中，該 Fc 受體是人 Fc γ 受體，例如 Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIB、Fc γ RIIIa。在一些實施方案中，改造的 Fc 區與天然 Fc 區相比，對補體，如 C1q 的結合親和力也降低。在一些實施方案中，改造的 Fc 區與天然 Fc 區相比，對新生兒 Fc 受體(FcRn)的結合親和力不降低。在一些實施例中，改造的 Fc 區具有降低的效應子功能，該降低的效應子功能可以包括但不限於以下中的一個或多個：降低的補體依賴性細胞毒性(CDC)、降低的抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)、降低的抗體依賴性細胞吞噬(ADCP)、減少的細胞因子分泌、減少的免疫複合物介導的抗原呈遞細胞的抗原攝取、減少的與 NK 細胞的結合、減少的與巨噬細胞的結合、減少的與單核細胞的結合、減少的與多形核細胞的結合、減少的直接信號傳導誘導性細胞凋亡、降低的樹突細胞成熟或減少的 T 細胞引發。對於 IgG1 Fc 區，在 238、265、269、270、297、327 和 329 等位置的胺基酸殘基取代可降低的效應子功能。在一些實施方案中，該 Fc 區是人 IgG1 Fc

區，並且在 234 和 235 位置的胺基酸殘基為 A，編號依據為 EU 索引。對於 IgG_4 Fc 區，在 228 等位置的胺基酸殘基取代可降低的效應子功能。

【0552】 抗原結合分子還可包含二硫鍵改造，例如第一亞基的 354C 和第二亞基的 349C。為增加抗原結合分子的血清半衰期，可以引入 252Y、254T 和 256E 的突變。

【0553】 當抗原結合分子包含與 Fc 區的兩個亞基融合的不同結合模塊，可能導致不期望的同源二聚化。為了提高產率和純度，因此在本揭露的抗原結合分子的 Fc 區中引入促進異源二聚化的修飾將是有利的。在一些實施方式中，本揭露的 Fc 區包含根據杵臼(knob-into-hole，KIH)技術的改造，該方法涉及在第一亞基的界面處引入凸起結構(knob)以及在第二亞基的界面處引入孔結構(hole)。使得該凸起結構可以定位在孔結構中，促進異源二聚體的形成並抑制同源二聚體的產生。凸起結構是藉由用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)取代來自第一亞基的界面的小胺基酸側鏈而構建的。而孔結構是藉由用較小的胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)取代大胺基酸側鏈而在第二亞基的界面中創建的。凸起結構和孔結構藉由改變編碼多肽的核酸來製備，可選的胺基酸取代如下表所示：

表 4. KIH 突變組合

第一亞基	T366Y	T366W	T394W	F405W	T366W	T366Y F405A	T366W F405W	F405W Y407A
第二亞基	Y407T	Y407A	F405A	T394S	T366S L368A Y407V	T394W Y407T	T394W Y407A	T366W T394S

【0554】除了杵臼技術外，用於修飾重鏈的 CH3 結構域以實現異源二聚化的其他技術也是本領域中已知的，例如 WO1996027011A1、WO1998050431、EP1870459、WO2007110205、WO2009089004、WO2010129304、WO201190754、WO2011143545、WO2012058768、WO2013157954 和 WO2013096291。

【0555】Fc 區的 C 末端可以是以胺基酸殘基 PGK 結束的完整 C 末端；也可以是截短的 C 末端，例如在該截短的 C 末端中去除了一個或兩個 C 末端胺基酸殘基。在一個較佳的方面中，重鏈的 C 末端是以 PG 結束的縮短的 C 末端。因此，在一些實施方式中，完整抗體的組成物可以包括去除了所有 K447 殘基和/或 G446+K447 殘基的抗體群體。在一些實施方式中，完整抗體的組成物可以包括沒有去除 K447 殘基和/或 G446+K447 殘基的抗體群體。在一些實施方式中，完整抗體的組成物具有帶有和不帶有 K447 殘基和/或 G446+K447 殘基的抗體混合物的抗體群體。

【0556】重組方法

抗原結合分子可以使用重組方法來產生。對於這些方法，提供編碼抗原結合分子的一個或更多個分離的核酸。

【0557】在天然抗體、天然抗體片段或具有同源二聚體重鏈的雙特異性抗體的情況下，需要兩個核酸，一個用於輕鏈或其片段，一個用於重鏈或其片段。此類核酸編碼包含抗體 VL 的胺基酸序列和/或包含抗體 VH 的胺基酸序列(例如抗體的輕鏈和/或重鏈)。這些核酸可以在相同的表達載體上或在不同的表達載體上。

【0558】在具有異二聚體重鏈的雙特異性抗體的情況下，需要例如四個核酸，一個用於第一輕鏈，一個用於包含第一異源單體 Fc 區多肽的第一重鏈，一

個用於第二輕鏈，並且一個用於包含第二異源單體 Fc 區多肽的第二重鏈。這四個核酸可包含在一個或更多個核酸分子或表達載體中，通常這些核酸位於兩個或三個表達載體上，即一個載體可包含這些核酸中的多於一個。

【0559】 在一個實施方案中，本揭露提供了編碼如前所述的抗體的分離的核酸。此類核酸可以獨立地編碼前述的任一多肽鏈。在另一方面中，本揭露提供了包含此類核酸的一種或多種載體(例如表達載體)。在另一方面中，本揭露提供了包含此類核酸的宿主細胞。在一個實施方案中，提供製備抗原結合分子的方法，其中該方法包括，在適合抗體表達的條件下，培養包含編碼該抗體的核酸的宿主細胞，如上文所提供的，和視需要地從宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該抗體。

【0560】 為了重組產生抗原結合分子，將編碼蛋白的核酸分離並插入一個或更多個載體中，用於在宿主細胞中進一步選殖和/或表達。此類核酸可以使用常規程序容易地分離和測序(例如藉由使用能夠與編碼抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針)，或者藉由重組方法產生或藉由化學合成獲得。

【0561】 用於選殖或表達編碼抗體的載體的適當宿主細胞包括本文描述的原核或真核細胞。例如，抗體可在細菌中產生，特別是當抗體不需要糖基化和 Fc 效應子功能時。在表達後，抗體可以在可溶級分中從細菌細胞糊狀物分離，並且可進一步純化。

【0562】 除了原核生物以外，真核微生物諸如絲狀真菌或酵母也是用於編碼抗體的載體的合適的株或表達宿主，包括真菌和酵母菌株，其糖基化途徑已經“人源化”，導致產生具有部分或完全人糖基化模式的抗體。適於表達(糖基化)抗體的合適的宿主細胞也可源自多細胞生物體(無脊椎動物和脊椎動物)；無脊椎動

物細胞的例子包括植物和昆蟲細胞。已經鑑定了許多杆狀病毒株，其可與昆蟲細胞聯合使用，特別是用於草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞的轉染；還可利用植物細胞培養物作為宿主，例如 US5959177、US 6040498、US6420548、US 7125978 和 US6417429；也可將脊椎動物細胞用作宿主，例如適應於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞系。適宜的哺乳動物宿主細胞系的其它例子是經 SV40 轉化的猴腎 CV1 系(COS-7)；人胚腎系(293 或 293T 細胞)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠塞托利(sertoli)細胞(TM4 細胞)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；水牛鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL3A)；人肺細胞(W138)；人肝細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；TRI 細胞；MRC 5 細胞；和 FS4 細胞。其它適宜的哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR-CHO 細胞；以及骨髓瘤細胞系，如 Y0、NS0 和 Sp2/0。關於適合產生抗體的某些哺乳動物宿主細胞系的綜述參見例如 Yazaki，P.和 Wu，A.M.，*Methods in Molecular Biology*，Vol.248，Lo，B.K.C.(編)，Humana Press，Totowa，NJ (2004)，第 255-268 頁。

【0563】 **診斷與治療組成物**

在某些實施方案中，本揭露提供的抗原結合分子可用於檢測生物學樣品中 DLL3 和/或 DLL3 的存在。在用於本文時，術語"檢測"涵蓋定量或定性檢測。在某些實施方案中，生物學樣品包含細胞或組織，諸如腫瘤組織。

【0564】 在一個實施方案中，提供了在診斷或檢測方法中使用的抗原結合分子。在又一方面，提供了檢測生物學樣品中 DLL3 和/或 DLL3 的存在的方法。在某些實施方案中，該方法包括在適宜條件下使生物學樣品與抗原結合分子接觸，並檢測是否在檢測試劑與抗原之間形成複合物。此類方法可以是體外或體內

方法。在一個實施方案中，使用抗原結合分子來選擇適合治療的受試者，例如DLL3和/或DLL3是用於選擇患者的生物標誌物。

【0565】 可使用本揭露的抗原結合分子來診斷的示例性病症，例如腫瘤或癌症。

【0566】 在某些實施方案中，提供了經標記的抗原結合分子。標記物包括但不限於直接檢測的標記物或模塊(諸如螢光、發色、電子緻密、化學發光、和放射性標記物)，和間接檢測的模塊(例如，經由酶反應或分子相互作用間接檢測的模塊，諸如酶或配體)。

【0567】 在另外的方面，提供包含該抗原結合分子的醫藥組成物，例如，用於以下任何治療方法。在一個方面，醫藥組成物包含本文提供的任何抗原結合分子和藥學上可接受的載體。在另一個方面，醫藥組成物包含本文提供的任何抗原結合分子和至少一種另外的治療劑。

【0568】 本揭露所述的抗原結合分子的醫藥組成物藉由以下製備：將具有所需純度的此類抗原結合分子與一種或更多種視需要的藥學上可接受的載體混合，該醫藥組成物為凍乾組成物或水溶液的形式。用於體內施用的製劑一般是無菌的。無菌性可容易地實現，例如藉由穿過無菌濾膜過濾。

【0569】 **治療方法與施用途徑**

本文提供的任何抗原結合分子可用於治療方法。

【0570】 在又一個方面，本揭露提供抗原結合分子在藥物的製造或製備中的用途。在一個實施方案中，該藥物用於治療增殖性疾病或腫瘤。並且該藥物是以對上述疾病的有效量的形式存在的。在一些實施方式中，該有效量是單位日劑量或單位週劑量。在一個此類實施方案中，該用途進一步包括向受試者施用有效

量的至少一種另外的治療劑(例如一種、兩種、三種、四種、五種或六種另外的治療劑)。根據任意以上實施方案的"受試者"可以是人。

【0571】 在又一個方面，提供包含該抗原結合分子的醫藥組成物，例如，其用於以上任何製藥用途或治療方法。在另一個實施方案中，醫藥組成物還包含至少一種另外的治療劑。

【0572】 本揭露的抗原結合分子可單獨使用或與其他試劑聯合用於治療。例如，本揭露的抗原結合分子可與至少一種另外的治療劑共同施用。在一些實施方案中，該另外的治療劑是特異性結合 DLL3 和 CD28 的雙特異性抗體。

【0573】 本揭露的抗原結合分子(和任何另外的治療劑)可藉由任何合適的手段施用，包括腸胃外、肺內和鼻內，並且如果需要局部治療，則病灶內施用。腸胃外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下施用。給藥可以藉由任何適當的途徑，例如，藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射，這部分取決於施用是短期的還是長期的。本文考慮多種給藥時間方案，包括但不限於，單次或在多個時間點多次施用，推注施用和脈衝輸注。

【0574】 本揭露的抗原結合分子將以符合良好醫療實踐的方式配製、給藥和施用。在此背景下考慮的因素包括所治療的具體病症、所治療的具體哺乳動物、個體患者的臨床狀況、病症的起因、試劑的遞送部位、施用方法、施用時間安排以及醫學從業者已知的其他因素。抗原結合分子無需但視需要地與目前用於預防或治療該病症的一種或更多種試劑一起配製。此類其它試劑的有效量取決於醫藥組成物中存在的抗原結合分子的量、病症或治療的類型以及上文討論的其它因素。這些通常以與本文所述相同的劑量和施用路徑使用，或以本文所述

劑量的約 1 至 99%使用，或以任何劑量使用，並藉由經驗/臨床確定為合適的任何途徑使用。

【0575】 為了預防或治療疾病，本揭露的抗原結合分子(當單獨使用或與一種或更多種其他另外的治療劑組合使用時)的適當的劑量將取決於待治療的疾病的類型，治療分子的類型，疾病的嚴重性和病程，是為預防還是治療目的施用，之前的治療，患者的臨床病史和對治療分子的響應，和主治醫師的判斷。治療分子恰當地以一次或經過一系列治療施用於患者。取決於疾病的類型和嚴重性，約 1μg/kg 至 15mg/kg 的抗原結合分子可以是用於施用至患者的初始候選劑量，不管例如是藉由一次或更多次分開的施用還是藉由連續輸注。一種典型的每日劑量可能在約 1μg/kg 至 100mg/kg 或更多的範圍內，這取決於上文提及的因素。相應的，以 50kg 體重為例，示例性的單位日劑量為 50μg -5g。

【0576】 製品(藥盒)

在本揭露的另一方面中，提供一種製品，該製品包含可用於治療、預防和/或診斷上述病症的材料。該製品包含容器和在容器上或與容器聯合的標簽或包裝插頁(package insert)。合適的容器包括，例如，瓶子、管形瓶、注射器、IV 溶液袋等。容器可以自各種材料諸如玻璃或塑料形成。容器裝有單獨或與另一種組成物組合有效治療，預防和/或診斷疾患的組成物，並且可具有無菌的存取口(例如，容器可以是具有由皮下注射針可刺穿的塞子的靜脈內溶液袋或管形瓶)。組成物中的至少一種活性試劑是本揭露的抗原結合分子。標簽或包裝插頁指示使用該組成物是來治療選擇的病況。此外，製品可以包含：(a) 其中裝有組成物的第一容器，其中該組成物包含本揭露的抗原結合分子；和 (b)其中裝有組成物的第二容器，其中該組成物包含另外的細胞毒性劑或其他方面的治療劑。本揭露的

該實施方案中的製品可進一步包含包裝插頁，該包裝插頁指示該組成物可以用於治療特定病況。備選地，或另外地，製品可進一步包含第二(或第三)容器，該第二(或第三)容器包含藥學上可接受的緩衝液。從商業和用戶立場，它可進一步包括所需的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、濾器、針頭和注射器。

【0577】 **實施例與測試例**

以下結合實施例和測試例進一步描述本揭露，但這些實施例和測試例並非限制著本揭露的範圍。本揭露實施例和測試例中未註明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件，如冷泉港的抗體技術實驗手冊，分子選殖手冊；或按照原料或商品製造廠商所建議的條件。未註明具體來源的試劑，為市場購買的常規試劑。

【0578】 **實施例 1. 含有 Titin 鏈/Obscurin 鏈的抗原結合分子**

本揭露的 Titin 鏈/Obscurin 鏈可以來源於任意適宜的多肽，包括來源於 WO2021139758(藉由援引完整收入本文)和 CN202110527339.7 及將其作為優先權文件的專利(藉由援引完整收入本文)中的多肽。構建雙特異性抗體，其中 CL 為 WO2021139758 中的 kappa 輕鏈恆定區，Titin 鏈和 Obscurin 鏈的胺基酸序列見表 3-1 和表 3-2，連接子序列包括 GGGGS(SEQ ID NO：147)、ASTKG(SEQ ID NO：255)或 RTVAS(SEQ ID NO：256)，本實施例中的 Fc1、Fc2、CH1 的胺基酸序列如下所示。

【0579】 > 實施例 1-Fc1(knob，SEQ ID NO：143)

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0580】> 實施例 1-Fc2(hole，SEQ ID NO：144)

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0581】> 實施例 1-CH1(SEQ ID NO：141)。

【0582】**1.1 DI 雙特異性抗體**

【0583】參照 WO2021139758 的實施例 5，構建抗 hNGF 和 hRANKL 的 DI 雙特異性抗體：DI-2 至 DI-20，其包含如下所述的第一重鏈、第二重鏈、第一輕鏈和第二輕鏈：

第一重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH1-I]-[連接子 1]-[Obscurin 鏈]-[Fc2]，

第一輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL1-I]-[連接子 2]-[Titin 鏈]，

第二重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH2-D]-[CH1]-[Fc1]，和

第二輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL2-D]-[CL]；

其中，VH1-I 和 VL1-I 分別為 WO2021139758 中 I0 的重鏈可變區和輕鏈可變區，VH2-D 和 VL2-D 分別為 WO2021139758 中 D0 的重鏈可變區和輕鏈可變區。本實施例中 DI 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈、Titin 鏈、連接子 1、連接子 2 結構見下表 5。

【0584】 表 5. DI 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈/ Titin 鏈和連接子對應表

編號	第一重鏈		第一輕鏈	
	Obscurin 鏈	連接子 1	Titin 鏈	連接子 2
DI-2	O.20	GGGGS	T.10	GGGGS
DI-3	O.25	GGGGS	T.16	GGGGS
DI-4	O.26	GGGGS	T.17	GGGGS
DI-5	O.27	GGGGS	T.18	GGGGS
DI-6	O.28	GGGGS	T.16	GGGGS
DI-7	O.29	GGGGS	T.17	GGGGS
DI-8	O.30	GGGGS	T.18	GGGGS
DI-9	O.31	GGGGS	T.16	GGGGS
DI-10	O.32	GGGGS	T.17	GGGGS
DI-11	O.33	GGGGS	T.18	GGGGS
DI-12	O.25	ASTKG	T.16	RTVAS
DI-13	O.26	ASTKG	T.17	RTVAS
DI-14	O.27	ASTKG	T.18	RTVAS
DI-15	O.28	ASTKG	T.16	RTVAS
DI-16	O.29	ASTKG	T.17	RTVAS
DI-17	O.30	ASTKG	T.18	RTVAS
DI-18	O.31	ASTKG	T.16	RTVAS
DI-19	O.32	ASTKG	T.17	RTVAS
DI-20	O.33	ASTKG	T.18	RTVAS

註：表格中 Titin 鏈和 Obscurin 鏈的編號見表 3-1 和表 3-2。

【0585】 採用 WO2021139758 的測試例 4 中的方法檢測 DI-2 至 DI-20 雙特異性抗體與其抗原的結合活性。對抗體進行熱穩定性研究。研究方法：用 PBS 將抗體的濃度稀釋至 5 mg/mL，採用高通量微分掃描螢光儀(UNCHAINED，規格型號：Unit)測定其熱穩定性。實驗結果表明，改造後的雙特異性抗體對抗原的結合活性沒有顯著變化；並且，與 DI-2 相比，DI-4 至 DI-8、DI-10 至 DI-16、DI-20 的 Tm1 (°C)、Tonset (°C)有明顯的提升，雙特異性抗體的熱穩定性更優。

【0586】 表 6. DI 雙特異性抗體的結合活性檢測

編號	RANKL	NGF	編號	RANKL	NGF
	EC50(nM)			EC50(nM)	
DI-2	0.3832	6.633	DI-12	0.4125	6.5156
DI-3	0.3613	5.7730	DI-13	0.4440	5.5420
DI-4	0.3959	6.2930	DI-14	0.4182	3.2610
DI-5	0.3290	6.1890	DI-15	0.2206	5.2800
DI-6	0.2509	5.6720	DI-16	0.1474	5.5140
DI-7	0.2557	6.6430	DI-17	0.2329	6.7270
DI-8	0.3643	7.6250	DI-18	0.2662	5.9080
DI-9	0.2944	8.4950	DI-19	0.1843	5.9280
DI-10	0.3460	7.1660	DI-20	0.3184	6.4250
DI-11	0.3721	10.9600			

【0587】表 7. DI 雙特異性抗體的熱穩定性實驗結果

編號	Tm1 (°C)	Tonset (°C)	編號	Tm1 (°C)	Tonset (°C)
DI-2	55.6	48.3	DI-11	57.35	-
DI-4	60.1	52.493	DI-12	59.9	51.726
DI-5	61	51.967	DI-13	61	50.988
DI-6	60.8	53.012	DI-14	61.2	52.191
DI-7	60.34	52.003	DI-15	60.41	50.558
DI-8	60.61	50.425	DI-16	61.5	50.691
DI-10	60.2	52.766	DI-20	60.7	51.859

【0588】採用 10mM 乙酸，pH5.5，9%蔗糖的緩衝液配製含 DI 雙特異性抗體的溶液，將溶液置於 40℃恆溫箱中孵育四週，結束後將抗體濃度濃縮至孵育開始時濃度，觀察溶液沉澱情況。實驗結果表明，DI-2 雙特異性抗體組溶液出現沉澱，DI-3 至 DI-7 相比 DI-2 具有更好的穩定性。

表 8. DI 雙特異性抗體的沉澱

編號	開始濃度	第 4 週濃縮到濃度	溶液沉澱情況
DI-2	20 mg/ml	20 mg/ml	出現沉澱
DI-3	20 mg/ml	20 mg/ml	無沉澱
DI-4	60 mg/ml	60 mg/ml	無沉澱
DI-5	25 mg/ml	25 mg/ml	無沉澱
DI-6	60 mg/ml	60 mg/ml	無沉澱
DI-7	16 mg/ml	16 mg/ml	無沉澱

【0589】 **1.2 PL 雙特異性抗體**

【0590】 構建抗 hPDL1 和 hCTLA4 的 PL 雙特異性抗體：PL-1 至 PL-19，其包含如下所述的第一重鏈、第二重鏈、第一輕鏈和第二輕鏈：

第一重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH1-P]-[連接子 1]-[Obscurin 鏈]-[Fc1]，

第一輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL1-P]-[連接子 2]-[Titin 鏈]，

第二重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH2-L]-[CH1]-[Fc2]，和

第二輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL2-L]-[CL]；

其中，VH1-P 和 VL1-P 分別為 WO2020177733A1 中 h1831K 抗體的重鏈可變區和輕鏈可變區，VH2-L 和 VL2-L 的胺基酸序列如下所示。

【0591】 > VH2-L(SEQ ID NO：257)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFI
SYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWL
GPFDYWGQGTLVTVSS

【0592】 > VL2-L(SEQ ID NO：258)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK。

【0593】 本實施例中 PL 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈、Titin 鏈、連接子 1、連接子 2 結構見下表。

表 9. PL 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈/ Titin 鏈和連接子對應表

編號	第一重鏈		第一輕鏈	
	Obscurin 鏈	連接子 1	Titin 鏈	連接子 2
PL-1	O.20	GGGGS	T.10	GGGGS
PL-2	O.25	GGGGS	T.16	GGGGS
PL-3	O.26	GGGGS	T.17	GGGGS
PL-4	O.27	GGGGS	T.18	GGGGS
PL-5	O.28	GGGGS	T.16	GGGGS
PL-6	O.29	GGGGS	T.17	GGGGS
PL-7	O.30	GGGGS	T.18	GGGGS
PL-8	O.31	GGGGS	T.16	GGGGS
PL-9	O.32	GGGGS	T.17	GGGGS
PL-10	O.33	GGGGS	T.18	GGGGS
PL-11	O.25	ASTKG	T.16	RTVAS
PL-12	O.26	ASTKG	T.17	RTVAS
PL-13	O.27	ASTKG	T.18	RTVAS
PL-14	O.28	ASTKG	T.16	RTVAS
PL-15	O.29	ASTKG	T.17	RTVAS
PL-16	O.30	ASTKG	T.18	RTVAS
PL-17	O.31	ASTKG	T.16	RTVAS
PL-18	O.32	ASTKG	T.17	RTVAS
PL-19	O.33	ASTKG	T.18	RTVAS

註：表格中 Titin 鏈和 Obscurin 鏈的編號見表 3-1 和表 3-2。

【0594】參照 WO2021139758 中測試例 4 中的 ELISA 方法檢測 PL 雙特異性抗體的結合活性，其中 hPDL1、hCTLA4 抗原購自：Sino biology。對抗體進行熱穩定性研究。方法：用 PBS 將抗體的濃度稀釋至 1.4-3 mg/mL，採用高通量微分掃描螢光儀(UNCHAINED，規格型號：Unit)測定其熱穩定性。實驗結果表明，PL 雙特異性抗體對抗原仍具有良好的結合活性；並且，與 PL-1 相比，PL-2 至 PL-19 的 Tm1(°C)、Tagg 266 (°C)、Tonset (°C)有明顯的提升，雙特異性抗體的熱穩定性更優。

【0595】表 10. PL 雙特異性抗體的結合活性檢測

編號	hPDL1	hCTLA4	編號	hPDL1	hCTLA4
	EC50(nM)			EC50(nM)	
PL-1	1.6	16.5	PL-11	0.6	5.6
PL-2	0.5	8.0	PL-12	0.5	8.0
PL-3	0.6	7.9	PL-13	0.5	4.4
PL-4	0.7	6.5	PL-14	1.3	6.0
PL-5	0.7	6.7	PL-15	1.4	3.2
PL-6	0.8	5.3	PL-16	1.7	34.9
PL-7	0.5	7.3	PL-17	1.4	6.2
PL-8	1.4	14.5	PL-18	1.6	6.7
PL-9	0.6	5.5	PL-19	1.6	6.5
PL-10	0.6	6.9			

表 11. PL 雙特異性抗體的熱穩定性實驗結果

編號	Tm1 (°C)	Tagg 266 (°C)	Tonset (°C)	編號	Tm1 (°C)	Tagg 266 (°C)	Tonset (°C)
PL-1	61.64	64.82	52.566	PL-11	65.88	-	57.976
PL-2	66.20	66.55	58.317	PL-12	65.54	67.94	-
PL-3	64.07	68.28	57.661	PL-13	71.85	68.17	58.581
PL-4	70.71	67.29	56.246	PL-14	74.18	69.42	58.589
PL-5	74.56	68.11	58.407	PL-15	70.96	69.91	58.622
PL-6	70.43	70.12	61.069	PL-16	63.48	68.98	58.702
PL-7	68.46	67.41	63.031	PL-17	70.15	69.86	56.193
PL-8	65.00	-	-	PL-18	-	69.43	-
PL-9	69.24	67.83	58.597	PL-19	-	69.52	57.766
PL-10	69.63	68.12	56.788				

【0596】 1.3 HJ 雙特異性抗體

【0597】 構建抗 hIL5 和 hTSLP 的 HJ 雙特異性抗體：HJ-3 至 HJ11，其包含如下所述的第一重鏈、第二重鏈、第一輕鏈和第二輕鏈：

第一重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH1-H]-[連接子 1]-[Titin 鏈]-[Fc1]，

第一輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL1-H]-[連接子 2]-[Obscurin 鏈]，

第二重鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VH2-J]-[CH1]-[Fc2]，和

第二輕鏈：從 N 端到 C 端依次為：[VL2-J]-[CL]；

其中，VH1-H 和 VL1-H 分別為 WO2021139758 中 H0 的重鏈可變區和輕鏈可變區，VH2-J 和 VL2-J 分別為 WO2021139758 中 J1 的重鏈可變區和輕鏈可變區。

本實施例中 HJ 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈、Titin 鏈、連接子 1、連接子 2 結構見下表。

【0598】 表 12. HJ 雙特異性抗體中 Obscurin 鏈/Titin 鏈和連接子對應表

編號	第一重鏈		第一輕鏈	
	Titin 鏈	連接子 1	Obscurin 鏈	連接子 2
HJ-3	T.10	GGGGS	O.20	GGGGS
HJ-5	T.16	GGGGS	O.25	GGGGS
HJ-6	T.16	GGGGS	O.27	GGGGS
HJ-7	T.16	GGGGS	O.28	GGGGS
HJ-8	T.16	ASTKG	O.25	RTVAS
HJ-9	T.16	ASTKG	O.27	RTVAS
HJ-10	T.16	ASTKG	O.28	RTVAS
HJ-11	T.16	ASTKG	O.29	RTVAS

【0599】 參照 WO2021139758 中測試例 4 中的方法檢測 HJ 雙特異性抗體的抗原結合活性。對抗體的熱穩定性進行研究，方法：用 10mM 乙酸 pH5.5、9%蔗糖的緩衝液配製 HJ 雙特異性抗體稀釋溶液，然後藉由超濾濃縮的方法將雙特異性抗體濃縮，獲得不同濃度的 HJ 雙特異性抗體溶液(HJ 雙特異性抗體的濃度見表 13-2)，然後將濃縮溶液置於 40℃恆溫箱中孵育，第 0 天(也即 40℃孵育開始前，D0)，第 7 天(40℃孵育第 7 天，D7)，第 14 天(40℃孵育第 14 天，D14)，第 21 天(40℃孵育第 21 天，D21)和第 28 天(40℃孵育第 28 天，D28)檢測樣品的 SEC 純度，40℃孵育 28 天後，馬上取樣檢測樣品 CE-SDS 純度。實驗結果表明，

本揭露構建的 HJ 雙特異性抗體對抗原的結合活性沒有顯著變化；並且，與 HJ-3 相比，HJ-5 至 HJ-11 雙特異性抗體的熱穩定性更優。

表 13-1. HJ 雙特異性抗體的結合活性檢測

編號	hIL5	hTSLP	編號	hIL5	hTSLP
	EC50(nM)			EC50(nM)	
HJ-3	17.38	3.234	HJ-8	18.74	3.332
HJ-5	15.96	2.639	HJ-9	10.86	3.184
HJ-6	37.05	2.884	HJ-10	20.81	3.173
HJ-7	17.69	2.182	HJ-11	9.464	3.005

表 13-2. HJ 雙特異性抗體加速穩定性實驗結果

編號	D0 濃度 (mg/mL)	D0 SEC 純度(%)	D28 SEC 純度(%)	D28△ SEC 純度(%)	D28 非還原 CE-SDS 純度 (%)
HJ-3	50	98	84	14	67
HJ-5	60.8	98.09	93.86	4.23	82.93
HJ-6	54	98.14	89.68	8.46	80.76
HJ-7	56.8	97.7	92.72	4.98	85.47
HJ-8	62.6	93.39	84.28	9.11	73.03
HJ-9	53.5	90.01	85.93	4.08	80.32
HJ-10	69.8	90.9	88.31	2.59	80.4
HJ-11	50.4	92.55	90.89	1.66	82.96

【0600】 實施例 2. DLL3 抗原及檢測用蛋白和穩轉細胞株的製備

【0601】 2.1 高表達 DLL3 的細胞株構建

包含 SEQ ID NO：1-2 的 pCDH 慢病毒表達載體質粒(由 GENEWIZ 公司合成)，pCDH 質粒分別與 pVSVG，pCMV 慢病毒包裝載體用 Lipofectamine 3000(Invitrogen, L3000015)轉染試劑轉染至 293T 細胞(中科院細胞庫, GNHu17)中，收集含有病毒的培養基上清，過濾並進行超高速離心，棄去上清後，用 0.2mL 無菌 PBS 重新懸浮。使用濃縮後的病毒分別感染中國倉鼠卵巢細胞 CHO-s(Invitrogen, R80007)，DMS53(ATCC, CRL-2062)和 H82(ATCC, HTB-175)，經嘌呤黴素(puromycin)篩選兩至三週，再進行 FACS 單細胞分選。將挑選出的單株細胞株擴大培養，凍存，以便後續實驗。

【0602】 包含表達 LUC 和 GFP 基因的 pCDH-CMV-MCS-EF1-puro 慢病毒表達載體質粒(由 GENEWIZ 公司合成)，pCDH 質粒分別與 pVSVG，pCMV 慢病毒包裝載體用 Lipofectamine 3000(Invitrogen, L3000015)轉染試劑轉染至 293T 細胞(中科院細胞庫, GNHu17)中，收集含有病毒的培養基上清，過濾並進行超高速離心，棄去上清後，用 0.2mL 無菌 PBS 重新懸浮。使用濃縮後的病毒分別感染 SHP77(ATCC, CRL-2195)，H1184(ATCC，CRL-5858)，H460(中國科學院細胞庫，TCHu205)經嘌呤黴素(puromycin)篩選兩至三週，再進行 FACS 單細胞分選。將挑選出的單株細胞株擴大培養，凍存，以便後續實驗。

【0603】 使用的相關蛋白序列如下：

【0604】 1.人 DLL3 全長蛋白(SEQ ID NO: 1)：

MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLP
CRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLL

QVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWAR
DIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDE
CEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSA
TTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCAD
GPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLD
LGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALG
FGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPD
GASALPAAPPGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQD
AGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSSVDWNRPEDVDPQGIY
VISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSVK

【0605】 2. 食蟹猴 DLL3 全長蛋白(SEQ ID NO: 2)：

MVSPRMSRLLSQTVILALIFIPQARPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARGP
CRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPEAPAPDLPLPNGLL
QVPFRDAWPGTFSLIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVTRRRRLAAGGPWAR
DIQRAGAWELRFSYRARCELPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDE
CEAPPVCRAGCSLEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCMVPVSTSSCLGLRGPSS
TTTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCAD
GPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLD
LGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALG
FGGRNCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPD
GVSALPAAPPGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHAQD
AGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGPGDVPSSSVDWNRPEDVDSRGIY
VISAPSIYAREVAMPLFPPLHTGRAGQRQNLLFPFPSSILSVK

【0606】 3. 大鼠 DLL3 全長蛋白(SEQ ID NO: 3)：

MVSLQVSSLPQTLILAFLLPQALPAGVFELQIHSFGPGPGPGTPRSPCNARGPC
RLFFRVCLKPGVSQEAAESLCALGAALSTSGPVYTEQPGVPAAALSLPDGLVR
VPFLDAWPGTFSLIIETWREQLGERAAGPAWNLLARVAGRRRLAAGAPWARD
VQRTGAWELHFSYRARCEPPAVGAACARLCRSRSAPSRCGPGLRPCTPFPDEC
EAPRESLTVCRAGCSPEHGYCEEPDECHCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLNSRVS
GPAGTGCLLPGPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECACPRGFYGPRCEVSGVTC
ADGPCFNGGLCVGGEDPDSAYVCHCPPAFQGSNCERRVDRCSLQPCQNGGL
CLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGARRCSC
ALGFGGRDCRERADPCASRPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGVRCEFAV
RPDGADAVPAAPRGLRQADSQRFLLPPALGLLAAAALAGAALLLIHVRRRGP
GRDTGTRLLSGTREPSVHTLPDALNNLRLQDGAGDGPTSSADWNHPEDGDS
RSIYVIPAPSIYAREA

【0607】 4. 小鼠 DLL3 全長蛋白(SEQ ID NO: 4)：

MVSLQVSPLSQTLILAFLLPQALPAGVFELQIHSFGPGPGLGTPRSPCNARGPC
RLFFRVCLKPGVSQEATESLCALGAALSTSVPVYTEHPGESAAALPLPDGLVR
VPFRDAWPGTFSLVIETWREQLGEHAGGPAWNLLARVVGRRRLAAGGPWAR
DVQRTGTWELHFSYRARCEPPAVGAACARLCRSRSAPSRCGPGLRPCTPFPDE
CEAPSVCRPGCSPEHGYCEEPDECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLNSRVPGPA
STGCLLPGPGPCDGNPCANGGSCSETSGSFECACPRGFYGLRCEVSGVTCAD
GPCFNGGLCVGGEDPDSAYVCHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCQNGGLCL
DLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGSRRCSCAL
GFGGRDCRERADPCASRPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGVRCEFAVRP
DGADAVPAAPRGLRQADPQRFLLPPALGLLVAAGLAGAALLVIHVRRRGPGQ

DTGTRLLSGTREPSVHTLPDALNNLRLQDGAGDGPSSSADWNHPEDGDSRSI

YVIPAPSIYAREDWLIQVLF

【0608】 5. 人 DLL1 全長蛋白(SEQ ID NO: 5)：

MGSRCALALAVLSALLCQVWSSGVFELKLQEFVNKKGLLGNRNCCRGGAGP

PPCACRTFFRVCLKHYQASVSPEPPCTYGSAVTPVLGVDSFSLPDGGGADSAF

SNPIRFPFGFTWPGTFSLIIEALHTDSPDDLATENPERLISRLATQRHLTVGEEW

SQDLHSSGRTDLKYSYRFVCDEHYYGEGCSVFCRPRDDAFGHFTCGERGEK

VCNPGWKGPYCTEPICLPGCDEQHGFCDKPGECKCRVGWQGRYCDECIRYP

GCLHGTCQQPWQCNCQEGWGGLFCNQDLNYCTHHKPCKNGATCTNTGQGS

YTCSCRPGYTGATCELGIDECDPSPCKNGGSCTDLENSYSCTCPPGFYGKICEL

SAMTCADGPCFNGGRCSDSPDGGYSCRCPVGYSGFNCEKKIDYCSSSPCSNG

AKCVDLGDAYLCRCQAGFSGRHCDDNVDDCASSPCANGGTCRDGVNDFSC

TCPPGYTGRNCSAPVSRCEHAPCHNGATCHERGHRYVCECARGYGGPNCQF

LLPELPPGPAVVDLTEKLEGQGGPFPWVAVCAGVILVLMLLLGCAAVVVCVR

LRLQKHRPPADPCRGETETMNNLANCQREKDISVSIIGATQIKNTNKKADFHG

DHSADKNGFKARYPAVDYNLVQDLKGDDTAVRDAHSKRDTKCQPQGSSGEE

KGTPTTLRGGEASERKRPDSGCSTSKDTKYQSVYVISEEKDECVIATEV

【0609】 6. 人 DLL4 全長蛋白(SEQ ID NO: 6)：

MAAASRSASGWALLLLVALWQQRAAGSGVFQLQLQEFINERGVLASGRPCEP

GCRTFFRVCLKHFQAVVSPGPCTFGTVSTPVLGTNSFAVRDDSSGGGRNPLQL

PFNFTWPGTFSLIIEAWHAPGDDLRPEALPPDALISKIAIQGSLAVGQNWLLDE

QTSTLTRLRYSYRVICSDNYYGDNCSRLCKKRNDHFGHYVCQPDGNLSCLPG

WTGEYCQQPICLSGCHEQNGYCSKPAECLCRPGWQGRLCNECIPHNGCRHG

TCSTPWQCTCDEGWGGLFCDQDLNYCTHHSPCKNGATCSNSGQRSYTCTCR
PGYTGVDCELELSECDSNPCRNGGSCKDQEDGYHCLCPPGYYGLHCEHSTLS
CADSPCFNGGSCRERNQGANYACECPPNFTGSNCEKKVDRCTSNPCANGGQ
CLNRGPSRMCRCRPGFTGTYCELHVSDCARNPCAHGGTCHDLENGLMCTCP
AGFSGRRCEVRTSIDACASSPCFNRATCYTDLSTDTFVCNCPYGFVGSRCEFP
VGLPPSFPWVAVSLGVGLAVLLVLLGMVAVAVRQLRLRRPDDGSREAMNNLS
DFQKDNLIPAAQLKNTNQKKELEVDCGLDKSNCGKQQNHTLDYNLAPGPLG
RGTMPGKFPHSDKSLGEKAPLRLHSEKPECRISAICSPRDSMYQSVCLISEERN
ECVIATEV。

【0610】 **2.2** 抗原的製備

以人 DLL3(Uniprot, Q9NYJ7)、食蟹猴 DLL3(Uniprot, A0A2K5WSR4)和小鼠 DLL3(Uniprot, O88516)序列為模板，設計含有不同標簽的人 DLL3 ECD 融合蛋白，分別選殖到 pTT5 載體上，經 293E 細胞表達後，獲得抗原。相關蛋白胺基酸序列如下：

【0611】 1. His-hDLL3(ECD)(SEQ ID NO: 7)：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGHHHHHHHHHHGGGGGSGGGGSAGVFELQIH
SFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGP
VYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWS
LLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRP
RSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGP
LCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTC
PRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEK
RVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANG

GTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCA

CAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYL

註：點劃線為信號肽序列，單劃線為 his 標簽和連接子，雙劃線為 DLL3 胞外區。

【0612】 2. Fc-hDLL3(ECD)(SEQ ID NO: 8)：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK

DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST

YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF

FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGG

SAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCAL

GAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELG

DQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVG

TACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGEC

RCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCS

ETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPP

GFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDD

CAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRC

YAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYL

註：點劃線為信號肽序列，單劃線為 Fc 標簽和連接子，雙劃線為 DLL3 胞外區。

【0613】 3. hDLL3(ECD)-strep twin(SEQ ID NO: 9)：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLF

FRVCLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPF

RDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQR

AGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAP
LVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGC
LVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFN
GGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHAL
RCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRD
CRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASAL
PAAPPGLRPGDPQRYLWSHPQFEKGGGSGGGSGGSAWSHPQFEK

註：點劃線為信號肽序列，雙劃線為 DLL3 胞外區，單劃線為 strep twin 標簽。

【0614】 4. cynoDLL3(ECD)-strep twin(SEQ ID NO: 10)：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARGPCRLF
FRVCLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPEAPAPDLPLPNGLLQVPF
RDAWPGTFSLIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVTRRRRLAAGGPWARDIQR
AGAWELRFSYRARCELPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAP
PVCRAGCSLEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCMVPVSTSSCLGLRGPSSTTTG
CLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCF
NGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGH
ALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGG
RNCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGVS
ALPAAPPGLRPGDPQRYLWSHPQFEKGGGSGGGSGGSAWSHPQFEK

註：點劃線為信號肽序列，雙劃線為 DLL3 胞外區，單劃線為 strep twin 標簽。

【0615】 5. mouDLL3(ECD)-strep twin(SEQ ID NO: 11)：

METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGVFELQIHSFGPGPGLGTPRSPCNARGPCRLF
FRVCLKPGVSQEATESLCALGAALSTSVPVYTEHPGESAAALPLPDGLVRVPF

RDAWPGTFSLVIETWREQLGEHAGGPAWNLLARVVGRRRLAAGGPWARDV
QRTGTWELHFSYRARCEPPAVGAACARLCRSRSAPSRCGPGLRPCTPFPDECE
APSVCRPGCSPEHGYCEEPDECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLNSRVPGPAST
GCLLPGPGPCDGNPCANGGSCSETSGSFECACPRGFYGLRCEVSGVTCADGP
CFNGGLCVGGEDPDSAYVCHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCQNGGLCLDL
GHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGSRRCSCALGF
GGRDCRERADPCASRPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGVRCEFAVRPDG
ADAVPAAPRGLRQADPQRFLWSHPQFEKGGGSGGGSGGSAWSHPQFEK

註：點劃線為信號肽序列，雙劃線為 DLL3 胞外區，單劃線為 strep twin 標簽。

【0616】 實施例 3. 抗人 **DLL3** 抗體的製備

【0617】 **3.1** 抗人 **DLL3** 融合瘤抗體的篩選和鑑定

藉由融合瘤技術製備針對人 DLL3 的單株抗體，免疫方式如下：

第一組，以 His-hDLL3(ECD)(SEQ ID NO：7)為免疫原，用 TiterMax® Gold Adjuvant(Sigma Cat No. T2684)與 Thermo Imject® Alum(Thermo Cat No. 77161)佐劑交叉免疫。抗原與佐劑(TiterMax® Gold Adjuvant)比例為 1:1，抗原與佐劑(Thermo Imject® Alum)比例為 3:1，50μg/隻/次(首次免疫)，25μg/隻/次(加強免疫)。用 ELISA 方法確定小鼠血清中的抗體滴度。

第二組小鼠的免疫抗原為 DLL3-CHO-s 細胞和 Fc-hDLL3(ECD)(SEQ ID NO：8)，免疫方式為細胞和蛋白抗原交替免疫。細胞免疫按照每隻小鼠腹膜內注射 0.1mL 生理鹽水稀釋至 10^8/mL 濃度的細胞液。Fc-hDLL3(ECD)抗原用 TiterMax® Gold Adjuvant(Sigma Cat No. T2684)與 Thermo Imject® Alum(Thermo Cat No. 77161)佐劑交叉免疫。抗原與佐劑(TiterMax® Gold Adjuvant)比例為 1:1，

抗原與佐劑(Thermo Imject® Alum)比例為 3:1，50μg/隻/次(首次免疫)，25μg/隻/次(加強免疫)。用 ELISA 方法確定小鼠血清中的抗體滴度。

【0618】採用優化的電融合方法將脾淋巴細胞與骨髓瘤細胞 Sp2/0 細胞(ATCC® CRL-8287™)進行融合得到融合瘤細胞。根據融合瘤細胞生長密度，用結合 DLL3 蛋白的 ELISA 方法和結合 DLL3 CHO-s 細胞 FACS 方法進行融合瘤培養上清檢測。選擇結合人 DLL3 蛋白、猴 DLL3 蛋白以及 DLL3 CHO-s 細胞，同時不結合野生型 CHO-s 細胞的株及時進行凍存擴增保種和一到二次亞選殖直至獲得單細胞株。藉由以上實驗篩選得到融合瘤株 mAb6，mAb98 和 mAb110。

【0619】將融合瘤株擴培養，提取 RNA，利用 mouse-Ig 的簡併引子進行反轉錄擴增(RT-PCR)，最後得到抗體的可變區序列。

【0620】mAb6 重鏈可變區(SEQ ID NO: 12)：

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGII
NPYSGVTIYNHKFKGKATLTVDKSSNTAYMELNSLTSEDSAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTSVTVSS

【0621】mAb6 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 13)：

DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHASQGISGNMGWLQQKPGKSFKGLIYHGA
NLEDGVPSRFSGSGSGADYSLTISSLESEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKLEI
K

【0622】mAb98 重鏈可變區(SEQ ID NO: 14)：

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPEKGLEWVAYIS
SGGYTIYYADTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARGDYDDI
FYTMDYWGQGTSVTVSS

【0623】 mAb98 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 15)：

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASRDITKFLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSR
LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLDQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLDIK

【0624】 mAb110 重鏈可變區(SEQ ID NO: 16)：

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKTSGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGII
NPYNGGTSYTQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSTVYFCARHFYDSS
YLTYSTMDYWGQGTSVTVSS

【0625】 mAb110 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 17)：

NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCKASENVGIFVSWYQQKPKQSPKLLIYGAS
NRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYYCGQSHSYPLTFGTGTKLE
LK。

【0626】 **3.2 免疫庫篩選抗體的方案及抗體序列**

將經免疫獲得的小鼠脾細胞採用 Trizol 試劑提取總 RNA，並反轉錄合成 cDNA。以 cDNA 為模板採用簡並引子擴增抗體的重輕鏈可變區序列，並將擴增的片段構建於優化的噬菌體展示載體，隨後將構建完成的載體電擊轉化大腸桿菌 TG1 菌株，即獲得 DLL3 免疫文庫。將獲得 DLL3 免疫文庫包裝噬菌體，採用生物素標記的人 DLL3 蛋白進行兩輪文庫篩選。將篩選獲得的單株，接種於 96 孔板中包裝噬菌體。採用 ELISA 檢測可結合人 DLL3 蛋白和猴 DLL3 蛋白的噬菌體，並將對應的單株進行測序分析，最終獲得抗 DLL3 的抗體的可變區序列。

【0627】 mAb30 重鏈可變區(SEQ ID NO: 18)：

EVRLQQFGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGII
NPYNGDTSYNQKFRGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARYHYGP

HLEGYFDVWGTGTTLTVSS

【0628】 mAb30 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 19)：

DIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCKASENVGYVSWYQQKPEQSPKLLIYGAS NRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQSYSYPLTFGSGTKLEI K。

表 14. 抗體的 CDR

抗體	名稱	序列	序列編號
mAb6	HCDR1	DYYMN	SEQ ID NO：20
	HCDR2	IINPYSGVTIYNHKFKG	SEQ ID NO：21
	HCDR3	QDSLLDYAMDY	SEQ ID NO：22
	LCDR1	HASQGISGNMG	SEQ ID NO：23
	LCDR2	HGANLED	SEQ ID NO：24
	LCDR3	VQYAQFPYT	SEQ ID NO：25
mAb98	HCDR1	DYGIH	SEQ ID NO：26
	HCDR2	YISSGGYTIYYADTVKG	SEQ ID NO：27
	HCDR3	GDYDDIFYTMDY	SEQ ID NO：28
	LCDR1	RASRDITKFLN	SEQ ID NO：29
	LCDR2	YTSRLHS	SEQ ID NO：30
	LCDR3	QQGNTLPWT	SEQ ID NO：31
mAb110	HCDR1	DYYMN	SEQ ID NO：20
	HCDR2	IINPYNGGTSYTQKFKG	SEQ ID NO：32
	HCDR3	HFYDSSYLTYSTMDY	SEQ ID NO：33
	LCDR1	KASENVGIFVS	SEQ ID NO：34

	LCDR2	GASNRYT	SEQ ID NO：35
	LCDR3	GQSHSYPLT	SEQ ID NO：36
mAb30	HCDR1	DYYMN	SEQ ID NO：20
	HCDR2	IINPYNGDTSYNQKFRG	SEQ ID NO：37
	HCDR3	YHYGPHLEGYFDV	SEQ ID NO：38
	LCDR1	KASENVGYVS	SEQ ID NO：39
	LCDR2	GASNRYT	SEQ ID NO：35
	LCDR3	GQSYSYPLT	SEQ ID NO：40

註：VH/VL 的 CDR 的胺基酸殘基由 Kabat 編號系統確定並註釋。

【0629】將鼠抗體的重鏈可變區和輕鏈可變區分別選殖到包含 SEQ ID NO: 41 所示的人 IgG1 重鏈恆定區和 SEQ ID NO: 42 所示的 κ 輕鏈恆定區的 pTT5 載體質粒，然後轉染 HEK293 細胞，得到了抗 DLL3 的嵌合抗體 M6CHI，M98CHI，M110CHI 和 P30CHI。

【0630】人 IgG1 重鏈恆定區(SEQ ID NO：41)：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0631】人 κ 輕鏈恆定區(hκ)(SEQ ID NO：42)：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC。

【0632】 實施例 4. 抗 DLL3 單株抗體的人源化

藉由比對 Kabat 人類抗體重輕鏈可變區種系基因數據庫，分別挑選同源性高的重、輕鏈可變區種系基因作為模板，將鼠源抗體的 CDR 分別嫁接(graft)到相應的人源模板中，形成次序為 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 的可變區序列。並對可變區的某些胺基酸進行胺基酸取代，再與恆定區重組(示例性的，與 SEQ ID NO：41 所示的人 IgG1 重鏈恆定區和 SEQ ID NO：42 所示的人 κ 輕鏈恆定區)，獲得全長的人源化抗體。

【0633】 4-1. mAb6 抗體的人源化

mAb6 抗體的人種系輕鏈模版為 IGKV1-16*01 或 IGKV3-20*02 和 IGKJ4*01，人種系重鏈模版為 IGHV1-3*01、IGHV7-4-1*02 或 IGHV3-73*01 和 IGHJ6*01。視需要地，對人源化抗體的輕鏈可變區上第 1、36、42、43、44、46、52、56、69、71、79、85 和/或 94 位的胺基酸殘基進行取代；和/或對人源化抗體的重鏈可變區上第 1、27、30、38、43、48、67、68、69、71、73、75、76、93、56、58 和/或 5 位的胺基酸殘基進行取代。

表 15. mAb6 鼠源抗體的人源化模板及相應點突變

hu **VL**		hu **VH**	
VL1	Graft (IGKV1-16*01) + F36L, S46G	VH1	Graft(IGHV1-3*01) + Q1E, R71V, T73K
VL2	Graft(IGKV1-16*01) + F36L, S46G, T69A, F71Y	VH2	Graft(IGHV1-3*01) + Q1E, I69L, R71V, T73K, S76N
VL3	Graft(IGKV1-16*01) + F36L, A43S, P44F, S46G, T69A, F71Y	VH3	Graft(IGHV1-3*01) + Q1E, M48I, V67A, I69L, R71V, T73K, S76N
VL4	Graft(IGKV1-16*01) + F36L, S46G, T69A, F71Y, T85D	VH4	Graft(IGHV1-3*01) + Q1E, Q43K，I69L, R71V, T73K, S76N
VL5	Graft (IGKV1-16*01)	VH5	Graft(IGHV7-4-1*02) + Q1E, L71V, T73K, F69L
VL6	Graft(IGKV1-16*01) + F36L, S46G, T69A, F71Y, T85D +D56E	VH6	Graft(IGHV7-4-1*02) + Q1E, F69L, L71V, T73K, V75S, S76N
VL7	Graft(IGKV1-16*01) + F36L, S46G, T69A, F71Y, T85D +D56S	VH7	Graft(IGHV3-73*01) + F27Y, S30T, I69L, R71V, D73K,T93A
VL8	Graft(IGKV1-16*01) + F36L, S46G, T69A, F71Y, T85D +F94Y, D56E	VH8	Graft(IGHV1-3*01)
VL9	Graft(IGKV1-16*01) + F36L, S46G, T69A, F71Y, T85D +F94Y, D1N, A52R, D56E	VH9	Graft(IGHV7-4-1*02)

VL10	Graft(IGKV3-20*02)+ Y36L,Q42K,L46G,T69A,F71Y,E79Q,V85D + D56E	VH10	Graft(IGHV3-73*01)
VL11	Graft(IGKV3-20*02) + D56E	VH11	Graft(IGHV7-4-1*02) + Q1E, R38K, F69L, L71V, T73K,V75S, S76N
		VH12	Graft(IGHV7-4-1*02) + Q1E, V68A, F69L, L71V, T73K, V75S, S76N，R38K,V68A
		VH13	Graft(IGHV7-4-1*02) + Q1E, F69L, L71V, T73K, V75S, S76N，-V68A +I58T
		VH14	Graft(IGHV7-4-1*02) + Q1E, F69L, L71V, T73K, V75S, S76N，-V68A +V56S, V5Q
		VH15	Graft(IGHV7-4-1*02) + Q1E, F69L, L71V, T73K, V75S, S76N
FR4	IGKJ4*01	FR4	IGHJ6*01

註：表中的胺基酸位置按照為 kabat 編號，F36L 表示依照 Kabat 編號系統，將 36 位 F 突變為 L 下同。

【0634】 獲得的 hu6 人源化抗體可變區的序列如下：

【0635】 hu6 VH1(SEQ ID NO: 43)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWMGI
INPYSGVTIYNHKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0636】 hu6 VH2(SEQ ID NO: 44)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWMGI
INPYSGVTIYNHKFKGRVTLTVDKSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDSL
LDYAMDYWGQGTTVTVSS

【0637】 hu6 VH3(SEQ ID NO: 45)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWIGII
NPYSGVTIYNHKFKGRATLTVDKSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0638】 hu6 VH4(SEQ ID NO: 46)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGKRLEWMGI
INPYSGVTIYNHKFKGRVTLTVDKSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDSL
LDYAMDYWGQGTTVTVSS

【0639】 hu6 VH5(SEQ ID NO: 47)

EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGI
INPYSGVTIYNHKFKGRFVLSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0640】 hu6 VH6(SEQ ID NO: 48)

EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGI
INPYSGVTIYNHKFKGRFVLSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0641】 hu6 VH7(SEQ ID NO: 49)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGYTFTDYYMNWVRQASGKGLEWVGII
NPYSGVTIYNHKFKGRFTLSVDKSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0642】 hu6VH8(SEQ ID NO: 50) (Graft IGHV1-3*01)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWMG
IINPYSGVTIYNHKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0643】 hu6VH9(SEQ ID NO: 51) (Graft IGHV7-4-1*02)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGI
INPYSGVTIYNHKFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLD
YAMDYWGQGTTVTVSS

【0644】 hu6VH10(SEQ ID NO: 52) (Graft IGHV3-73*01)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDYYMNWVRQASGKGLEWVGII
NPYSGVTIYNHKFKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0645】 hu6VH11 (SEQ ID NO: 53)

EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVKQAPGQGLEWMGI
INPYSGVTIYNHKFKGRFVLSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0646】 hu6VH12(SEQ ID NO: 54)

EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGI
INPYSGVTIYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0647】 hu6VH13(SEQ ID NO: 55)

EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVKQAPGQGLEWMGI
INPYSGVTIYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0648】 hu6VH14(SEQ ID NO: 56)

EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGI
INPYSGVTTYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0649】 hu6VH15(SEQ ID NO: 57)

EVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGI
INPYSGSTIYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLL
DYAMDYWGQGTTVTVSS

【0650】 hu6 VL1(SEQ ID NO: 58)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA
NLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEI
K

【0651】 hu6 VL2 (SEQ ID NO: 59)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA
NLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEI
K

【0652】 hu6 VL3 (SEQ ID NO: 60)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKSFKGLIYHGA
NLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEI
K

【0653】 hu6 VL4 (SEQ ID NO: 61)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA
NLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVE
IK

【0654】 hu6VL5 (SEQ ID NO: 62) (Graft IGKV1-16*01)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWFQQKPGKAPKSLIYHGA
NLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEI
K

【0655】 hu6VL6(SEQ ID NO: 63)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA
NLEEGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVE
IK

【0656】 hu6VL7(SEQ ID NO: 64)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA
NLESGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEI
K

【0657】 hu6VL8(SEQ ID NO: 65)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA
NLEEGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQYPYTFGGGTKVE
IK

【0658】 hu6VL9(SEQ ID NO: 66)

NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGR
NLEEGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQYPYTFGGGTKVE
IK

【0659】 hu6VL10(SEQ ID NO: 67)

Graft(IGKV3-20*02)+ Y36L,Q42K,L46G,T69A,F71Y,E79Q,V85D + D56E

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPRGLIYHGAN

LEEGIPARFSGSGSGADYTLTISRLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK

【0660】 hu6VL11(SEQ ID NO: 68) Graft(IGKV3-20*02)+ D56E

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCHASQGISGNMGWYQQKPGQAPRLLIYHGAN

LEEGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK

註：單下劃線部分為 CDR，雙下劃線處為胺基酸取代位點，其餘部分為 FR 區，下同。

【0661】 mAb6 的人源化抗體的 CDR 如下：

表 16. mAb6 人源化抗體的 CDR

可變區	CDR	序列	SEQ ID NO
hu6VH14	HCDR2	INPYSGVTTYNHKFKG	69
hu6VH15	HCDR2	INPYSGSTIYNHKFKG	70
hu6VL6/VL8/VL10/VL11	LCDR2	HGANLEE	71
hu6VL7	LCDR2	HGANLES	72
hu6VL9	LCDR2	HGRNLEE	73
hu6VL8/VL9	LCDR3	VQYAQYPYT	74

【0662】 **3-2. mAb98 的人源化**

mAb98 抗體的人種系輕鏈模版為 IGKV1-39*01 和 IGKJ4*01，人種系重鏈模版為 IGHV3-7*01 和 IGHJ6*01。視需要地，對人源化抗體的輕鏈可變區上第 42、44 和/或 71 位的胺基酸殘基進行取代；和/或對人源化抗體的重鏈可變區上第 34、57 和/或 98 位的胺基酸殘基進行取代。

表 17. mAb98 鼠源抗體的人源化模板及相應點突變

hu98VL		hu98VH	
VL1	Graft(IGKV1-39*01)	VH1	Graft(IGHV3-7*01)
VL2	Graft(IGKV1-39*01) + P44V, F71Y	VH2	Graft(IGHV3-7*01) + D98E
VL3	Graft(IGKV1-39*01) + K42G,P44V, F71Y	VH3	Graft(IGHV3-7*01) + I34M, D98E
		VH4	Graft(IGHV3-7*01) + I57S, D98E
		VH5	Graft(IGHV3-7*01) + I34M, I57S, D98E
FR4	IGKJ4*01	FR4	IGHJ6*01

【0663】 獲得的 hu98 人源化抗體可變區的序列如下：

【0664】 hu98VL1 Graft(IGKV1-39*01) (SEQ ID NO: 75)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIK

【0665】 hu98VL2 Graft(IGKV1-39*01) + P44V, F71Y (SEQ ID NO: 76)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIK

【0666】 hu98VL3 Graft(IGKV1-39*01) + K42G, P44V, F71Y(SEQ ID NO: 77)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIK

【0667】 hu98VH1 Graft(IGHV3-7*01) (SEQ ID NO: 78)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYIS SGGYTIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYDD IFYTMDYWGQGTTVTVSS

【0668】 hu98VH2 Graft(IGHV3-7*01) + D98E(SEQ ID NO: 79)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYIS
SGGYTIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYED
IFYTMDYWGQGTTVTVSS

【0669】 hu98VH3(SEQ ID NO: 80)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVAY
ISSGGYTIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYE
DIFYTMDYWGQGTTVTVSS

【0670】 hu98VH4(SEQ ID NO: 81)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYIS
SGGYTSYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYED
IFYTMDYWGQGTTVTVSS

【0671】 hu98VH5(SEQ ID NO: 82)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVAY
ISSGGYTSYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDY
EDIFYTMDYWGQGTTVTVSS。

【0672】 表 18. hu98 的 CDR

可變區	CDR	序列	SEQ ID NO
hu98VH2/VH3/VH4/VH5	HCDR3	GDYEDIFYTMDY	83
hu98VH3/VH5	HCDR1	DYGMH	84
hu98VH4/VH5	HCDR2	YISSGGYTSYYADTVKG	85

【0673】 **3-3. mAb110 的人源化**

mAb110 抗體的人種系輕鏈模版為 IGKV4-1*01 和 IGKJ2*01，人種系重鏈模版為 IGHV1-3*01 和 IGHJ6*01。視需要地，對人源化抗體的輕鏈可變區上第 1、9、43、68 和/或 85 位的胺基酸殘基進行取代；和/或對人源化抗體的重鏈可變區上第 1、24、44、71、73、54 和/或 55 位的胺基酸殘基進行取代。

【0674】 表 19. mAb110 鼠源抗體的人源化模板及相應點突變

hu110**VL**		hu110**VH**	
VL1	Graft(IGKV4-1*01) + P43S,G68A	VH1	Graft(IGHV1-3*01) + R71V,T73K + Q1E
VL2	Graft(IGKV4-1*01) + D1N, D9K, P43S, G68A,V85D	VH2	Graft(IGHV1-3*01) + A24T,R44S, R71V,T73K + Q1E
VL3	Graft(IGKV4-1*01)	VH3	Graft(IGHV1-3*01) + A24T, R44S,R71V,T73K + Q1E,N54Q
		VH4	Graft(IGHV1-3*01) + A24T, R44S,R71V,T73K + Q1E,N54S
		VH5	Graft(IGHV1-3*01) + A24T, R44S,R71V,T73K + Q1E,N54T
		VH6	Graft(IGHV1-3*01) + A24T, R44S,R71V,T73K + Q1E,G55V
		VH7	Graft(IGHV1-3*01)
FR4	IGKJ2*01	FR4	IGHJ6*01

【0675】 獲得的 hu110 人源化抗體可變區的序列如下：

【0676】 hu110VL1 Graft(IGKV4-1*01) + P43S,G68A(SEQ ID NO: 86)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNR

YTGVPDRFSGSGSATDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK

【0677】 hu110VL2 Graft(IGKV4-1*01)+D1N,D9K,P43S,G68A,V85D(SEQ ID NO: 87)

NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGAS

NRYTGVPDRFSGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKL

EIK

【0678】 hu110VL3 Graft(IGKV4-1*01): (SEQ ID NO: 88)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNR

YTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK

【0679】 hu110VH1 Graft(IGHV1-3*01) + R71V,T73K + Q1E(SEQ ID NO: 89)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWM

GIINPYNGGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHF

YDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS

【0680】 hu110VH2 Graft(IGHV1-3*01)+A24T,R44S,R71V,T73K+Q1E (SEQ ID NO: 90)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG

IINPYNGGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFY

DSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS

【0681】 hu110VH3 Graft(IGHV1-3*01)+A24T,R44S,R71V,T73K+Q1E, N54Q (SEQ ID NO: 91)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG IINPYQGGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFY DSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS

【0682】 hu110VH4 Graft(IGHV1-3*01)+A24T,R44S,R71V,T73K+Q1E, N54S (SEQ ID NO: 92)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG IINPYSGGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYD SSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS

【0683】 hu110VH5 Graft(IGHV1-3*01) + A24T,R44S,R71V,T73K + Q1E, N54T(SEQ ID NO: 93)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG IINPYTGGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYD SSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS

【0684】 hu110VH6 Graft(IGHV1-3*01) + A24T,R44S,R71V,T73K + Q1E, G55V(SEQ ID NO: 94)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG IINPYNVGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFY DSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS

【0685】 hu110VH7 Graft(IGHV1-3*01) (SEQ ID NO: 95)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWM GIINPYNGGTSYTQKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFY DSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS。

【0686】表 20. hu110 的 CDR

可變區	CDR	序列	序列號
hu110VH3	HCDR2	IINPY**Q**GGTSYTQKFKG	96
hu110VH4	HCDR2	IINPY**S**GGTSYTQKFKG	97
hu110VH5	HCDR2	IINPY**T**GGTSYTQKFKG	98
hu110VH6	HCDR2	IINPYN**V**GTSYTQKFKG	99

【0687】**3-4. mAb30 的人源化**

mAb30 抗體的人種系輕鏈模版為 IGKV4-1*01 或 IGKV1-39*01 和 IGKJ2*01，人種系重鏈模版為 IGHV1-3*01 和 IGHJ6*01。視需要地，對人源化抗體的輕鏈可變區上第 9、43、60、68、87 和/或 100 位的胺基酸殘基進行取代；和/或對人源化抗體的重鏈可變區上第 1、3、5、7、9、10、12、40、44、41、48、67、69、71、73、75、83、54 和/或 55 位的胺基酸殘基進行取代。

表 21. mAb30 鼠源抗體的人源化模板及相應點突變

hu30**VL**		hu30**VH**	
VL1	Graft(IGKV4-1*01)	VH1	Graft(IGHV1-3*01) + R44S, R71V,T73K + Q1E
VL2	Graft(IGKV4-1*01) + G68A,Y87H	VH2	Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, R44S, I69L, R71V,T73K+ Q1E
VL3	Graft(IGKV4-1*01) + D9K,P43S,G68A,Y87H	VH3	Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, R44S, I69L, R71V,T73K + Q1E,N54Q
VL4	Graft(IGKV1-39*01)	VH4	Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, R44S, I69L, R71V,T73K + Q1E,N54S

VL5	Graft(IGKV1-39*01) + A43S,S60D,Q100S	VH5	Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, R44S, I69L, R71V,T73K + Q1E,N54T
		VH6	Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, R44S, I69L, R71V,T73K + Q1E,G55V
		VH7	Graft(IGHV1-3*01) + Q3R,V5Q, A9P, E10V,K12V,R44S,I69L,R71V,T73K + Q1E
		VH8	Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, S7F, E10V, R44S,I69L,R71V,T73K,A75S + Q1E, N54T
		VH9	Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, R44S, M48I, V67A，I69L, R71V,T73K + Q1E,N54T
		VH10	Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, A40S, P41H, R44S,I69L,R71V,T73K + Q1E,N54T
		VH11	Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, S7F, E10V, R44S,I69L,R71V,T73K,A75S,R83T + Q1E,N54T
		VH12	Graft(IGHV1-3*01)
FR4	IGKJ2*01	FR4	IGHJ6*01

【0688】 獲得的 hu30 人源化抗體可變區的序列如下：

【0689】 hu30VL1 Graft(IGKV4-1*01) (SEQ ID NO: 100)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNR YTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK

【0690】 hu30VL2 Graft(IGKV4-1*01) + G68A,Y87H (SEQ ID NO: 101)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNR

YTGVPDRFSGSGSATDFTLTISSLQAEDVAVYHCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK

【0691】 hu30VL3 Graft(IGKV4-1*01) + D9K,P43S,G68A,Y87H (SEQ ID NO: 102)

DIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNR

YTGVPDRFSGSGSATDFTLTISSLQAEDVAVYHCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK

【0692】 hu30VL4 Graft(IGKV1-39*01) (SEQ ID NO: 103)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVGYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASN

RYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK

【0693】 hu30VL5 Graft(IGKV1-39*01) + A43S,S60D,Q100S (SEQ ID NO: 104)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVGYVSWYQQKPGKSPKLLIYGASN

RYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQSYSYPLTFGSGTKLEIK

【0694】 hu30VH1 Graft(IGHV1-3*01) + R44S,R71V,T73K + Q1E (SEQ ID NO: 105)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG

IINPYNGDTSYNQKFRGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHY

GPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0695】 hu30VH2 Graft(IGHV1-3*01) + Q3R,R44S,I69L,R71V,T73K + Q1E (SEQ ID NO: 106)

EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG
IINPYNGDTSYNQKFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHY
GPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0696】 hu30VH3 Graft(IGHV1-3*01) + Q3R,R44S,I69L,R71V,T73K + Q1E,N54Q (SEQ ID NO: 107)

EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG
IINPYQGDTSYNQKFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHY
GPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0697】 hu30VH4 Graft(IGHV1-3*01) + Q3R,R44S,I69L,R71V,T73K + Q1E,N54S (SEQ ID NO: 108)

EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG
IINPYSGDTSYNQKFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHY
GPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0698】 hu30VH5 Graft(IGHV1-3*01) + Q3R,R44S,I69L,R71V,T73K + Q1E,N54T (SEQ ID NO: 109)

EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG
IINPYTGDTSYNQKFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHY
GPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0699】 hu30VH6 Graft(IGHV1-3*01) + Q3R,R44S,I69L,R71V,T73K + Q1E,G55V (SEQ ID NO: 110)

EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMG
IINPYNVDTSYNQKFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHY
GPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0700】 hu30VH7 Graft(IGHV1-3*01) + Q3R,V5Q, A9P, E10V, K12V, R44S, I69L, R71V, T73K + Q1E (SEQ ID NO: 111)

EV**R**L**Q**QSG**P**V**V**KPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQ**S**LEWM GIINPYNGDTSYNQKFRGRVT**L**T**V**D**K**SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYH YGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0701】 hu30VH8 Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, S7F, E10V, R44S, I69L, R71V, T73K, A75S + Q1E,N54T (SEQ ID NO: 112)

EV**R**LVQ**F**GA**V**VKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQ**S**LEWM GIINPY**T**GDTSYNQKFRGRVT**L**T**V**D**K**S**S**STAYMELSSLRSEDTAVYYCARYH YGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0702】 hu30VH9 Graft(IGHV1-3*01) + Q3R,R44S,M48I,V67A,I69L, R71V,T73K + Q1E,N54T (SEQ ID NO: 113)

EV**R**LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQ**S**LEW**I**GI INPY**T**GDTSYNQKFRGR**A**T**L**T**V**D**K**SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHY GPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0703】 hu30VH10 Graft(IGHV1-3*01) + Q3R,A40S,P41H,R44S,I69L, R71V,T73K + Q1E,N54T (SEQ ID NO: 114)

EV**R**LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQ**SH**GQ**S**LEWMG IINPY**T**GDTSYNQKFRGRVT**L**T**V**D**K**SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHY GPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0704】 hu30VH11 Graft(IGHV1-3*01) + Q3R, S7F, E10V, R44S, I69L, R71V, T73K, A75S, R83T + Q1E,N54T (SEQ ID NO: 115)

EVRLVQFGAVVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWM GIINPYTGDTSYNQKFRGRVTLTVDKSSSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARYH YGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS

【0705】 hu30VH12 Graft(IGHV1-3*01) (SEQ ID NO: 116)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWM GIINPYNGDTSYNQKFRGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHY GPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS。

表 22. hu30 的 CDR

可變區	CDR	序列	序列號
hu30VH3	HCDR2	IINPYQGDTSYNQKFRG	SEQ ID NO：117
hu30VH4	HCDR2	IINPYSGDTSYNQKFRG	SEQ ID NO：118
hu30VH5/VH8/VH9/VH10/VH11	HCDR2	IINPYTGDTSYNQKFRG	SEQ ID NO：119
hu30VH6	HCDR2	IINPYNVDTSYNQKFRG	SEQ ID NO：120

【0706】 將人源化抗體的重鏈可變區和輕鏈可變區分別與重鏈恆定區和輕鏈恆定區重組，示例性的重鏈恆定區的序列為 SEQ ID NO：41，輕鏈恆定區的序列為 SEQ ID NO：42，獲得全長的人源化抗體。具體的人源化抗體的可變區組合見下表。

【0707】表 23-1. mAb6 的人源化抗體

可變區	VL1	VL2	VL3	VL4	VL5
VH1	hu6L1H1	hu6L2H1	hu6L3H1	hu6L4H1	hu6L5H1
VH2	hu6L1H2	hu6L2H2	hu6L3H2	hu6L4H2	hu6L5H2
VH3	hu6L1H3	hu6L2H3	hu6L3H3	hu6L4H3	hu6L5H3
VH4	hu6L1H4	hu6L2H4	hu6L3H4	hu6L4H4	hu6L5H4
VH5	hu6L1H5	hu6L2H5	hu6L3H5	hu6L4H5	hu6L5H5
VH6	hu6L1H6	hu6L2H6	hu6L3H6	hu6L4H6	hu6L5H6
VH7	hu6L1H7	hu6L2H7	hu6L3H7	hu6L4H7	hu6L5H7
VH8	hu6L1H8	hu6L2H8	hu6L3H8	hu6L4H8	hu6L5H8
VH9	hu6L1H9	hu6L2H9	hu6L3H9	hu6L4H9	hu6L5H9
VH10	hu6L1H10	hu6L2H10	hu6L3H10	hu6L4H10	hu6L5H10
VH11	hu6L1H11	hu6L2H11	hu6L3H11	hu6L4H11	hu6L5H11
VH12	hu6L1H12	hu6L2H12	hu6L3H12	hu6L4H12	hu6L5H12
VH13	hu6L1H13	hu6L2H13	hu6L3H13	hu6L4VH13	hu6L5H13
VH14	hu6L1H14	hu6L2H14	hu6L3H14	hu6L4VH14	hu6L5H14
VH15	hu6L1H15	hu6L2H15	hu6L3H15	hu6L4VH15	hu6L5H15

註'：hu6L1H1 表示該抗體包含重鏈可變區 hu6VH1 和輕鏈可變區 hu6VL1，且其重鏈恆定區的序列為 SEQ ID NO：41，輕鏈恆定區的序列為 SEQ ID NO：42，其他類推。

表 23-2. mAb6 的人源化抗體

可變區	VL6	VL7	VL8	VL9	VL10	VL11
VH1	hu6L6H1	hu6L7H1	hu6L8H1	hu6L9H1	hu6L10H1	hu6L11H1
VH2	hu6L6H2	hu6L7H2	hu6L8H2	hu6L9H2	hu6L10H2	hu6L11H2
VH3	hu6L6H3	hu6L7H3	hu6L8H3	hu6L9H3	hu6L10H3	hu6L11H3
VH4	hu6L6H4	hu6L7H4	hu6L8H4	hu6L9H4	hu6L10H4	hu6L11H4
VH5	hu6L6H5	hu6L7H5	hu6L8H5	hu6L9H5	hu6L10H5	hu6L11H5
VH6	hu6L6H6	hu6L7H6	hu6L8H6	hu6L9H6	hu6L10H6	hu6L11H6
VH7	hu6L6H7	hu6L7H7	hu6L8H7	hu6L9H7	hu6L10H7	hu6L11H7
VH8	hu6L6H8	hu6L7H8	hu6L8H8	hu6L9H8	hu6L10H8	hu6L11H8
VH9	hu6L6H9	hu6L7H9	hu6L8H9	hu6L9H9	hu6L10H9	hu6L11H9
VH10	hu6L6H10	hu6L7H10	hu6L8H10	hu6L9H10	hu6L10H10	hu6L11H10
VH11	hu6L6H11	hu6L7H11	hu6L8H11	hu6L9H11	hu6L10H11	hu6L11H11
VH12	hu6L6H12	hu6L7H12	hu6L8H12	hu6L9H12	hu6L10H12	hu6L11H12
VH13	hu6L6H13	hu6L7H13	hu6L8H13	hu6L9VH13	hu6L10H13	hu6L11H13
VH14	hu6L6H14	hu6L7H14	hu6L8H14	hu6L9VH14	hu6L10H14	hu6L11H14
VH15	hu6L6H15	hu6LH15	hu6L8H15	hu6L9VH15	hu6L10H15	hu6L11H15

【0708】 表 23-3. mAb98 的人源化抗體

可變區	VL1	VL2	VL3
VH1	hu98L1H1	hu98L2H1	hu98L3H1
VH2	hu98L1H2	hu98L2H2	hu98L3H2
VH3	hu98L1H3	hu98L2H3	hu98L3H3
VH4	hu98L1H4	hu98L2H4	hu98L3H4
VH5	hu98L1H5	hu98L2H5	hu98L3H5

註：hu98L1H1 表示該抗體包含重鏈可變區 hu98VH1 和輕鏈可變區 hu98VL1，且其重鏈恆定區的序列為 SEQ ID NO：41，輕鏈恆定區的序列為 SEQ ID NO：42，其他類推。

【0709】 表 23-4. mAb110 的人源化抗體

可變區	VL1	VL2	VL3
VH1	hu110L1H1	hu110L2H1	hu110L3H1
VH2	hu110L1H2	hu110L2H2	hu110L3H2
VH3	hu110L1H3	hu110L2H3	hu110L3H3
VH4	hu110L1H4	hu110L2H4	hu110L3H4
VH5	hu110L1H5	hu110L2H5	hu110L3H5
VH6	hu110L1H6	hu110L2H6	hu110L3H6
VH7	hu110L1H7	hu110L2H7	hu110L3H7

註：hu110L1H1 表示該抗體包含重鏈可變區 hu110VH1 和輕鏈可變區 hu110VL1，且其重鏈恆定區的序列為 SEQ ID NO：41，輕鏈恆定區的序列為 SEQ ID NO：42，其他類推。

【0710】 表 23-5. mAb30 的人源化抗體

可變區	VL1	VL2	VL3	VL4	VL5
VH1	hu30L1H1	hu30L2H1	hu30L3H1	hu30L4H1	hu30L5H1
VH2	hu30L1H2	hu30L2H2	hu30L3H2	hu30L4H2	hu30L5H2
VH3	hu30L1H3	hu30L2H3	hu30L3H3	hu30L4H3	hu30L5H3
VH4	hu30L1H4	hu30L2H4	hu30L3H4	hu30L4H4	hu30L5H4
VH5	hu30L1H5	hu30L2H5	hu30L3H5	hu30L4H5	hu30L5H5
VH6	hu30L1H6	hu30L2H6	hu30L3H6	hu30L4H6	hu30L5H6
VH7	hu30L1H7	hu30L2H7	hu30L3H7	hu30L4H7	hu30L5H7
VH8	hu30L1H8	hu30L2H8	hu30L3H8	hu30L4H8	hu30L5H8
VH9	hu30L1H9	hu30L2H9	hu30L3H9	hu30L4H9	hu30L5H9
VH10	hu30L1H10	hu30L2H10	hu30L3H10	hu30L4H10	hu30L5H10
VH11	hu30L1H11	hu30L2H11	hu30L3H11	hu30L4H11	hu30L5H11
VH12	hu30L1H12	hu30L2H12	hu30L3H12	hu30L4H12	hu30L5H12

註：hu30L1H1 表示該抗體包含重鏈可變區 hu30VH1 和輕鏈可變區 hu30VL1，且其重鏈恆定區的序列為 SEQ ID NO：41，輕鏈恆定區的序列為 SEQ ID NO：42，其他類推。

【0711】 分別選殖、表達、純化上述抗體，經蛋白結合實驗(測試例 3)、細胞結合實驗(測試例 2)、Biacore (測試例 1)，最終選出活性較好的人源化抗體。示例性的人源化抗體的重、輕鏈胺基酸序列如下：

【0712】 Hu6(也稱 hu6L4H12)重鏈(SEQ ID NO：121)：

EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGII
NPYSGVTIYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLD
YAMDYWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT*
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

【0713】 Hu6(也稱 hu6L4H12)輕鏈(SEQ ID NO：122)：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA
NLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVE
IK*RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE*
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0714】 Hu98(也稱 hu98L3H4)重鏈(SEQ ID NO：123)：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYIS
SGGYTSYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDI
FYTMDYWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV*
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI

AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA

LHNHYTQKSLSLSPGK

【0715】 Hu98(也稱 hu98L3H4)輕鏈(SEQ ID NO：124)：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSR

LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEI

KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0716】 Hu110(也稱 hu110L2H3)重鏈(SEQ ID NO：125)：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGII

NPY**Q**GGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDS

SYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF*

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN

TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP

SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH

EALHNHYTQKSLSLSPGK

【0717】 Hu110(也稱 hu110L2H3)輕鏈(SEQ ID NO：126)：

NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASN

RYTGVPDRFSGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV

TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0718】 Hu30(也稱 hu30L1H5)重鏈(SEQ ID NO：127)：

EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGI
INPYTGDTSYNQKFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYG
PHLEGYFDVWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP*
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0719】 Hu30(也稱 hu30L1H5)輕鏈(SEQ ID NO：128)：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASN
RYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

註：序列中下劃線部分為可變區，斜體部分為恆定區。

【0720】 實施例 5. 抗 DLL3-CD3 雙特異性抗體的製備

【0721】 5.1 本揭露使用的 CD3 抗體

本揭露的 CD3 結合部分可以來源於任意適宜的抗體。具體的，本揭露的實施例採用的是 S107E 和 I2C，其可變區及 CDR 序列如下：

表 24. S107E 的 CDR

抗體	名稱	序列	編號
S107E	HCDR1	KYAMN	SEQ ID NO：129
	HCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKD	SEQ ID NO：130
	HCDR3	HGNFGN**E**YISYWAY	SEQ ID NO：131
	LCDR1	GSSTGAVTSGNYPN	SEQ ID NO：132
	LCDR2	GTKFLAP	SEQ ID NO：133
	LCDR3	VLWYSNRWV	SEQ ID NO：134
I2C	HCDR1	KYAMN	SEQ ID NO：129
	HCDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKD	SEQ ID NO：130
	HCDR3	HGNFGNSYISYWAY	SEQ ID NO：135
	LCDR1	GSSTGAVTSGNYPN	SEQ ID NO：132
	LCDR2	GTKFLAP	SEQ ID NO：133
	LCDR3	VLWYSNRWV	SEQ ID NO：134

【0722】S107E 可變區序列如下：

【0723】> S107E-VH(SEQ ID NO：136)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI
RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG
NFGN**E**YISYWAYWGQGTLVTVSS

【0724】> S107E-VL(SEQ ID NO：137)

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG
TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT
KLTVL

【0725】 I2C 可變區序列如下：

【0726】 >I2C-VH(SEQ ID NO：138)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI
RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG
NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS

【0727】 > I2C-VL(SEQ ID NO：137)

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG
TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT
KLTVL

註：下劃線部分為 CDR。

【0728】 >S107E-scFv(SEQ ID NO：139)：

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI
RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG
NFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGS*QTVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG
SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

【0729】 >I2C-scFv(SEQ ID NO：140)：

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI
RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG
NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGS*QTVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG
SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

註：雙下劃線部分為連接子。

【0730】 **5.2** 本揭露的 **DLL3-CD3** 雙特異性抗體的結構

本揭露的 DLL3-CD3 雙特異性抗體分子的結構為 Format1、Format2 和 Format3，具體結構如下：

【0731】 **1. Format1** 為非對稱結構 Hot-Ig，完整分子共四條鏈，四條鏈均不相同，具體如下：

鏈 1：VL(anti-DLL3)-連接子 1-Obscurin

鏈 2：VH(anti-DLL3)-連接子 1-Titin- IgG1Fc(Hole, L234A, L235A, Y349C,T366S, L368A,Y407V)；

鏈 3：VH(anti-CD3)-IgG1(CH1)-IgG1Fc(Knob, L234A /L235A/S354C/T366W)；

鏈 4：VL(anti-CD3)-hλ；

其示意圖如圖 1A 所示，其中 Ob 代表 Obscurin。

【0732】 **2. Format2** 為非對稱結構分子 Y body，完整分子包含 3 條鏈，具體如下：

鏈 1：VL(anti-DLL3)-hκ

鏈 2：VH(anti-DLL3-IgG1(CH1)-IgG1Fc(Hole, L234A / L235A /Y349C /T366S /L368A /Y407V)；

鏈 3：VH(anti-CD3)-連接子 2-VL(anti-CD3)-連接子 1-IgG1Fc(Knob, L234A/ L235A/ S354C/T366W)；

其示意圖如圖 1B 所示。

【0733】 **3. Format3** 為 diabody，完整分子包含兩條鏈，具體如下：

鏈 1：VL(anti-DLL3)-連接子 3- VH(anti-CD3)- 連接子 4-Fc (Knob, L234A，L235A，G237A，Y349C，T366W)

鏈 2：VL(anti-CD3)-連接子 5-VH(anti-DLL3)- 連接子 4-Fc (hole, L234A，L235A，G237A，S354C，T366S，L368A，Y407A)；

其示意圖如圖 1C 所示。

【0734】 相關序列如下：

【0735】 > IgG_1(CH1)(SEQ ID NO：141)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

【0736】 > hλ(SEQ ID NO：142)

GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGV
ETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC

【0737】 > IgG1Fc(Knob, L234A/L235A/S354C/T366W)(SEQ ID NO：143)

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0738】 > IgG1Fc(Hole, L234A, L235A, Y349C,T366S, L368A,Y407V)(SEQ ID NO：144)

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0739】 > Obscurin(SEQ ID NO：246)

SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRL
AQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA

【0740】 > Titin(SEQ ID NO：208)

GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIEN
TDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

【0741】 >Fc (Knob, L234A，L235A，G237A，Y349C，T366W)(SEQ ID NO：145)

CPPCPAPE**AA**G**A**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQV**C**TLPPSREEMTKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

【0742】 >Fc (hole, L234A, L235A，G237A，S354C，T366S，L368A，Y407V)(SEQ ID NO：146)

CPPCPAPE**AA**G**A**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**REEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

【0743】 >連接子 1(SEQ ID NO：147)

GGGGS

【0744】 >連接子 2(SEQ ID NO：148)

GGGGSGGGGSGGGGS

【0745】 >連接子 3(SEQ ID NO：149)

GGGSGGGG

【0746】 >連接子 4(SEQ ID NO：150)

G

【0747】 >連接子 5(SEQ ID NO：151)

GGGGSGGGG。

【0748】 基於 mAb6、mAb98、mAb110、mAb30 人源化抗體胺基酸序列，分別構建了如下所示的雙特異性抗體。

表 25. 本揭露的雙特異性抗體

編號	鏈 1	鏈 2	鏈 3	鏈 4
hu6-S107E-hot Ig Format 1	hu6VL-G4S-Obscurin	hu6VH-G4S-Titin-hole	S107EVH-CH1-knob	CD3VL-hλ
	SEQ ID NO：152	SEQ ID NO：153	SEQ ID NO：154	SEQ ID NO：155
hu6-I2C-hot Ig Format 1	hu6VL-G4S-Obscurin	hu6VH-G4S-Titin-hole	I2CVH-CH1-knob	CD3VL-hλ
	SEQ ID NO：152	SEQ ID NO：153	SEQ ID NO：156	SEQ ID NO：155
hu6-S107E-Y body Format 2	hu6VL-hκ	hu6VH-CH1-hole	S107E_scFv-knob	
	SEQ ID NO：157	SEQ ID NO：158	SEQ ID NO：159	

hu6-I2C-Y body Format 2	hu6VL-hκ	hu6VH-CH1-hole	I2C_scFv-knob	
	SEQ ID NO：157	SEQ ID NO：158	SEQ ID NO：160	
hu6-S107E-diabody Format 3	hu6VL-S107EVH-knob	CD3VL-hu6VH-hole		
	SEQ ID NO：161	SEQ ID NO：162		
hu6-I2C-diabody Format 3	hu6VL-I2CVH-knob	CD3VL-hu6VH-hole		
	SEQ ID NO：163	SEQ ID NO：162		
hu98-S107E-hot Ig Format 1	hu98VL-G4S-Obscurin	hu98VH-G4S-Titin-hole	S107EVH-CH1-knob	CD3VL-hλ
	SEQ ID NO：164	SEQ ID NO：165	SEQ ID NO：154	SEQ ID NO：155
hu98-I2C-hot Ig Format 1	hu98VL-G4S-Obscurin	hu98VH-G4S-Titin-hole	I2CVH-CH1-knob	CD3VL-hλ
	SEQ ID NO：164	SEQ ID NO：165	SEQ ID NO：156	SEQ ID NO：155
hu98-S107E-Y body Format 2	hu98VL-hκ	hu98VH-CH1-hole	S107E_scFv-knob	

	SEQ ID NO：166	SEQ ID NO：167	SEQ ID NO：159	
hu98-I2C-Y body Format 2	hu98VL-hκ	hu98VH-CH1-hole	I2C_scFv-knob	
	SEQ ID NO：166	SEQ ID NO：167	SEQ ID NO：160	
hu98-S107E-diabody Format 3	hu98VL-S107EVH-knob	CD3VL-hu98VH-hole		
	SEQ ID NO：168	SEQ ID NO：169		
hu98-I2C-diabody Format 3	hu98VL-I2CVH-knob	CD3VL-hu98VH-hole		
	SEQ ID NO：170	SEQ ID NO：169		
hu110-S107E-hot Ig Format 1	hu110VL-G4S-Obscurin	hu110VH-G4S-Titin-hole	S107EVH-CH1-knob	CD3VL-hλ
	SEQ ID NO：171	SEQ ID NO：172	SEQ ID NO：154	SEQ ID NO：155
hu110-I2C-hot Ig Format 1	hu110VL-G4S-Obscurin	hu110VH-G4S-Titin-hole	I2CVH-CH1-knob	CD3VL-hλ
	SEQ ID NO：171	SEQ ID NO：172	SEQ ID NO：156	SEQ ID NO：155

hu110-S107E-Y body Format 2	hu110VL-hκ	hu110VH-CH1-hole	S107E_scFv-knob	
	SEQ ID NO：173	SEQ ID NO：174	SEQ ID NO：159	
hu110-I2C-Y body Format 2	hu110VL-hκ	hu110VH-CH1-hole	I2C_scFv-knob	
	SEQ ID NO：173	SEQ ID NO：174	SEQ ID NO：160	
hu110-S107E-diabody Format 3	hu110VL-S107EVH-knob	CD3VL-hu110VH-hole		
	SEQ ID NO：175	SEQ ID NO：176		
hu110-I2C-diabody Format 3	hu110VL-I2CVH-knob	CD3VL-hu110VH-hole		
	SEQ ID NO：177	SEQ ID NO：176		
hu30-S107E-hot Ig Format 1	hu30VL-G4S-Obscurin	hu30VH-G4S-Titin-hole	S107EVH-CH1-knob	CD3VL-hλ
	SEQ ID NO：178	SEQ ID NO：179	SEQ ID NO：154	SEQ ID NO：155
hu30-I2C-hot Ig Format 1	hu30VL-G4S-Obscurin	hu30VH-G4S-Titin-hole	I2CVH-CH1-knob	CD3VL-hλ

	SEQ ID NO：178	SEQ ID NO：179	SEQ ID NO：156	SEQ ID NO：155
hu30-S107E-Y body Format 2	hu30VL-hκ	hu30VH-CH1-hole	S107E_scFv-knob	
	SEQ ID NO：180	SEQ ID NO：181	SEQ ID NO：159	
hu30-I2C-Y body Format 2	hu30VL-hκ	hu30VH-CH1-hole	I2C_scFv-knob	
	SEQ ID NO：180	SEQ ID NO：181	SEQ ID NO：160	
hu30-S107E-diabody Format 3	hu30VL-S107EVH-knob	CD3VL-hu30VH-hole		
	SEQ ID NO：182	SEQ ID NO：183		
hu30-I2C-diabody Format 3	hu30VL-I2CVH-knob	CD3VL-hu30VH-hole		
	SEQ ID NO：184	SEQ ID NO：183		
hu6(D56E)-S107E-diabody Format 3	hu6VL (D56E) -S107EVH-knob	CD3VL-hu6VH-hole		
	SEQ ID NO：185	SEQ ID NO：162		

hu6(D56S)-S107E-diabody Format 3	hu6VL (D56S) - S107EVH-knob	CD3VL-hu6VH-hole		
	SEQ ID NO：186	SEQ ID NO：162		
hu6(L8H14)-S107E-diabody Format 3	hu6VL8 - S107EVH-knob	CD3VL-hu6VH14-hole		
	SEQ ID NO：187	SEQ ID NO：188		
hu6(L8H15)-S107E-diabody Format 3	hu6VL8 - S107EVH-knob	CD3VL-hu6VH15-hole		
	SEQ ID NO：187	SEQ ID NO：189		
hu6(L9H14)-S107E-diabody Format 3	hu6VL9-S107EVH-knob	CD3VL-hu6VH14-hole		
	SEQ ID NO：190	SEQ ID NO：188		
hu6(L9H15)-S107E-diabody Format 3	hu6VL9-S107EVH-knob	CD3VL-hu6VH15-hole		
	SEQ ID NO：190	SEQ ID NO：189		
hu6(L10H14)-S107E-diabody	hu6VL10-S107EVH-knob	CD3VL-hu6VH14-hole		

Format 3	SEQ ID NO：191	SEQ ID NO：188		
hu6(L10H15)-S107E-diabody Format 3	hu6VL10-S107EVH-knob	CD3VL-hu6VH15-hole		
	SEQ ID NO：191	SEQ ID NO：189		
hu6(D56E)-I2C-diabody Format 3	hu6VL (D56E) -I2CVH-knob	CD3VL-hu6VH-hole		
	SEQ ID NO：259	SEQ ID NO：162		
hu6(D56S)-I2C-diabody Format 3	hu6VL (D56S) -I2CVH-knob	CD3VL-hu6VH-hole		
	SEQ ID NO：260	SEQ ID NO：162		

註：hu6-S107E-hot Ig 表示該分子採用 mAb6 及其人源化抗體的可變區作為 DLL3 結合域，S107E 的可變區作為 CD3 結合域，採用 hot Ig 作為分子結構。其餘類推。

【0749】本揭露 DLL3-CD3 雙特異性抗體的胺基酸序列如下：

【0750】> hu6VL-G4S-Obscurin(SEQ ID NO：152)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA

NLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVE

IK*GGGGS*SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTA

GVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA

【0751】 > hu6VH-G4S-Titin-hole(SEQ ID NO：153)

EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGII

NPYSGVTIYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLD

YAMDYWGQGTTVTVSS*GGGGS*GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTP

EVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGS

DSATVNIHIRSIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLS

CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0752】 > S107EVH-CH1-knob(SEQ ID NO：154)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI

RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG

NFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN

VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**A**AGGPSVFLFPPKPKDTLMIS

RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**C**REE

MTKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK

LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0753】 > CD3VL-hλ(SEQ ID NO：155)

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG
TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT
KLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSP
VKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV
APTEC

【0754】 > I2CVH-CH1-knob(SEQ ID NO：156)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI
RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG
NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREE
MTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0755】 > hu6VL-hκ(SEQ ID NO：157)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA
NLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVE
IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

【0756】 > hu6VH-CH1-hole(SEQ ID NO：158)

EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGII
NPYSGVTIYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLD
YAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKN
QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0757】 > S107E_scFv-knob(SEQ ID NO：159)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI
RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG
NFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGS*QTVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG
SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL*GGGGS*DKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

【0758】 > I2C_scFv-knob(SEQ ID NO：160)

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI
RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG

NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGS*QTVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG
SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL*GGGGS*DKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK

【0759】 > hu6VL-S107EVH-knob(SEQ ID NO：161)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA
NLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVE
IK*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP
GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT
AVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0760】 >CD3VL-hu6VH-hole(SEQ ID NO：162)

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG
TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT
KLTVL*GGGGSGGGG*EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNW
VRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAE

DTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0761】 >hu6VL-I2CVH-knob(SEQ ID NO：163)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA
NLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVE
IK*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP
GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT
AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0762】 > hu98VL-G4S-Obscurin(SEQ ID NO：164)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSR
LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEI
K*GGGGS*SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTA
GVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA

【0763】 > hu98VH-G4S-Titin-hole(SEQ ID NO：165)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYIS
SGGYTSYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDI

FYTMDYWGQGTTVTVSS*GGGGS*GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPT
PEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFG
SDSATVNIHIRSIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS
LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0764】 >hu98VL-hκ(SEQ ID NO：166)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSR
LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

【0765】 > hu98VH-CH1-hole(SEQ ID NO：167)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYIS
SGGYTSYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDI
FYTMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTK
NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0766】 > hu98VL-S107EVH-knob(SEQ ID NO：168)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSR
LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEI
K*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP
GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT
AVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0767】 > CD3VL-hu98VH-hole(SEQ ID NO：169)

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG
TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT
KLTVL*GGGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVR
QAPGKGLEWVAYISSGGYTSYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED
TAVYYCARGDYEDIFYTMDYWGQGTTVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0768】 > hu98VL-I2CVH-knob(SEQ ID NO：170)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSR
LHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEI
K*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP

GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT

AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0769】 > hu110VL-G4S-Obscurin(SEQ ID NO：171)

NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASN

RYTGVPDRFSGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK

*GGGGS*SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG

VRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA

【0770】 > hu110VH-G4S-Titin-hole(SEQ ID NO：172)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGII

NPYQGGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDS

SYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS*GGGGS*GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFT

GEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLR

NEFGSDSATVNIHIRSIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE

VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTK

NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVD

KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0771】 > hu110VL-hκ(SEQ ID NO：173)

NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASN
RYTGVPDRFSGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC

【0772】 > hu110VH-CH1-hole(SEQ ID NO：174)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGII
NPYQGGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDS
SYLTYSTMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEM
TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0773】 > hu110VL-S107EVH-knob(SEQ ID NO：175)

NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASN
RYTGVPDRFSGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK
*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG
KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA
VYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV

CTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0774】 > CD3VL-hu110VH-hole(SEQ ID NO：176)

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG

TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT

KLTVL*GGGGSGGGG*EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNW

VRQAPGQSLEWMGIINPYQGGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSE

DTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

EPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP

VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0775】 > hu110VL-I2CVH-knob(SEQ ID NO：177)

NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASN

RYTGVPDRFSGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK

*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG

KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA

VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFPP

KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY

NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV

CTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0776】 > hu30VL-G4S-Obscurin(SEQ ID NO：178)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASN
RYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK
*GGGGS*SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAG
VRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA

【0777】 > hu30VH-G4S-Titin-hole(SEQ ID NO：179)

EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGI
INPYTGDTSYNQKFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYG
PHLEGYFDVWGQGTTVTVSS*GGGGS*GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTG
EPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRN
EFGSDSATVNIHIRSIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKN
QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0778】 > hu30VL-hκ(SEQ ID NO：180)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNR
YTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0779】 > hu30VH-CH1-hole(SEQ ID NO：181)

EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGI
INPYTGDTSYNQKFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYG
PHLEGYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY

FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMT
KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0780】 > hu30VL-S107EVH-knob(SEQ ID NO：182)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASN
RYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK
*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG
KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA
VYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
CTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0781】 > CD3VL-hu30VH-hole(SEQ ID NO：183)

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG
TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT
KLTVL*GGGGSGGGG*EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNW
VRQAPGQSLEWMGIINPYTGDTSYNQKFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRS
EDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE

PQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0782】 > hu30VL-I2CVH-knob(SEQ ID NO：184)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASN

RYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK

*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG

KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA

VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFPP

KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY

NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV

CTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0783】 > hu6VL (D56E) -S107EVH-knob(hu6(D56E)-S107E-diabody-C1(SEQ ID NO：185)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA

NLEEGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVE

IK*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP

GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT

AVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0784】 > hu6VL (D56E) -I2CVH-knob(SEQ ID NO：259)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA

NLEEGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVE

IK*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP

GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT

AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0785】 > hu6VL (D56S) -I2CVH-knob(SEQ ID NO：260)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA

NLESGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEI

K*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP

GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT

AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0786】 > hu6VL(D56S) -S107EVH-knob(SEQ ID NO：186)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA

NLESGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEI

K*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP

GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT

AVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0787】 > hu6VL8 -S107EVH-knob (SEQ ID NO：187)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGA

NLEEGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQYPYTFGGGTKVE

IK*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP

GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT

AVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFP

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0788】 > CD3VL-hu6VH14-hole (SEQ ID NO：188)

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG

TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT

KLTVL*GGGGSGGGG*EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNW

VRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTTYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKA
EDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0789】 >CD3VL-hu6VH15-hole(SEQ ID NO：189)

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG
TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT
KLTVLGGGGSGGGGEVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNW
VRQAPGQGLEWMGIINPYSGSTIYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAE
DTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0790】 >hu6VL9-S107EVH-knob(SEQ ID NO：190)

NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGR
NLEEGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQYPYTFGGGTKVE
IKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP
GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT
AVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0791】 >hu6VL10-S107EVH-knob(SEQ ID NO：191)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPRGLIYHGAN
LEEGIPARFSGSGSGADYTLTISRLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK
*GGGSGGGG*EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG
KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA
VYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS*G*CPPCPAPEAAGAPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
CTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。

【0792】 本揭露中使用的對照分子 AMG-75，其參考 WO2017021349 製備；BI-764532 其參考 WO2019234220 製備。對照分子的序列如下：

【0793】 AMG-757(SEQ ID NO：252):

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGYVYY
SGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDY
WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQ
RVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP
EDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL
SCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT
ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT

VSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY
PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA
EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY
GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGG
GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY
RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0794】 BI-764532:

【0795】 > BI-764532 鏈 1(SEQ ID NO：253)：

DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRASQGISNYLVWFQQKPGKAPKRLIYAVSS
LYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHDSYPYTFGQGTKLEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
CGGGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGGGSQVQLVQSGAEVKK
PGASVKVSCKASGYTFTSYYVHWVRQAPGQGLEWMVIINPGGGTTSYAQKF
LGRVTMTRDTSTNTVYMELKSLRSEDTAVYYCARGEAVTGNYFYYGMDVW
GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK

RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【0796】 > BI-764532 鏈 2(SEQ ID NO：254)：

EAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQLPRGLIGGT
NKRAPWVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGT
KLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKADGSP
VNTGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV
APAECSGGGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT
YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSW
FAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG。

測試例

【0797】 測試例 1：**Biacore** 抗體親和力測定

用 Protein A 生物傳感芯片(Cat. # 29127556，Cytiva)親和捕獲待測抗體 18 秒，然後於芯片表面流經抗原人 DLL3(ACRO，DLL3-H52H4)，食蟹猴 DLL3 (KACTUS，DLL-RM103)，小鼠 DLL3(KACTUS，DLL-MM103)，人 CD3D&3E (ACRO，CDD-H52W1)和猴 CD3D&3E(ACRO，CDD-C52W4)180 秒，然後解離 600 秒。用 Biacore 8K(Cytiva)儀器實時檢測反應信號獲得結合和解離曲線。在每個實驗循環解離完成後，用 10 mM 甘胺酸-鹽酸溶液(pH 1.5，Cat. # BR-1003-54，Cytiva)將芯片洗淨再生。數據擬合模型採用 1:1 Model。結果見表 26-1 至表 26-9。

表 26-1. 抗體與人 DLL3 的親和力(基於株 6)

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
M6CHI	9.65E+05	6.57E-04	6.81E-10
hu6L1H1	7.98E+05	2.25E-03	2.81E-09
hu6L1H2	7.87E+05	1.73E-03	2.19E-09
hu6L1H3	8.12E+05	2.24E-03	2.76E-09
hu6L2H1	7.09E+05	1.55E-03	2.19E-09
hu6L2H2	7.04E+05	1.16E-03	1.64E-09
hu6L2H3	6.95E+05	1.39E-03	2.01E-09
hu6L3H1	7.15E+05	1.44E-03	2.02E-09
hu6L3H2	7.16E+05	1.14E-03	1.59E-09
hu6L3H3	7.18E+05	1.35E-03	1.88E-09
hu6L4H4	7.43E+05	1.08E-03	1.45E-09
hu6L2H5	8.10E+05	7.84E-04	9.69E-10

hu6L2H6	8.63E+05	7.56E-04	8.77E-10
hu6L2H7	6.70E+05	2.05E-03	3.06E-09
hu6L2H11	2.06E+06	7.49E-04	3.63E-10
hu6L2H12	1.98E+06	9.13E-04	4.61E-10
hu6L2H13	2.10E+06	8.03E-04	3.82E-10
hu6L4H6	1.91E+06	8.11E-04	4.24E-10
hu6L4H11	2.14E+06	6.72E-04	3.14E-10
hu6L4H12	2.06E+06	8.05E-04	3.91E-10
hu6L4H13	2.16E+06	6.95E-04	3.22E-10

表 26-2. 抗體與人 DLL3 的親和力(基於株 98)

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
M98CHI	1.59E+06	6.82E-04	4.29E-10
hu98L1H1	1.55E+06	1.71E-03	1.10E-09
hu98L1H2	1.56E+06	3.07E-03	1.97E-09
hu98L2H1	1.45E+06	3.89E-04	2.69E-10
hu98L2H2	1.22E+06	6.68E-04	5.50E-10
hu98L3H1	1.60E+06	3.72E-04	2.32E-10
hu98L3H2	1.58E+06	7.32E-04	4.64E-10
hu98L3H4	1.36E+06	1.51E-03	1.11E-09
hu98L3H5	1.42E+06	1.73E-03	1.22E-09

表 26-3.抗體與人 DLL3 的親和力(基於株 110)

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
hu110L1H1	6.14E+05	4.17E-05	6.80E-11
hu110L1H2	5.20E+05	4.26E-05	8.19E-11
hu110L1H3	5.64E+05	4.75E-05	8.43E-11
hu110L1H4	5.27E+05	4.80E-05	9.11E-11
hu110L1H5	4.54E+05	6.41E-05	1.41E-10
hu110L1H6	5.20E+05	5.32E-05	1.02E-10
hu110L2H1	5.09E+05	5.84E-05	1.15E-10
hu110L2H2	5.21E+05	6.25E-05	1.20E-10
hu110L2H3	5.50E+05	6.45E-05	1.17E-10
hu110L2H4	4.96E+05	5.11E-05	1.03E-10
hu110L2H5	4.34E+05	8.96E-05	2.06E-10
hu110L2H6	4.11E+05	6.86E-05	1.67E-10

表 26-4. 抗體與人 DLL3 的親和力(基於株 30)

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
hu30L1H1	8.57E+05	7.87E-04	9.19E-10
hu30L1H2	9.89E+05	1.31E-03	1.32E-09
hu30L1H3	9.29E+05	1.85E-03	1.99E-09
hu30L1H4	9.05E+05	1.16E-03	1.28E-09
hu30L1H5	1.23E+06	1.17E-03	9.52E-10
hu30L1H6	1.04E+06	1.43E-03	1.38E-09

hu30L1H7	9.85E+05	1.15E-03	1.16E-09
hu30L1H8	4.25E+05	1.09E-03	2.57E-09
hu30L1H9	4.19E+05	9.81E-04	2.34E-09
hu30L1H10	4.40E+05	9.64E-04	2.19E-09
hu30L1H11	4.14E+05	1.17E-03	2.83E-09
hu30L2H1	8.67E+05	5.71E-04	6.58E-10
hu30L2H2	9.14E+05	9.21E-04	1.01E-09
hu30L2H3	9.81E+05	1.38E-03	1.41E-09
hu30L2H4	9.66E+05	1.04E-03	1.07E-09
hu30L2H5	9.35E+05	9.07E-04	9.69E-10
hu30L2H6	9.15E+05	9.88E-04	1.08E-09
hu30L2H7	9.00E+05	9.83E-04	1.09E-09
hu30L3H1	1.63E+06	5.90E-04	3.62E-10
hu30L3H2	8.55E+05	7.62E-04	8.91E-10
hu30L3H3	1.05E+06	1.31E-03	1.25E-09
hu30L3H4	1.08E+06	9.56E-04	8.82E-10
hu30L3H5	1.12E+06	8.20E-04	7.35E-10
hu30L3H6	9.52E+05	8.94E-04	9.39E-10
hu30L3H7	1.05E+06	8.53E-04	8.15E-10
hu30L4H5	4.40E+05	9.20E-04	2.09E-09
hu30L4H8	3.43E+05	9.42E-04	2.74E-09
hu30L4H9	3.92E+05	1.01E-03	2.57E-09
hu30L4H10	4.27E+05	9.19E-04	2.16E-09

hu30L4H11	3.98E+05	1.13E-03	2.84E-09
hu30L5H5	4.46E+05	8.82E-04	1.98E-09
hu30L5H8	4.00E+05	1.02E-03	2.54E-09
hu30L5H9	3.99E+05	9.89E-04	2.48E-09
hu30L5H10	4.64E+05	9.49E-04	2.05E-09
hu30L5H11	3.91E+05	1.20E-03	3.06E-09

表 26-5. 雙特異性抗體與人 DLL3 的親和力

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
hu6(D56E)-S107E-diabody	4.22E+05	4.62E-04	1.09E-09
hu6(D56E)-I2C-diabody	4.22E+05	4.83E-04	1.14E-09
hu110-S107E-hot Ig	2.49E+05	2.82E-05	1.13E-10
hu110-I2C-hot Ig	2.28E+05	2.72E-05	1.19E-10
hu110-I2C-Y body	2.13E+05	2.66E-05	1.25E-10

表 26-6. 雙特異性抗體與食蟹猴 DLL3 的親和力

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
hu6(D56E)-S107E-diabody	2.64E+05	4.88E-04	1.85E-09
hu6(D56E)-I2C-diabody	2.51E+05	4.93E-04	1.96E-09
hu110-S107E-hot Ig	1.23E+05	6.43E-05	5.23E-10
hu110-I2C-hot Ig	1.02E+05	6.26E-05	6.16E-10
hu110-I2C-Y body	8.81E+04	6.71E-05	7.62E-10

表 26-7. 雙特異性抗體與小鼠 DLL3 的親和力

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
hu6(D56E)-S107E-diabody	3.78E+05	4.51E-03	1.19E-08
hu6(D56E)-I2C-diabody	3.47E+05	4.85E-03	1.40E-08
hu110-S107E-hot Ig	不結合		
hu110-I2C-hot Ig	不結合		
hu110-I2C-Y body	不結合		

表 26-8. 雙特異性抗體與人 CD3 的親和力

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
hu6(D56E)-S107E-diabody	1.93E+05	1.12E-02	5.82E-08
hu6(D56E)-I2C-diabody	1.12E+06	2.13E-03	1.90E-09
hu110-S107E-hot Ig	1.60E+05	7.49E-03	4.67E-08
hu110-I2C-hot Ig	8.81E+05	1.68E-03	1.91E-09
hu110-I2C-Y body	9.44E+05	2.87E-03	3.04E-09

表 26-9. 雙特異性抗體與食蟹猴 CD3 的親和力

抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
hu6(D56E)-S107E-diabody	2.66E+05	1.23E-02	4.60E-08
hu6(D56E)-I2C-diabody	1.32E+06	2.04E-03	1.54E-09
hu110-S107E-hot Ig	1.77E+05	7.00E-03	3.96E-08
hu110-I2C-hot Ig	9.99E+05	1.49E-03	1.50E-09
hu110-I2C-Y body	1.12E+06	2.61E-03	2.32E-09

【0798】結果顯示，本揭露的特異性結合 DLL3 的人源化抗體，嵌合抗體與人 DLL3 均具有良好親和力；雙特異性抗體與人和食蟹猴的 DLL3 和 CD3 均具有良好的親和力。

【0799】**測試例 2：DLL3 細胞水平的 FACS 結合實驗**

將表達 DLL3 的小細胞肺癌細胞系 H1184(ATCC，貨號 CRL-5858)，DLL3/H82，DLL3/SHP77，hDLL3/CHO-s，cynoDLL3/CHO-s 細胞，表達 CD3 的細胞 Jurkat(ATCC，TIB-152)用 FACS 緩衝液(1%BSA + pH 7.4 PBS)製備成 1×10^6/mL 的細胞懸液，100μL/孔加入 96 孔圓底板中。300g 離心 5 分鐘，去除上清。加入不同濃度待測抗體，100μL/孔。放於 4℃冰箱中避光孵育 1 小時。300g 離心洗滌 3 次後，加入工作濃度的 APC anti-human IgG Fc (BioLegend，410712)或者 PE F(ab')2-羊抗人 IgG (invitrogen, H10104)，放於 4℃冰箱中避光孵育 40 分鐘。300g 離心洗滌 3 次後，在 Invitrogen 流式細胞儀上檢測幾何平均數螢光強度，計算抗體對表達 DLL3 的細胞的結合 EC50 值。結果見表 27-1 至 27-6。

表 27-1. 抗體與表達人 DLL3 的 H1184 細胞的結合活性

抗體	Emax	EC50 (nM)
hu6L2H2	2193	0.06
hu6L4H4	2312	0.06
hu6L2H5	2486	0.06
hu6L2H6	2422	0.05
hu6L2H7	2196	0.07
hu6L2H11	1959	0.04
hu6L2H12	2145	0.10

hu6L2H13	2105	0.10
hu6L4H11	2188	0.07
hu6L4H12	2131	0.05
hu6L4H13	2118	0.09

表 27-2. 抗體與表達人 DLL3 的 H1184 細胞的結合活性

抗體	Emax	EC50
hu98L1H1	2818	0.09
hu98L2H1	2466	0.06
hu98L2H2	2307	0.04
hu98L3H1	2439	0.05
hu98L3H2	2346	0.04
hu98L3H4	1599	0.05
hu98L3H5	1543	0.05

表 27-3. 抗體與過表達人 DLL3 的 H82 細胞的結合活性

抗體	Emax	EC50 (nM)
hu110L1H1	4467.96	1.15
hu110L1H2	4697.79	1.31
hu110L1H3	4562.33	1.15
hu110L1H4	4581.31	1.51
hu110L1H5	4610.74	1.61
hu110L1H6	4616.13	1.66
hu110L2H1	4719.05	1.25
hu110L2H2	4754.73	1.25

hu110L2H3	4574.56	1.32
hu110L2H4	4597.66	1.41
hu110L2H5	4673.18	1.71
hu110L2H6	5193.43	1.40

表 27-4.抗體與過表達人 DLL3 的 H82 細胞的結合活性

抗體	Emax	EC50(nM)
hu30L1H1	5866	0.74
hu30L1H2	6049	0.86
hu30L1H3	5558	0.75
hu30L1H4	5358	0.57
hu30L1H5	6799	0.88
hu30L1H6	5751	0.56
hu30L2H1	5741	0.89
hu30L2H2	4914	0.61
hu30L2H3	4724	0.59
hu30L2H4	5441	0.54
hu30L2H5	5573	0.65
hu30L2H6	5422	0.69
hu30L2H7	5583	0.83
hu30L3H1	5530	0.51
hu30L3H2	5386	0.44
hu30L3H3	5303	0.43
hu30L3H4	5338	0.43

hu30L3H5	5251	0.43
hu30L3H6	5340	0.46
hu30L3H7	5448	0.43

表 27-5. 抗體與表達人 DLL3 的 SHP77 細胞的結合活性

抗體	Emax	EC50(nM)
hu30L1H5	1543	6.45
hu30L1H8	1375	5.67
hu30L1H10	1630	7.99
hu30L4H5	1460	5.44
hu30L4H8	1422	5.3
hu30L4H9	1370	9.94
hu30L4H11	1519	7.82
hu30L5H5	1610	7.48
hu30L5H9	1561	9.6

表 27-6. 雙特異性抗體與細胞的結合活性

抗體	hDLL3/CHO-S EC50(nM)	CynoDLL3/CHO-S EC50(nM)	Jurkat EC50(nM)
hu6(D56E)-S107E-diabody	1.00	1.17	13.62
hu6(D56E)-I2C-diabody	3.48	2.97	4.61
hu110-S107E-hot Ig	5.07	5.01	7.74
hu110-I2C-Y body	4.52	4.92	3.83
hu110-I2C-hot Ig	4.91	4.92	3.27

【0800】結果顯示，本揭露的抗 DLL3 人源化抗體與表達人 DLL3 的細胞具有良好結合能力；雙特異性抗體對表達人和食蟹猴的 DLL3 細胞以及 CD3 的細胞有良好的結合能力。

【0801】測試例 3：DLL3 蛋白水平的 ELISA 結合實驗

將 streptavidin(abcam，ab136200，1 μg/ml)包板，100 μL/孔，4℃過夜。用 PBST 溶液(PBS 含 0.1%吐溫 20)250 μL/孔，洗板 3 次。5%牛奶封閉，250 μL/孔，37℃封閉 2 小時。用 PBST 溶液 250 μL/孔，洗板 3 次。加入生物素化的 DLL3 抗原(1 μg/mL) (SEQ ID NO：9)，37℃孵育 1 小時。使用 PBST 溶液 250 μL/孔，洗板 3 次。配製抗體(最高濃度 400 nM，4 倍梯度稀釋)，37℃孵育 1 小時。使用 PBST 溶液 250 μL/孔，洗板 6 次。加入工作濃度的 human IgG (H+L)-HRP(Jackson, 109-035-003，1：4000 稀釋)抗體，100 μL/孔，37℃孵育 1 小時。使用 PBST 溶液 250 μL/孔，洗板 6 次。加入 TMB (KPL, 5120-0077)顯色液 100 μL/孔，室溫顯色 5-10 分鐘。加入 1M H_2SO_4，100 μL/孔，中止顯色，酶標儀(Molecular Devices, VERSA max)450nm 讀數。

表 28. 雙特異性抗體與人 DLL3 蛋白的結合活性

抗體	EC50(nM)	Emax
hu6(D56E)-S107E-diabody	0.49	0.33
hu6(D56E)-I2C-diabody	0.49	0.36
hu110-S107E-hot Ig	0.11	0.45
hu110-I2C-Y body	0.07	0.48
hu110-I2C-hot Ig	0.08	0.48

【0802】結果顯示，本揭露的雙特異性抗體對人 DLL3 蛋白有良好的親和力。

【0803】測試例 4：DLL1 和 DLL4 蛋白的 ELISA 結合實驗

將 DLL1(ACRO，DL1-H52H8，1 μg/mL)和 DLL4(ACRO，DL4-H5227，1 μg/mL)包板，100 μL/孔，4℃過夜。用 PBST 溶液(PBS 含 0.1%吐溫 20)250 μL/孔，洗板 3 次。5%牛奶封閉，250 μL/孔，37℃封閉 2 小時。用 PBST 溶液 250 μL/孔，洗板 3 次。加入待檢測抗體(最高濃度 100 nM，4 倍梯度稀釋)，37℃孵育 1 小時。使用 PBST 溶液 250 μL/孔，洗板 6 次。加入工作濃度的 human IgG (H+L)-HRP(Jackson, 109-035-003，1：4000 稀釋)抗體，100 μL/孔，37℃孵育 1 小時。使用 PBST 溶液 250 μL/孔，洗板 6 次。加入 TMB (KPL, 5120-0077)顯色液 100 μL/孔，室溫顯色 5-10 分鐘。加入 1M H_2SO_4，100 μL/孔，中止顯色，酶標儀(Molecular Devices, VERSA max)450nm 讀數，結果見圖 2A 及圖 2B。

【0804】結果顯示，本揭露的雙特異性抗體未檢測到結合人 DLL1 和 DLL4 蛋白。

【0805】測試例 5. 本揭露的雙特異性抗體對細胞的殺傷活性

本測試例研究了雙特異性抗體作為 T 細胞銜接分子對腫瘤細胞的殺傷活性。用表達 LUC-GFP 的 SHP77、H1184 和 H460 穩轉細胞系作為靶細胞來檢測本揭露的雙特異性抗體的靶點特異性細胞毒活性。

【0806】SHP77/lucG 細胞培養在 1640+10% FBS+10 μg/mL 嘌呤黴素(puromycin)完全培養基中，一週傳代 2-3 次。H1184/lucG 細胞培養在 1640+5% FBS+10 μg/mL 嘌呤黴素(puromycin)完全培養基中，一週傳代 1 次。H460/lucG 細胞培養在 1640+10% FBS 完全培養基中，一週傳代 2-3 次。凍存 PBMC(妙順

生物)復蘇後用 1640+10% FBS 完全培養基重新懸浮，置於 T75 培養瓶培養 4 小時(密度為 2E6 cells/mL)。PBMC 收集離心後用 1640+10% FBS 重新懸浮、計數，調整細胞數為 1.5E6 cells/mL。將上述 PBMC 懸液和靶細胞懸液按照等體積混合，每孔加入 100 μL 確保 E:T Ratio 為 10:1。另外設置 PBMC ONLY 組，將上述 PBMC 懸液和 1640+10% FBS 完全培養基按照等體積混合。抗體用 1640+10% FBS 培養基稀釋，起始濃度為 600 nM (6x 終濃度)，5 倍稀釋，9 個劑量點，每孔加入 20 μL。處理好的細胞放在 37°C, 5% CO_2 的培養箱培養 48 小時。取出培養板，1000 rpm 離心 3 分鐘，吸取 50 μL 上清於新的 3788 板中用於檢測細胞因子檢測，-20°C 保存。在培養板中加入 50 μL ONE-GloTMLuciferase (Promega, E6120)，室溫孵育 5 分鐘後，用 Vendor 檢測 Luminescence，計算抗體在不同濃度下的殺傷作用。使用 Graphpad Prism8.0 軟體根據抗體的對數濃度和信號值做出量效曲線圖，得出抗體介導殺傷的 IC50。將只有靶細胞、PBMC 不加抗體的孔設為 0%抑制，計算抗體的最大抑制率 Imax。結果見表 29-1 至表 29-4，表 30 及圖 3。

表 29-1. 抗體對 SHP77 的細胞毒活性

實驗一	**Imax(%)**	**IC50(pM)**
hu6-S107E-diabody	99	69.85
hu6-I2C-diabody	100	7.50
hu98-I2C-diabody	100	13.47

表 29-2. 抗體對 SHP77 的細胞毒活性

實驗二	**Imax(%)**	**IC50(pM)**
AMG-757	74	74.66
hu6-I2C-diabody	75	33.14
hu6(D56E)-I2C-diabody	78	20.25
hu6(D56S)-I2C-diabody	78	24.49

表 29-3. 抗體對 SHP77 的細胞毒活性

實驗三	**Imax(%)**	**IC50(pM)**
hu6(D56E)-S107E-diabody	96	83.04
hu6(L8H14)-S107E-diabody	93	3596.22
hu6(L8H15)-S107E-diabody	97	294.78
hu6(L9H14)-S107E-diabody	98	1576.15
hu6(L9H15)-S107E-diabody	96	168.09
hu6(L10H14)-S107E-diabody	95	307.53
hu6(L10H15)-S107E-diabody	95	85.57

表 29-4. 抗體對 SHP77 的細胞毒活性

實驗四	**Imax(%)**	**IC50(pM)**
hu6(D56E)-I2C-diabody	99	4.17
hu110-I2C-Y body	100	33.82
hu110-I2C-hot Ig	96	22.18
BI-764532	97	44.63

表 30. 雙特異性抗體對 H1184 細胞的殺傷

抗體	Imax(%)	IC50(pM)
hu6(D56E)-S107E-diabody	97	19.68
hu110-I2C-Y body	98	6.42
hu110-S107E-hot Ig	92	29.54

【0807】 結果顯示，本揭露的雙特異性抗體對表達 DLL3 的細胞 SHP77 和 H1184 有較強的殺傷作用；而對不表達 DLL3 的 H460 細胞無殺傷作用(圖 3)。

【0808】 測試例 6. 本揭露的雙特異性抗體的體外 T 細胞激活活性

H82/DLL3 細胞培養在 1640+10% FBS 完全培養基中，一週傳代 2-3 次，傳代比例 1:3 左右。H460 細胞培養在 1640+10% FBS 完全培養基中，一週傳代 2-3 次，傳代比例 1:10 左右。Jurkat Lucia™ NFAT 細胞(InvivoGen)培養在 1640+10% FBS+100μg/ml zeocin(InvivoGen, ant-zn-1)完全培養基中，一週傳代 2-3 次，傳代比例 1:10 左右。收集 Jurkat Lucia™ NFAT 細胞，1000 rpm 離心 3 分鐘，重新懸浮、計數，調整細胞數為 1E6 cells/mL。收集靶細胞 H82/DLL3 細胞，1000 rpm 離心 3 分鐘，重新懸浮、計數，調整細胞數為 2E5 cells/mL。收集 H82/DLL3 和 H460 細胞，1000 rpm 離心 3 分鐘，重新懸浮、計數，調整細胞數為 4E5 cells/mL。將上述 Jurkat Lucia™ NFAT 和靶細胞按照等體積混合，每孔加入 100 μL，確保 H82/DLL3 細胞 E:T Ratio 為 5:1，H82/DLL3 和 H460 細胞 E:T Ratio 為 2.5:1。抗體用 1640+10% FBS 培養基稀釋，起始濃度為 600nM (6×終濃度)，5 倍稀釋，9 個劑量點，每孔加入 20 μL。處理好的細胞放在 37℃， 5% CO_2 的培養箱培養 5 小時。用 25 mL 的 ddH_2O 溶解 QUANTI-Luc™ Gold 試劑(Invivogen, rep-qlcg5)。加入 50μL QUANTI-Luc™ Gold，室溫孵育 5 分鐘後，用 Vendor 檢測

Luminescence，計算抗體在不同濃度下對 Jurkat Lucia™ NFAT 細胞的激活作用。使用 Graphpad Prism8.0 軟體做圖，結果見圖 4A 至圖 4B 和表 31。

激活倍數的公式 N=待測抗體的螢光讀值/陰性孔的螢光讀值

【0809】 表 31. 雙特異性抗體對 T 細胞的激活結果

抗體	激活倍數	EC50(pM)
hu6(D56E)-S107E-diabody	22.20	15.21
hu110-I2C Y body	20.18	6.36
hu110-S107E hot Ig	17.98	17.69

【0810】 結果顯示，本揭露的雙特異性抗體只有在存在表達 DLL3 的 DLL3/H82 細胞時，才會激活 T 細胞；當存在不表達 DLL3 的陰性細胞 H460 時，不會激活 T 細胞。

【0811】 測試例 7. 本揭露的雙特異性抗體的細胞因子釋放水平

【0812】 1. 本揭露的雙特異性抗體的細胞因子 IFNγ 釋放水平

使用 HTRF 法檢測在 DLL3/CD3 雙抗在 H1184 細胞存在的情況下，分別刺激 PBMC 中細胞因子 IFNγ 分泌情況。

【0813】 取出細胞殺傷實驗中(測試例 5)收集的凍存於-20℃冰箱的上清，常溫解凍，震盪混勻。使用無菌水溶解 IFNγ 標準品粉末，使用 1640+10% FBS 培養基稀釋標準品至需要的濃度。取出要檢測 IFNγ 的試劑盒(CISBIO, 62HIFNGPEG)，平衡試劑盒至常溫，使用 detection buffer 稀釋試劑盒中的兩個檢測抗體(20 倍稀釋)。取 16μL 細胞上清(10 倍稀釋用於 IFNγ 檢測)及 IFNγ 標準品於 96 孔板中，加入 4μL 稀釋好的對應的檢測抗體；震盪混勻，1000 rpm 離心 1 分鐘，常溫孵育過夜。取出孵育過夜的樣品，1000 rpm 離心 1 分鐘，使用

PHERAstar 多功能酶標儀讀取 665 nm 和 620nm 的吸收值。用 Graphpad Prism 8 分析數據，結果見圖 5A。

【0814】 結果顯示，本揭露的雙特異性抗體釋放 IFNγ 的水平非常低。

【0815】 **2. 本揭露的雙特異性抗體的細胞因子 IL-6 釋放水平**

使用 ELISA 法檢測在 DLL3/CD3 雙抗在 H1184 細胞存在的況下，刺激 PBMC 中細胞因子 IL-6 分泌的情況。

【0816】 取出細胞殺傷實驗中(測試例 5)收集的凍存於-20℃冰箱的上清，常溫解凍，震盪混勻，樣品使用樣品稀釋液稀釋 5 倍備用。細胞因子檢測前，取出 IL-6 ELISA 試劑盒(欣博盛生物科技有限公司，EHC007.96)常溫平衡，根據說明書分別稀釋 IL-6 標準品和進行檢測測量 OD450 值，用 Graphpad Prism 8 分析數據。結果見圖 5B。

【0817】 結果顯示，本揭露的雙特異性抗體釋放 IL6 的水平非常低，說明本揭露的雙特異性抗體具有更好的安全性。

【0818】 **體內活性評價**

測試例 8. 本揭露的雙特異性抗體在 SHP77 皮下移植瘤模型中的藥效

本揭露採用重度聯合免疫缺陷 NOG 小鼠接種 SHP-77 細胞，接種後腹腔注射人 PBMC，成瘤後分組給藥。

【0819】 NOG 小鼠，雌性，體重 15-17 g 左右，購自維通利華。SHP-77 細胞來自 ATCC。人 PBMCs 購自於妙順(上海)生物科技有限公司，貨號：ID#A10S115034。

【0820】 將 SHP-77 細胞(4×10^6 個/隻小鼠)100 μL 接種於 NOG 小鼠右肋部皮下。接種當天，復蘇凍存的 hPBMC。接種第 2 天，每隻小鼠腹腔注射 hPBMC

$5\times10^6/100\,\mu L$ 的細胞懸液。接種 8 天後，待腫瘤體積在~120 mm^3 後去除體重、腫瘤過大和過小的，按腫瘤體積將小鼠隨機分為 5 組，每組 8 隻，當天開始給等莫耳量的抗體，給藥量如表 32 所示。藉由腹腔注射相應等莫耳量的抗體，每 5 天給藥 1 次，共給藥 3 次，給藥到第 15 天。每週測 2 次瘤體積，稱體重，記錄數據。

腫瘤體積(V)計算公式為：$V=1/2\times L_{長}\times L_{短}^2$

相對腫瘤增殖率 $T/C(\%)=(T-T_0)/(C-C_0)\times100\%$，其中 T、C 為實驗結束時治療組和對照組的腫瘤體積；T_0、C_0 為實驗開始時的腫瘤體積。

抑瘤率 TGI(%)=100- T/C(%)。

表 32. 抗體在 SHP77 皮下移植瘤模型中的藥效(給藥後第 15 天)

分組	劑量(mg/kg)	抑瘤率 TGI(%)
溶媒	/	/
AMG-757	1	87
hu6(D56E)-S107E-diabody	0.96	107
hu110-S107E-hot Ig	1.38	94
hu110-I2C-Y body	1.19	106

【0821】結果顯示，本揭露的雙特異性抗體可以顯著抑制 SHP-77 移植瘤的生長。

【0822】**測試例 9. 本揭露的雙特異性抗體在 H1184 皮下移植瘤模型中的藥效**

本揭露採用重度聯合免疫缺陷 NOG 小鼠接種 H1184 細胞，接種後腹腔注射人 PBMC，成瘤後分組給藥。

【0823】NOG 小鼠，雌性，體重 15-17 g 左右，購自維通利華。H1184 細胞來自 ATCC。人 PBMCs 購自於妙順(上海)生物科技有限公司，貨號：ID#A10S115034。

【0824】將 H1184 細胞(3.5×10^6 個，含 50%MatriGel)200 μL/隻接種於 NOG 小鼠右肋部皮下。接種第 11 天，復蘇 8 支凍存 hPBMC(ID#A10S115034)。接種第 12 天，每隻小鼠腹腔注射人 PBMC 5×10^6/100 μL 的細胞懸液。接種 18 天後，待腫瘤體積在~140 mm^3 後去除體重、腫瘤過大和過小的，按腫瘤體積將小鼠隨機分為組，每組 8 隻，當天開始給等莫耳量的抗體，給藥量如表 33 所示。藉由腹腔註射抗體，共給藥 4 次，每週 2 次。每週測 2 次瘤體積，稱體重，記錄數據。

【0825】使用 Excel 統計軟體記錄數據：平均值以 avg 計算；SD 值以 STDEV 計算；SEM 值以 STDEV/SQRT(每組動物數)計算；採用 GraphPad Prism 軟體作圖，採用 Two-way ANOVA、One-way ANOVA、t-test 對數據進行統計學分析。

腫瘤體積(V)計算公式為：$V=1/2\times L_{長}\times L_{短}^2$

相對腫瘤增殖率 $T/C(\%)=(T-T_0)/(C-C_0)\times100\%$，其中 T、C 為實驗結束時治療組和對照組的腫瘤體積；T_0、C_0 為實驗開始時的腫瘤體積。

抑瘤率 TGI(%)=100- T/C(%)。

【0826】 表 33. 抗體在 H1184 皮下移植瘤模型中的藥效(給藥後第 15 天)

分組	劑量(mg/kg)	抑瘤率 TGI(%)
溶媒	/	/
AMG-757	1	13
hu6(D56E)-S107E-diabody	0.96	55
hu110-I2C-Y body	1.19	52

【0827】 結果顯示，本揭露的雙特異性抗體可以顯著抑制 H1184 移植瘤的生長。

【0828】 雖然為了清楚的理解，已經借助於圖式和實例詳細描述了上述發明，但是描述和實例不應當解釋為限制本揭露的範圍。本文中引用的所有專利和科學文獻的揭露內容藉由引用完整地清楚結合。

【符號說明】 無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="zh"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="99995中文序列表
.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-
08-08">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112123507</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-06-21</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>723055CPCT</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>202210725979.3</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-06-23</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO.,
LTD.</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">葉, 鑫</InventorName>
 <InventorNameLatin>YE, XIN</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">特異性結合DLL3和CD3的抗原結合分子及其醫藥用途
</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="en">ANTIGEN-BINDING MOLECULES THAT SPECIFICALLY
BIND TO BOTH DLL23 AND CD3 AND THE PHARMACEUTICAL USE THEREOF</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>260</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>618</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..618</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRV
CLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSL
LARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRA
GCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPR
GFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAG
FAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGA
RCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPD
ALNNLRTQEGSGDGPSSSVDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSVK</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>618</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..618</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSPRMSRLLSQTVILALIFIPQARPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARGPCRLFFRV
CLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPEAPAPDLPLPNGLLQVPFRDAWPGTFSLIIETWREELGDQIGGPAWSL
LARVTRRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCELPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPPVCRA
GCSLEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCMVPVSTSSCLGLRGPSSTTTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECTCPR
GFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAG
FAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRNCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGA
RCEFPVHPDGVSALPAAPPGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHAQDAGSRLLAGTPEPSVHALPD
ALNNLRTQEGPGDVPSSSVDWNRPEDVDSRGIYVISAPSIYAREVAMPLFPPLHTGRAGQRQNLLFPFPSSILSVK</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>589</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..589</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSLQVSSLPQTLILAFLLPQALPAGVFELQIHSFGPGPGPGTPRSPCNARGPCRLFFRVCL
KPGVSQEAAESLCALGAALSTSGPVYTEQPGVPAAALSLPDGLVRVPFLDAWPGTFSLIIETWREQLGERAAGPAWNLLA
RVAGRRRLAAGAPWARDVQRTGAWELHFSYRARCEPPAVGAACARLCRSRSAPSRCGPGLRPCTPFPDECEAPRESLTVC
RAGCSPEHGYCEEPDECHCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLNSRVSGPAGTGCLLPGPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECAC
PRGFYGPRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGEDPDSAYVCHCPPAFQGSNCERRVDRCSLQPCQNGGLCLDLGHALRCRCR
```

AGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGARRCSCALGFGGRDCRERADPCASRPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYM
GVRCEFAVRPDGADAVPAAPRGLRQADSQRFLLPPALGLLAAAALAGAALLLIHVRRRGPGRDTGTRLLSGTREPSVHTL
PDALNNLRLQDGAGDGPTSSADWNHPEDGDSRSIYVIPAPSIYAREA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>592</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..592</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>Mus musculus</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSLQVSPLSQTLILAFLLPQALPAGVFELQIHSFGPGPGLGTPRSPCNARGPCRLFFRVCL
KPGVSQEATESLCALGAALSTSVPVYTEHPGESAAALPLPDGLVRVPFRDAWPGTFSLVIETWREQLGEHAGGPAWNLLA
RVVGRRRLAAGGPWARDVQRTGTWELHFSYRARCEPPAVGAACARLCRSRSAPSRCGPGLRPCTPFPDECEAPSVCRPGC
SPEHGYCEEPDECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLNSRVPGPASTGCLLPGPGPCDGNPCANGGSCSETSGSFECACPRGF
YGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGEDPDSAYVCHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCQNGGLCLDLGHALRCRCRAGFA
GPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGSRRCSCALGFGGRDCRERADPCASRPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGVRC
EFAVRPDGADAVPAAPRGLRQADPQRFLLPPALGLLVAAGLAGAALLVIHVRRRGPGQDTGTRLLSGTREPSVHTLPDAL
NNLRLQDGAGDGPSSSADWNHPEDGDSRSIYVIPAPSIYAREDWLIQVLF</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>723</INSDSeq_length>

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..723</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q5">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGSRCALALAVLSALLCQVWSSGVFELKLQEFVNKKGLLGNRNCCRGGAGPPPCACRTFFRV
CLKHYQASVSPEPPCTYGSAVTPVLGVDSFSLPDGGGADSAFSNPIRFPFGFTWPGTFSLIIEALHTDSPDDLATENPER
LISRLATQRHLTVGEEWSQDLHSSGRTDLKYSYRFVCDEHYYGEGCSVFCRPRDDAFGHFTCGERGEKVCNPGWKGPYCT
EPICLPGCDEQHGFCDKPGECKCRVGWQGRYCDECIRYPGCLHGTCQQPWQCNCQEGWGGLFCNQDLNYCTHHKPCKNGA
TCTNTGQGSYTCSCRPGYTGATCELGIDECDPSPCKNGGSCTDLENSYSCTCPPGFYGKICELSAMTCADGPCFNGGRCS
DSPDGGYSCRCPVGYSGFNCEKKIDYCSSSPCSNGAKCVDLGDAYLCRCQAGFSGRHCDDNVDDCASSPCANGGTCRDGV
NDFSCTCPPGYTGRNCSAPVSRCEHAPCHNGATCHERGHRYVCECARGYGGPNCQFLLPELPPGPAVVDLTEKLEGQGGP
FPWVAVCAGVILVLMLLLGCAAVVVCVRLRLQKHRPPADPCRGETETMNNLANCQREKDISVSIIGATQIKNTNKKADFH
GDHSADKNGFKARYPAVDYNLVQDLKGDDTAVRDAHSKRDTKCQPQGSSGEEKGTPTTLRGGEASERKRPDSGCSTSKDT
KYQSVYVISEEKDECVIATEV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>685</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..685</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>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAAASRSASGWALLLLVALWQQRAAGSGVFQLQLQEFINERGVLASGRPCEPGCRTFFRVCL
KHFQAVVSPGPCTFGTVSTPVLGTNSFAVRDDSSGGGRNPLQLPFNFTWPGTFSLIIEAWHAPGDDLRPEALPPDALISK
IAIQGSLAVGQNWLLDEQTSTLTRLRYSYRVICSDNYYGDNCSRLCKKRNDHFGHYVCQPDGNLSCLPGWTGEYCQQPIC
LSGCHEQNGYCSKPAECLCRPGWQGRLCNECIPHNGCRHGTCSTPWQCTCDEGWGGLFCDQDLNYCTHHSPCKNGATCSN
SGQRSYTCTCRPGYTGVDCELELSECDSNPCRNGGSCKDQEDGYHCLCPPGYYGLHCEHSTLSCADSPCFNGGSCRERNQ
GANYACECPPNFTGSNCEKKVDRCTSNPCANGGQCLNRGPSRMCRCRPGFTGTYCELHVSDCARNPCAHGGTCHDLENGL
MCTCPAGFSGRRCEVRTSIDACASSPCFNRATCYTDLSTDTFVCNCPYGFVGSRCEFPVGLPPSFPWVAVSLGVGLAVLL
VLLGMVAVAVRQLRLRRPDDGSREAMNNLSDFQKDNLIPAAQLKNTNQKKELEVDCGLDKSNCGKQQNHTLDYNLAPGPL
GRGTMPGKFPHSDKSLGEKAPLRLHSEKPECRISAICSPRDSMYQSVCLISEERNECVIATEV</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>507</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..507</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>His-hDLL3(ECD)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..507</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>METDTLLLWVLLLWVPGSTGHHHHHHHHHHGGGGGSGGGGSAGVFELQIHSFGPGPGPGAPR
SPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETW
REELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPC
APLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGG
SCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGL
CLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAH
FSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>727</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..727</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Fc-hDLL3(ECD)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..727</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>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>METDTLLLWVLLLWVPGSTGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPG
LSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVA
GRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPE
HGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGL
RCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPR
CEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFP
VHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>514</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..514</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q11">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hDLL3(ECD)-strep twin</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..514</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>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGL
SEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAG
RRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEH
GFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLR
CEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRC
EHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPV
HPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLWSHPQFEKGGGSGGGSGGSAWSHPQFEK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>514</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..514</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q13">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>cynoDLL3(ECD)-strep twin</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..514</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>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARGPCRLFFRVCLKPGL
SEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPEAPAPDLPLPNGLLQVPFRDAWPGTFSLIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVTR
RRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCELPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPPVCRAGCSLEH
GFCEQPGECRCLEGWTGPLCMVPVSTSSCLGLRGPSSTTTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECTCPRGFYGLR
CEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRC
EHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRNCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPV
HPDGVSALPAAPPGLRPGDPQRYLWSHPQFEKGGGSGGGSGGSAWSHPQFEK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="11">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>514</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..514</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mouDLL3(ECD)-strep twin</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..514</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>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>METDTLLLWVLLLWVPGSTGAGVFELQIHSFGPGPGLGTPRSPCNARGPCRLFFRVCLKPGV
SQEATESLCALGAALSTSVPVYTEHPGESAAALPLPDGLVRVPFRDAWPGTFSLVIETWREQLGEHAGGPAWNLLARVVG
RRRLAAGGPWARDVQRTGTWELHFSYRARCEPPAVGAACARLCRSRSAPSRCGPGLRPCTPFPDECEAPSVCRPGCSPEH
GYCEEPDECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLNSRVPGPASTGCLLPGPGPCDGNPCANGGSCSETSGSFECACPRGFYGLR
CEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGEDPDSAYVCHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCQNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRC
EHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGSRRCSCALGFGGRDCRERADPCASRPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGVRCEFAV
RPDGADAVPAAPRGLRQADPQRFLWSHPQFEKGGGSGGGSGGSAWSHPQFEK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q17">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mAb6</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q18">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGIINPYSGVTIYNH
KFKGKATLTVDKSSNTAYMELNSLTSEDSAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="13">
   <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="q19">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mAb6</INSDQualifier_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="q20">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHASQGISGNMGWLQQKPGKSFKGLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGADYSLTISSLESEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mAb98</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPEKGLEWVAYISSGGYTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARGDYDDIFYTMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <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="q23">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>mAb98</INSDQualifier_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="q24">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASRDITKFLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYSLTISNLDQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLDIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q25">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>mAb110</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</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>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKTSGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGIINPYNGGTSYTQ
KFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSTVYFCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <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="q27">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>mAb110</INSDQualifier_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="q28">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCKASENVGIFVSWYQQKPKQSPKLLIYGASNRYTGVPDRF
TGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYYCGQSHSYPLTFGTGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>mAb30</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</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>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLQQFGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGIINPYNGDTSYNQ
KFRGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGTGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q31">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>mAb30</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCKASENVGYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFT
GSGSATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQSYSYPLTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb6 mAb110 mAb30 HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q501">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYYMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q502">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb6 HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q503">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IINPYSGVTIYNHKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q504">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mAb6 HCDR3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q505">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QDSLLDYAMDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q506">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mAb6 LCDR1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q507">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>HASQGISGNMG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="24">
   <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="q508">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mAb6 LCDR2</INSDQualifier_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="q509">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>HGANLED</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="25">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q510">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mAb6 LCDR3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q511">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>VQYAQFPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q512">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb98 HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q513">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYGIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q514">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb98 HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q515">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YISSGGYTIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q516">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb98 HCDR3</INSDQualifier_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="q517">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GDYDDIFYTMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q518">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb98 LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q519">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASRDITKFLN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <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="q520">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>mAb98 LCDR2</INSDQualifier_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="q521">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YTSRLHS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q522">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb98 LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q523">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQGNTLPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q524">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb110 HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q525">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>IINPYNGGTSYTQKFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <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="q526">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb110 HCDR3</INSDQualifier_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="q527">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HFYDSSYLTYSTMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q528">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb110 LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q529">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASENVGIFVS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <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="q530">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb110 mAb30 LCDR2</INSDQualifier_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="q531">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GASNRYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q532">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb110 LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q533">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GQSHSYPLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q534">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>mAb30 HCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q535">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>IINPYNGDTSYNQKFRG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <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="q536">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb30 HCDR3</INSDQualifier_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="q537">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YHYGPHLEGYFDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q538">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>mAb30 LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q539">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KASENVGYVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q540">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>mAb30 LCDR3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q541">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GQSYSYPLT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="41">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q542">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q543">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q544">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>hu6 VH1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q545">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="44">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q546">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6 VH2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q547">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRVTLTVDKSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q548">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6 VH3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q549">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWIGIINPYSGVTIYNH
KFKGRATLTVDKSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q550">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6 VH4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q551">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGKRLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRVTLTVDKSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q552">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6 VH5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q553">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFVLSVDKSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="48">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q554">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6 VH6</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q555">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFVLSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q556">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6 VH7</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q557">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGYTFTDYYMNWVRQASGKGLEWVGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFTLSVDKSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
```

```
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q558">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VH8</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q559">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q560">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VH9</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q561">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q562">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VH10</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q563">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDYYMNWVRQASGKGLEWVGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q564">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VH11</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q565">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVKQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFVLSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="54">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q566">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6VH12</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q567">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="55">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q568">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6VH13</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q569">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVKQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="56">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q570">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6VH14</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q571">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTTYNH
KFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q572">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VH15</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q573">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGSTIYNH
KFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <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="q574">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6 VL1</INSDQualifier_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="q575">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <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="q576">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6 VL2</INSDQualifier_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="q577">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <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="q578">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6 VL3</INSDQualifier_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="q579">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKSFKGLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="61">
   <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="q580">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6 VL4</INSDQualifier_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="q581">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <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="q582">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6VL5</INSDQualifier_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="q583">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWFQQKPGKAPKSLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="63">
   <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="q584">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6VL6</INSDQualifier_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="q585">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEEGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <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="q586">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL7</INSDQualifier_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="q587">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLESGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <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="q588">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL8</INSDQualifier_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="q589">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEEGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQYPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <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="q590">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL9</INSDQualifier_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="q591">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGRNLEEGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQYPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <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="q592">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL10</INSDQualifier_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="q593">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPRGLIYHGANLEEGIPARF
SGSGSGADYTLTISRLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <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="q594">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL11</INSDQualifier_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="q595">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCHASQGISGNMGWYQQKPGQAPRLLIYHGANLEEGIPARF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q596">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu6VH14 HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q597">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>INPYSGVTTYNHKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q598">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu6VH15 HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q599">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>INPYSGSTIYNHKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
 <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="q600">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL6/VL8/VL10 LCDR2</INSDQualifier_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="q601">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>HGANLEE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
 <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="q602">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu6VL7 LCDR2</INSDQualifier_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="q603">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>HGANLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
 <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="q604">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu6VL9 LCDR2</INSDQualifier_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="q605">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>HGRNLEE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q606">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu6VL8/VL9 LCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q607">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VQYAQYPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
 <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="q608">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu98VL1</INSDQualifier_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="q609">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <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..104</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q610">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu98VL2</INSDQualifier_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="q978">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <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="q979">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu98VL3</INSDQualifier_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="q980">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q981">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu98VH1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q982">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYISSGGYTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYDDIFYTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="79">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q983">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu98VH2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q984">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYISSGGYTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDIFYTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="80">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q985">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu98VH3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q986">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGGYTIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDIFYTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="81">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q987">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu98VH4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q988">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYISSGGYTSYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDIFYTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q989">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu98VH5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q990">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGGYTSYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDIFYTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="83">
   <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="q991">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu98VH2/VH3/VH4/VH5 HCDR3</INSDQualifier_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="q992">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GDYEDIFYTMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q993">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu98VH3/VH5 HCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q994">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYGMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q995">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu98VH4/VH5 HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q996">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YISSGGYTSYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="86">
  <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="q997">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VL1</INSDQualifier_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="q998">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNRYTGVPDRF
SGSGSATDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="87">
  <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="q999">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu110VL2</INSDQualifier_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="q1000">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNRYTGVPDRF
SGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="88">
   <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="q1001">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu110VL3</INSDQualifier_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="q1002">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="89">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1003">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu110VH1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1004">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWMGIINPYNGGTSYTQ
KFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence
>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="90">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1005">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu110VH2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1006">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYNGGTSYTQ
KFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence
>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="91">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1007">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu110VH3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1008">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYQGGTSYTQ
KFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence
>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="92">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1009">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu110VH4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1010">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYSGGTSYTQ
KFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1011">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VH5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1012">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYTGGTSYTQ
KFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1013">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VH6</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1014">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYNVGTSYTQ
KFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1015">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VH7</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1016">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWMGIINPYNGGTSYTQ
KFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1017">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VH3 HCDR2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1018">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>IINPYQGGTSYTQKFKG</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1019">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu110VH4 HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1020">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IINPYSGGTSYTQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1021">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu110VH5 HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1022">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IINPYTGGTSYTQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1023">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu110VH6 HCDR2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1024">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>IINPYNVGTSYTQKFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1025">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu30VL1</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1026">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1027">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VL2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1028">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFS
GSGSATDFTLTISSLQAEDVAVYHCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="102">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1029">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu30VL3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1030">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFS
GSGSATDFTLTISSLQAEDVAVYHCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1031">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VL4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1032">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVGYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1033">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VL5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1034">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVGYVSWYQQKPGKSPKLLIYGASNRYTGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQSYSYPLTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1035">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VH1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1036">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYNGDTSYNQ
KFRGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1037">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VH2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1038">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYNGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
```

```
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1039">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VH3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1040">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYQGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1041">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VH4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1042">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYSGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1043">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VH5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1044">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYTGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1045">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VH6</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1046">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYNVDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="111">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1047">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu30VH7</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1048">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLQQSGPVVVKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYNGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="112">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1049">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu30VH8</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1050">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQFGAVVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYTGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="113">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1051">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu30VH9</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1052">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWIGIINPYTGDTSYNQ
KFRGRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1053">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VH10</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1054">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQSHGQSLEWMGIINPYTGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1055">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VH11</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1056">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQFGAVVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYTGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSSSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1057">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VH12</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1058">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEWMGIINPYNGDTSYNQ
KFRGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1059">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu30VH3, HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1060">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IINPYQGDTSYNQKFRG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1061">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu30VH4, HCDR2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1062">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>IINPYSGDTSYNQKFRG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="119">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1063">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu30VH5/VH8/VH9/VH10/VH11
HCDR2</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1064">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>IINPYTGDTSYNQKFRG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1065">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu30VH6, HCDR2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1066">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IINPYNVDTSYNQKFRG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1067">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Hu6     hu6L4H12</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1068">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1069">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Hu6     hu6L4H12</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1070">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="123">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1071">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Hu98     hu98L3H4</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1072">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYISSGGYTSYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDIFYTMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="124">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1073">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Hu98     hu98L3H4</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1074">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1075">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Hu110     hu110L2H3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1076">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYQGGTSYTQ
KFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1077">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Hu110     hu110L2H3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1078">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNRYTGVPDRF
SGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="127">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1079">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Hu30     hu30L1H5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1080">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYTGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="128">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1081">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Hu30     hu30L1H5</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1082">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="129">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1083">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>S107E I2C HCDR1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1084">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KYAMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
 <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="q1085">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S107E I2C HCDR2</INSDQualifier_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="q1086">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIRSKYNNYATYYADSVKD</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="131">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1087">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S107E HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1088">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HGNFGNEYISYWAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1089">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S107E I2C LCDR1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1090">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSSTGAVTSGNYPN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="133">
 <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="q1091">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>S107E I2C LCDR2</INSDQualifier_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="q1092">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GTKFLAP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="134">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1093">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>S107E I2C LCDR3</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1094">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>VLWYSNRWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="135">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1095">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>I2C HCDR3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1096">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HGNFGNSYISYWAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1097">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S107E-VH</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1098">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="137">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1099">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>S107E IC2-VL</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1100">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="138">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1101">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>I2C-VH</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1102">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="139">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>249</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..249</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1103">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>S107E-scFv</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..249</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1104">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT
VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP
```

```
EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>249</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..249</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1105">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>I2C-scFv</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..249</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1106">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT
VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP
EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="141">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1107">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>IgG1(CH1)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1108">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="142">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>105</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..105</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1109">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>h</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..105</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1110">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="143">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1111">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>IgG1Fc knob</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1112">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="144">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1113">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>IgG1Fc hole</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1114">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="145">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>222</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..222</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1115">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Fc knob</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..222</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1116">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="146">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>222</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..222</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1117">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Fc hole</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..222</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1118">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSC
AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="147">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1119">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Linker1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1120">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="148">
 <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="q1121">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linker2</INSDQualifier_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="q1122">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
 <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="q1123">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linke3</INSDQualifier_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="q1124">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="151">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1125">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Linke5</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1126">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1127">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hu6VL-G4S-Obscurin</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1128">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGN
PFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="153">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1129">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VH-G4S-Titin-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1130">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDISIDE
GKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRS
IDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="154">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1131">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>S107EVH-CH1-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1132">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDS
eq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="155">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1133">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CD3VL-h</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1134">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF
YPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="156">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1135">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>I2CVH-CH1-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1136">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="157">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1137">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL-h</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1138">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="158">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1139">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VH-CH1-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1140">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNH
KFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLDYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="159">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>481</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..481</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1141">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>S107E_scFv-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..481</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1142">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT
VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP
EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="160">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>481</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..481</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1143">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>I2C_scFv-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..481</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1144">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT
VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP
EDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="161">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1145">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL-S107EVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1146">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNE
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="162">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>461</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1147">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD3VL-hu6VH-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1148">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGEVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKA
SGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTIYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLD
YAMDYWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCA
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="163">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1149">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL-I2CVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1150">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEDGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNS
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="164">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1151">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu98VL-G4S-Obscurin</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1152">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGN
PFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="165">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1153">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu98VH-G4S-Titin-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1154">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYISSGGYTSYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDIFYTMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDISID
EGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIR
SIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="166">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1155">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu98VL-h</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1156">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="167">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1157">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu98VH-CH1-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1158">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYISSGGYTSYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDIFYTMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="168">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1159">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu98VL-S107EVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1160">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNE
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="169">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>462</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..462</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1161">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD3VL-hu98VH-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..462</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1162">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA
SGFTFSDYGIHWVRQAPGKGLEWVAYISSGGYTSYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYEDI
FYTMDYWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSC
AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="170">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1163">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu98VL-I2CVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1164">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDITKFLNWYQQKPGGAVKLLIYYTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNS
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="171">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1165">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VL-G4S-Obscurin</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1166">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNRYTGVPDRF
SGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGN
PFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="172">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1167">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VH-G4S-Titin-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1168">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYQGGTSYTQ
KFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDI
SIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNI
HIRSIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="173">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1169">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VL-h</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1170">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNRYTGVPDRF
SGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="174">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1171">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VH-CH1-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1172">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYQGGTSYTQ
KFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSSYLTYSTMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="175">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1173">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VL-S107EVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1174">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNRYTGVPDRF
SGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNE
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="176">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>465</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1175">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD3VL-hu110VH-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..465</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1176">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKT
SGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYQGGTSYTQKFKGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHFYDSS
YLTYSTMDYWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS
LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="177">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1177">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu110VL-I2CVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1178">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVMTQSPKSLAVSLGERATINCKASENVGIFVSWYQQKPGQSPKLLIYGASNRYTGVPDRF
SGSGSATDFTLTISSLQAEDVADYYCGQSHSYPLTFGQGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNS
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="178">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>208</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..208</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1179">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VL-G4S-Obscurin</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..208</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1180">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNP
FPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequ
ence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="179">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1181">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu30VH-G4S-Titin-hole</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1182">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYTGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDISI
DEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHI
RSIDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="180">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1183">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VL-h</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1184">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="181">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1185">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VH-CH1-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1186">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYTGDTSYNQ
KFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPHLEGYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="182">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>462</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..462</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1187">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VL-S107EVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..462</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1188">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT
FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNEY
ISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="183">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1189">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD3VL-hu30VH-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1190">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGEVRLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA
SGYTFTDYYMNWVRQAPGQSLEWMGIINPYTGDTSYNQKFRGRVTLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYHYGPH
LEGYFDVWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLS
CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="184">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>462</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..462</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1191">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu30VL-I2CVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..462</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1192">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASENVGYVSWYQQKPGQPPKLLIYGASNRYTGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCGQSYSYPLTFGQGTKLEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT
FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY
ISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="185">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1193">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL (D56E) -S107EVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1194">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEEGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNE
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="186">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1195">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6VL(D56S) -S107EVH-knob</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1196">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLESGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNE
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="187">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1197">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL8 -S107EVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1198">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEEGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQYPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNE
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="188">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>461</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1199">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CD3VL-hu6VH14-hole</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1200">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGEVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKA
SGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGVTTYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLD
YAMDYWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCA
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="189">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>461</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1201">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CD3VL-hu6VH15-hole</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1202">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGEVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKA
SGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGIINPYSGSTIYNHKFKGRFALSVDKSSNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARQDSLLD
YAMDYWGQGTTVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCA
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="190">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1203">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL9-S107EVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1204">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGRNLEEGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQYPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNE
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="191">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1205">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL10-S107EVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1206">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPRGLIYHGANLEEGIPARF
SGSGSGADYTLTISRLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNE
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="192">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1207">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.0 192</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1208">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVACAFTGEPTPEVTWSCGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="193">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1209">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.1 193</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1210">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="194">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1211">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.2 194</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1212">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIEALPSDISIDEGKCLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="195">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1213">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.3 195</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1214">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVASCFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="196">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1215">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.4 196</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1216">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIEALPSDISIDEGKVLCVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="197">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1217">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.5 197</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1218">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KAGIRGIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENT
DDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="198">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1219">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.6 198</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1220">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KAGIRGIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVACAFTGEPTPEVTWSCGGRKIHSQEQGRFHIENT
DDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="199">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1221">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.7 199</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1222">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="200">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1223">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.8 200</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1224">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIKDVQRQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="201">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1225">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.9 201</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1226">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIWPKIECLPIDLSIDEGKVLMVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIMDVQKQDGGLYTLSLGMEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="202">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1227">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.10 202</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1228">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTT
LIIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="203">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1229">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.11 203</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1230">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTSGKKISSEEGGRFHIESTEDLTT
LIIMDVQKQDGGVYTLSLGNDLGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="204">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1231">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.12 204</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1232">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSEEGGRFHIESTEDLTT
LIIMDVQKQDGGVYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="205">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1233">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.13 205</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1234">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIESTEDLTT
LIIMDVQKQDGGVYTLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="206">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1235">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.14 206</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1236">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIESTEDLTT
LIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="207">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1237">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>T.15 207</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1238">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KAGIRGIPPKIECLPSDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIEST
EDLTTLIISDVQKQDGGLYSLSLGNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="208">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q1239">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>T.16 208</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q1240">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTT
LTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="209">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1241">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.17 209</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1242">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPIDISIDEGKCLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTT
LTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="210">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1243">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>T.18 210</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1244">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASCFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTT
LTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="211">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1245">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>0.0 211</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1246">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="212">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1247">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OL.0 212</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1248">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPCFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGVYVCRARNAAGEAYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="213">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1249">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.1 213</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1250">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="214">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1251">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.2 214</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1252">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGCPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="215">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1253">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.3 215</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1254">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTCPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="216">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1255">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.4 216</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1256">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="217">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1257">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.5 217</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1258">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGCPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="218">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1259">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.6 218</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1260">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTCPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLT
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="219">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1261">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.7 219</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1262">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="220">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1263">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.8 220</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1264">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLH
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="221">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1265">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.9 221</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1266">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="222">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1267">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.10 222</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1268">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLH
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="223">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1269">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.11 223</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1270">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLTILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="224">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1271">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.12 224</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1272">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="225">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1273">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.13 225</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1274">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFKTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="226">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1275">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.14 226</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1276">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFRTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLKILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="227">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1277">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.15 227</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1278">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFRTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLHILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="228">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1279">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.16 228</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1280">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSCQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGD
LYRLTILDLALGDSGQYVCRARNAIGEAFAAVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="229">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1281">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OL.1 229</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1282">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGCYVCRARNAAGEAYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="230">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1283">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OL.2 230</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1284">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGVYVCRARNAACEAYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="231">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1285">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OL.3 231</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1286">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKCVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGVYVCRARNAAGECYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="232">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1287">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OL.4 232</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1288">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGCYVSRARNAAGEAYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="233">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1289">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OL.5 233</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1290">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGVYVSRARNAACEAYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="234">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1291">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OL.6 234</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1292">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGSPPEFLRFPRPVRVVSGAEAELKSVVLGEPPPVVVWEKGGQQLAASERLSFPADGAEHGL
LLTAALPTDAGVYVSRARNAAGECYAAAAVTVLEPP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="235">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1293">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.17 235</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1294">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKSYTVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="236">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1295">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.18 236</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1296">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SEAPRFLTRPLAFVVSEGKDATLSSQIVGDPPPEVTWEKDQQPITAGARFRLAQDGDVYRLE
ILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="237">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q1297">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>0.19 237</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q1298">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLAFVVSVGKLAMLSSQIVGNPTPQVSWEKDQQPVAAGARFRLLQDGDLYRLK
ILDLALGDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="238">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1299">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.20 238</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1300">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDKQPVTAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="239">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1301">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.21 239</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1302">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLAFVVSVGKDATLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVTAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLTLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVGAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="240">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1303">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>0.22 240</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1304">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPLSYVVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVTAGARFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVGAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="241">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>102</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1305">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.23 241</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..102</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1306">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DQPQFSGAPRFLTRPLSYVVSVGKDASLSSQIVGNPTPQVSWEKDQLPVTAGARFRLAQDGD
LYRLKILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACVGLEVGAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="242">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1307">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.24 242</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1308">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKAFVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAIGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="243">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1309">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.25 243</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1310">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="244">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1311">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.26 244</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1312">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="245">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1313">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.27 245</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1314">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="246">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1315">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.28 246</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1316">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="247">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1317">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.29 247</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1318">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="248">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1319">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.30 248</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1320">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="249">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q1321">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.31 249</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1322">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQCDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="250">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1323">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>0.32 250</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1324">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGCPRFLTRPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQCDAEA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="251">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q1325">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>0.33 251</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1326">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGAPRFLTCPKASVVSVGKDATLSSQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
ILDCQLSDSGQYVSRARNAHGEAFACLGLQCDAEA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="252">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>982</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..982</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1327">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>AMG-757</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..982</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1328">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYNPS
LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPG
TLSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
QQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY
NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS
GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAL
TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="253">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>705</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..705</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1329">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>BI-764532  1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..705</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1330">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRASQGISNYLVWFQQKPGKAPKRLIYAVSSLYSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHDSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSEGK
SSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYVHWVRQAPGQGLEWMVI
INPGGGTTSYAQKFLGRVTMTRDTSTNTVYMELKSLRSEDTAVYYCARGEAVTGNYFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="254">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>707</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..707</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1331">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>BI-764532  2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..707</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1332">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQLPRGLIGGTNKRAPWVPA
RFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF
YPGAVKVAWKADGSPVNTGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAECSGGGGSEG
KSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVA
RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSAASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSL
SLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="255">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1339">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1340">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASTKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="256">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1341">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1342">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RTVAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="257">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1343">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH2-L</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1344">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="258">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1345">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL2-L</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1346">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="259">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1347">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hu6VL (D56E) -I2CVH-knob</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1348">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLEEGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNS
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="260">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1349">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hu6VL (D56S) -I2CVH-knob</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q1350">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQGISGNMGWLQQKPGKAPKGLIYHGANLESGVPSRF
SGSGSGADYTLTISSLQPEDFADYYCVQYAQFPYTFGGGTKVEIKGGGSGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNS
YISYWAYWGQGTLVTVSSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLW
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其包含至少一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和至少一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，

該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 DLL3-VH 和輕鏈可變區 DLL3-VL，

該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊包含重鏈可變區 CD3-VH 和輕鏈可變區 CD3-VL；其中，

i) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71、24、72 或 73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 或 74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

ii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 或 84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 或 27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 或 28 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96、32、97、98 或 99 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ

ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iv) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119、37、117、118 或 120 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；

較佳地，

i) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺

基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

ii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的

胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iv) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的

胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；

更佳地，

該抗原結合分子在 25°C 條件下以小於 4×10^{-9}M 的 KD 結合人 DLL3，該 KD 是藉由表面電漿共振法測量的。

【請求項2】 如請求項 1 所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其中，

i) 該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：131 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3；或

ii)該 CD3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：129 的胺基酸序列的 CD3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：130 的胺基酸序列的 CD3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：135 的胺基酸序列的 CD3-HCDR3；和該 CD3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：132 的胺基酸序列的 CD3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：133 的胺基酸序列的 CD3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：134 的胺基酸序列的 CD3-LCDR3。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其中，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54、12、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、55、56 或 57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63、13、58、59、60、61、62、64、65、66、67 或 68 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81、14、78、79、80 或 82 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77、15、75 或 76 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91、16、89、90、92、93、94 或 95 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87、17、86 或 88 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109、18、105、106、107、108、110、111、112、113、114、115 或 116 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100、19、101、102、103 或 104 的胺基酸序列；

較佳地，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：64 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其中，

i) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

ii) 該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其中，

該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；或

該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；

較佳地，

該 Titin 鏈包含選自由 SEQ ID NO：192 至 SEQ ID NO：210 組成的組的胺基酸序列，

該 Obscurin 鏈包含選自由 SEQ ID NO：211 至 SEQ ID NO：251 組成的組的胺基酸序列；

更佳地，

該 Titin 鏈包含 SEQ ID NO：208 的胺基酸序列，和該 Obscurin 鏈包含 SEQ ID NO：246 的胺基酸序列。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其包含 Fc 區，該 Fc 區較佳為人 IgG Fc 區，進一步佳為人 IgG1 Fc 區；

更佳地，該 Fc 區包含一個或多個能夠減少 Fc 區與 Fcγ 受體結合的胺基酸取代；

最佳地，該 Fc 區是人 IgG1 Fc 區，並且在 234 和 235 位置的胺基酸為 A，編號依據為 EU 索引。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其包含 Fc 區，該 Fc 區包含能夠相互締合的第一亞基 Fc1 和第二亞基 Fc2，該 Fc1 和 Fc2 各自獨立地具有一個或多個減少 Fc 區同源二聚化的胺基酸取代；

較佳地，該 Fc1 具有根據杵臼技術的凸起結構，和該 Fc2 具有根據杵臼技術的孔結構；

更佳地，該 Fc1 在 366 位置的胺基酸為 W；並且該 Fc2 在 366 位置的胺基酸為 S，在 368 位置的胺基酸為 A，和在 407 位置的胺基酸為 V，編號依據為 EU 索引；

最佳地，該 Fc1 包含 SEQ ID NO：143 的胺基酸序列；和該 Fc2 包含 SEQ ID NO：144 的胺基酸序列；或該 Fc1 包含 SEQ ID NO：145 的胺基酸序列；和該 Fc2 包含 SEQ ID NO：146 的胺基酸序列。

【請求項8】 如請求項 7 所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其中，該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；和該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是 Fab；或

該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊是 Fab，和該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是經替換的 Fab，其包含能夠形成二聚體的 Titin 鏈和 Obscurin 鏈；

較佳地，

該特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子包含一條具有式(a)所示結構的第一鏈、一條具有式(b)所示結構的第二鏈、一條具有式(c)所示結構的第三鏈和一條具有式(d)所示結構的第四鏈，

式(a) [DLL3-VH]-[連接子 1]-[Titin 鏈]-[Fc2]，

式(b) [DLL3-VL]-[連接子 2]-[Obscurin 鏈]，

式(c) [CD3-VH]-[CH1]-[Fc1]，

式(d) [CD3-VL]-[CL]，

其中，該連接子 1 和連接子 2 是相同或不同的肽連接子；或該連接子 1 和/或連接子 2 不存在；

式(a)、(b)、(c)和(d)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；

該 Titin 鏈和該 Obscurin 鏈是可互換的；

該 Fc1 和該 Fc2 是可互換的；

更佳地，該特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子具有：

一條包含 SEQ ID NO：171 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：172 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：171 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：172 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：156 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：152 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：153 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：152 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：153 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：156 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：164 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：165 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：164 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：165 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：156 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：178 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：179 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：154 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：178 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：179 的胺基酸序列的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：156 的胺基酸序列的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：155 的胺基酸序列的第四鏈。

【請求項9】 如請求項 7 所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其中，該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，該特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊是 Fab；該特異性結合 CD3 的抗原結合模塊是 scFv；

較佳地，

該特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子包含一條具有式(e)所示結構的第一鏈、一條具有式(f)所示結構的第二鏈和一條具有式(g)所示結構的第三鏈，

式(e) [DLL3-VL]-[CL]，

式(f) [DLL3-VH]-[CH1]-[Fc2]，

式(g) [CD3-VH]-[連接子 3]-[CD3-VL]- [連接子 4]-[Fc1]，

其中，該連接子 3 和連接子 4 是相同或不同的肽連接子；

式(e)、(f)和(g)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；

該 Fc1 和該 Fc2 是可互換的；

更佳地，該特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子具有：

一條包含 SEQ ID NO：173 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：174 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的第三鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：173 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：174 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第三鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：157 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：158 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第三鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：157 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：158 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的第三鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：166 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：167 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第三鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：166 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：167 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的第三鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：180 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：181 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：159 的胺基酸序列的第三鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：180 的胺基酸序列的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：181 的胺基酸序列的第二鏈和一條包含 SEQ ID NO：160 的胺基酸序列的第三鏈。

【請求項10】 如請求項 7 所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，其中，該抗原結合分子包含一個特異性結合 DLL3 的抗原結合模塊和一個特異性結合 CD3 的抗原結合模塊，

該特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子包含一條具有式(h)所示結構的第一鏈和一條具有式(i)所示結構的第二鏈，

式(h) [DLL3-VL]-[連接子 5]- [CD3-VH]- [連接子 6]- [Fc1]，

式(i) [CD3-VL]- [連接子 7]- [DLL3-VH]- [連接子 8]-[Fc2]，

其中，該連接子 5、連接子 6、連接子 7 和連接子 8 是相同或不同的肽連接子；

式(h)和(i)所示的結構是從 N 端至 C 端排列的；

該 Fc1 和該 Fc2 是可互換的；

較佳地，其中，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：64 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列；並且該 CD3-VH 包含 SEQ ID NO：136 或 138 的胺基酸序列，和該 CD3-VL 包含 SEQ ID NO：137 的胺基酸序列；

更佳地，該特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子具有：

一條包含 SEQ ID NO：185 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：161 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：163 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：259 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：260 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：168 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：169 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：170 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：169 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：175 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：176 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：177 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：176 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：182 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：183 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：184 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：183 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：186 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：162 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：187 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：188 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：187 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：189 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：190 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：188 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：190 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：189 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：191 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：188 的胺基酸序列的第二鏈；或

一條包含 SEQ ID NO：191 的胺基酸序列的第一鏈和一條包含 SEQ ID NO：189 的胺基酸序列的第二鏈。

【請求項11】 一種抗 DLL3 抗體，其能夠特異性結合 DLL3，該抗 DLL3 抗體包含重鏈可變區 DLL3-VH 和輕鏈可變區 DLL3-VL，其中，

i) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：24 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：

23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21、69 或 70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2 和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

ii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 或 84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 或 27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 或 28 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96、32、97、98 或 99 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iv) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119、37、117、118 或 120 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；

較佳地，

i) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：72 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：73 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：74 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：69 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的

胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：70 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：71 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

ii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺

基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：84 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：85 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：83 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iii) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：96 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；或

iv) 該 DLL3-VH 具有：包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR1，包含 SEQ ID NO：119 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR2，和包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列的 DLL3-HCDR3；和該 DLL3-VL 具有：包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR1，包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR2，和包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列的 DLL3-LCDR3；

更佳地，

該抗 DLL3 抗體在 25°C 條件下以小於 4×10^{-9}M 的 KD 結合人 DLL3，該 KD 是藉由表面電漿共振法測量的。

【請求項12】 如請求項 11 所述的抗 DLL3 抗體，其中，該抗 DLL3 抗體包含重鏈可變區 DLL3-VH 和輕鏈可變區 DLL3-VL，其中，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、55、56 或 57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63、64、65、66 或 67 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 或 57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：58、59、60、61、62、63、64、65、66、67 或 68 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81、78、79、80 或 82 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77、75 或 76 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91、89、90、92、93、94 或 95 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87、86 或 88 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109、105、106、107、108、110、111、112、113、114、115 或 116 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100、101、102、103 或 104 的胺基酸序列；

較佳地，

i) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：63 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：64 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：65 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：66 的胺基酸序列；或

該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：67 的胺基酸序列；或

ii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：81 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：77 的胺基酸序列；或

iii) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：91 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：87 的胺基酸序列；或

iv) 該 DLL3-VH 包含 SEQ ID NO：109 的胺基酸序列，和該 DLL3-VL 包含 SEQ ID NO：100 的胺基酸序列。

【請求項13】 如請求項 11 或 12 所述的抗 DLL3 抗體，其中，該抗 DLL3 抗體是抗體片段；較佳地，該抗體片段為 Fab、Fab'、F(ab')2、Fd、Fv、scFv、dsFv 或 dAb。

【請求項14】 如請求項 11 至 13 中任一項所述的抗 DLL3 抗體，其包含重鏈恆定區和輕鏈恆定區；較佳地，該重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，和/或該輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列。

【請求項15】 如請求項 14 所述的抗 DLL3 抗體，其包含重鏈和輕鏈，其中，

該重鏈包含與 SEQ ID NO：121 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：122 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：123 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：124 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：125 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：126 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列；或

該重鏈包含與 SEQ ID NO：127 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈包含與 SEQ ID NO：128 具有至少 85%序列同一性的胺基酸序列；

較佳地，

該重鏈包含 SEQ ID NO：121 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：122 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：123 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：124 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：125 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：126 的胺基酸序列；或

該重鏈包含 SEQ ID NO：127 的胺基酸序列，和該輕鏈包含 SEQ ID NO：128 的胺基酸序列。

【請求項16】 一種醫藥組成物，其含有：

治療有效量的如請求項 1 至 10 中任一項所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，或如請求項 11 至 15 中任一項所述的抗 DLL3 抗體，以及一種或更多種藥學上可接受的載體、稀釋劑、緩衝劑或賦形劑。

【請求項17】 一種分離的核酸，其編碼如請求項 1 至 10 中任一項所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子，或如請求項 11 至 15 中任一項所述的抗 DLL3 抗體。

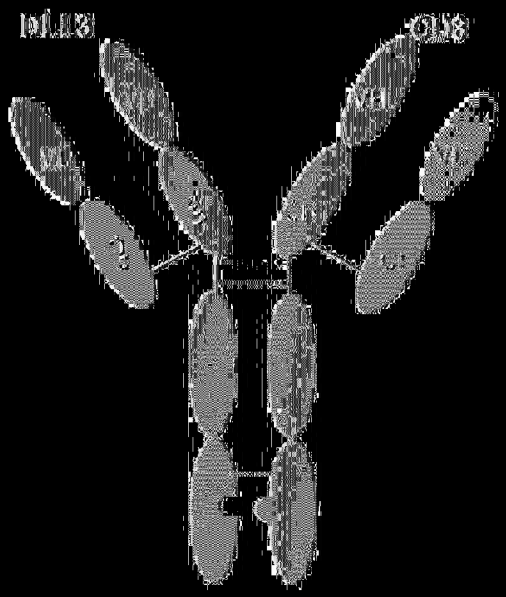
【請求項18】 一種宿主細胞，其包含如如請求項 17 所述的分離的核酸。

【請求項19】 一種如請求項 1 至 10 中任一項所述的特異性結合 DLL3 和 CD3 的抗原結合分子或如請求項 11 至 15 中任一項所述的抗 DLL3 抗體或如請求項 16 所述的醫藥組成物在製備用於治療腫瘤或癌症的藥物中的用途；較佳地，其中該腫瘤或癌症選自：

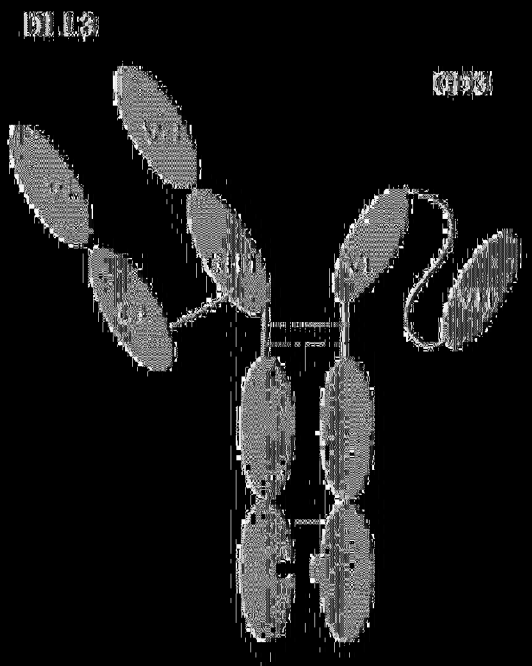
頭和頸鱗狀細胞癌、頭和頸癌、腦癌、神經膠質瘤、多形性成膠質細胞瘤、神經母細胞瘤、中樞神經系統癌、神經內分泌腫瘤、咽喉癌、咽鱗癌、口腔鱗癌、鼻咽癌、食管癌、甲狀腺癌、惡性胸膜間皮瘤、肺癌、乳腺癌、肝癌、肝膽癌、胰腺癌、胃癌、胃腸道癌、腸癌、結腸癌、結腸直腸癌、腎癌、透明細胞腎細胞癌、卵巢癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、皮膚癌、黑色素瘤、大細胞肺癌、三陰性乳腺癌、淋巴瘤和小細胞肺癌；

更佳地，其中該腫瘤或癌症是表達 DLL3 的腫瘤或癌症。

【発明の名称】

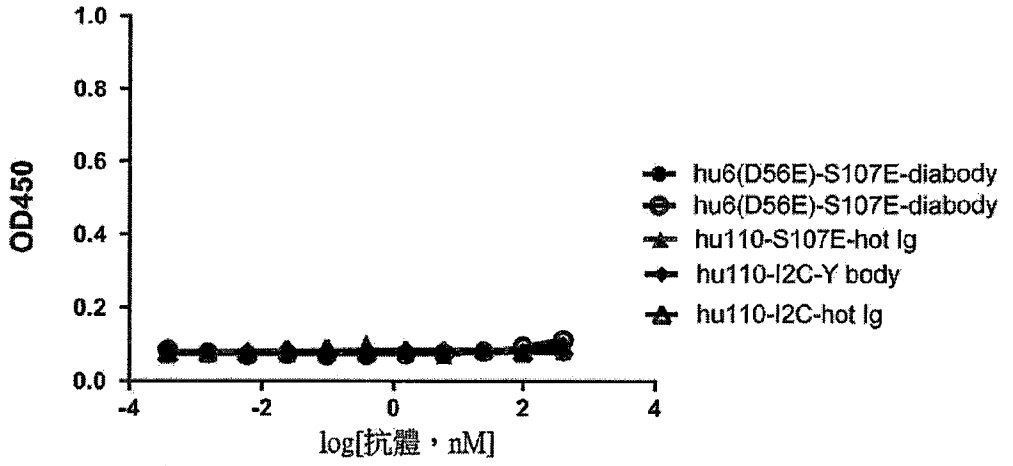


【図1A】

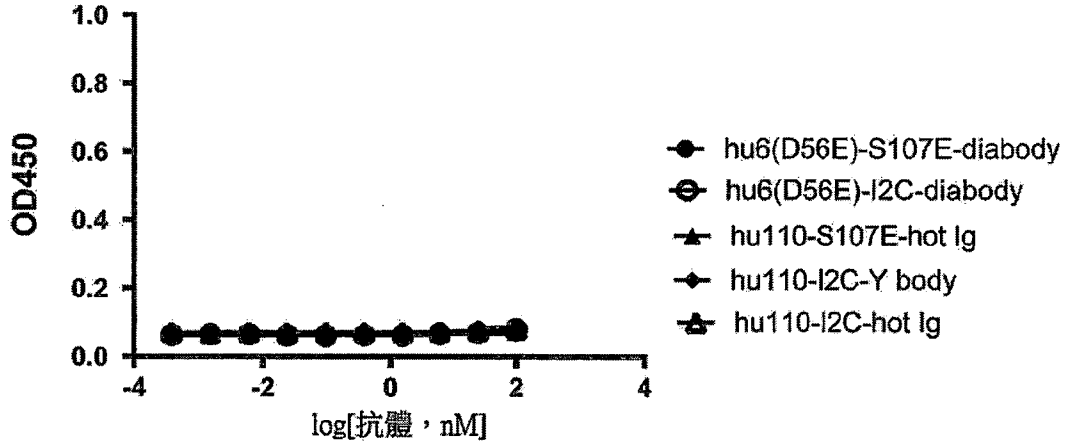


【図1B】

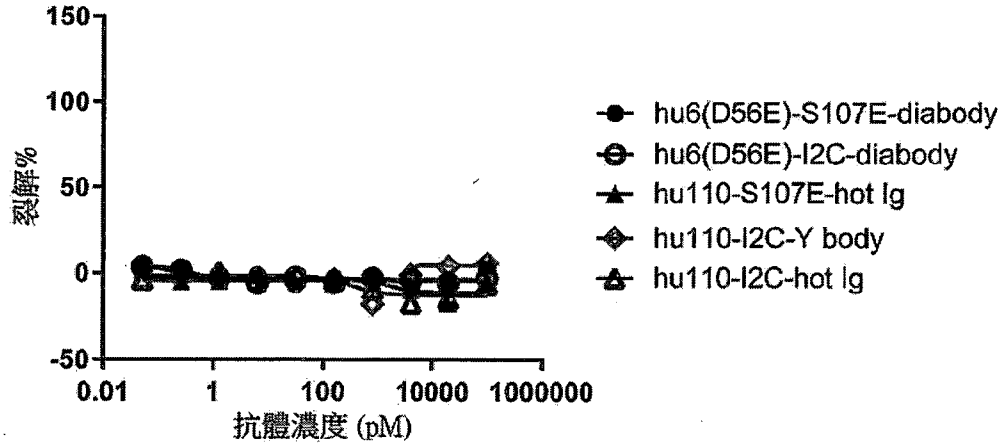



1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
OD450
-4
-2
0
2
4
log[抗體，nM]
hu6(D56E)-S107E-diabody
hu6(D56E)-S107E-diabody
hu110-S107E-hot Ig
hu110-I2C-Y body
hu110-I2C-hot Ig

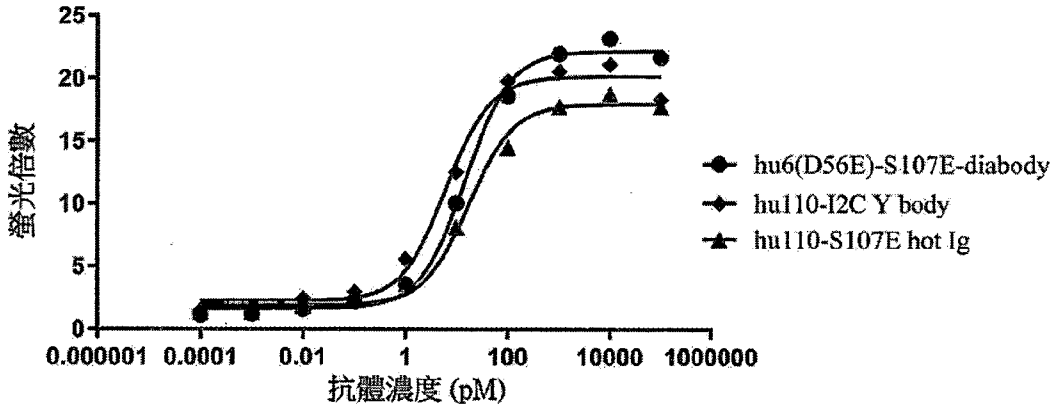
【圖2A】


1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
OD450
-4
-2
0
2
4
log[抗體，nM]
hu6(D56E)-S107E-diabody
hu6(D56E)-I2C-diabody
hu110-S107E-hot Ig
hu110-I2C-Y body
hu110-I2C-hot Ig

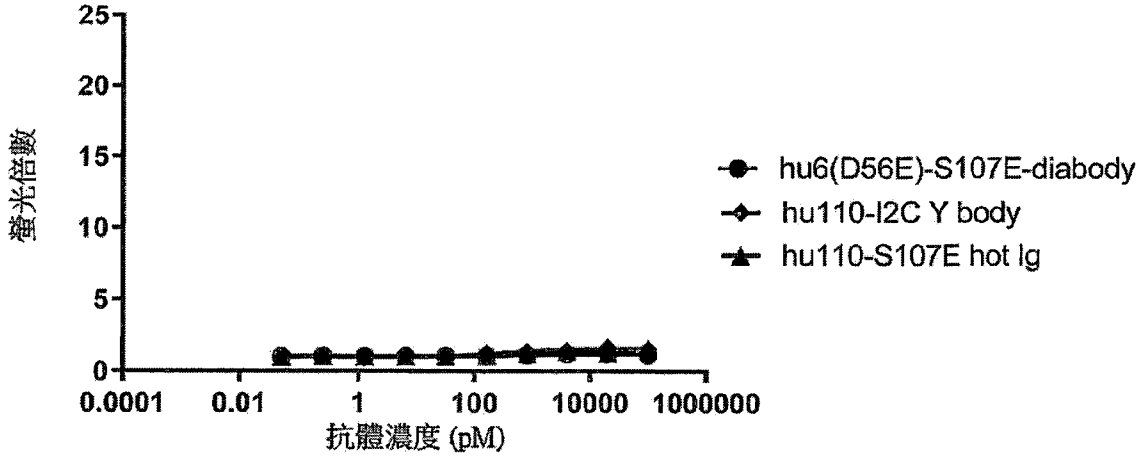
【圖2B】


150
100
50
0
-50
裂解%
0.01
1
100
10000
1000000
抗體濃度 (pM)
hu6(D56E)-S107E-diabody
hu6(D56E)-I2C-diabody
hu110-S107E-hot Ig
hu110-I2C-Y body
hu110-I2C-hot Ig

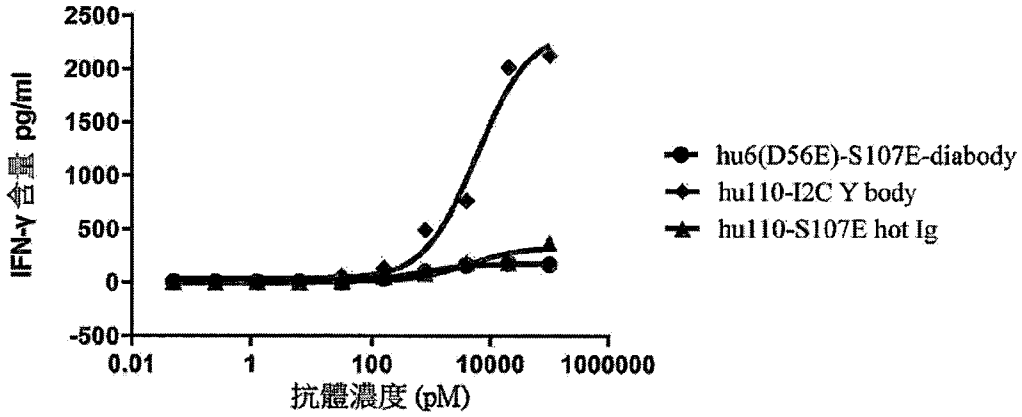
【圖3】


25
20
15
10
5
0
螢光倍數
0.000001
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
抗體濃度 (pM)
hu6(D56E)-S107E-diabody
hu110-I2C Y body
hu110-S107E hot Ig

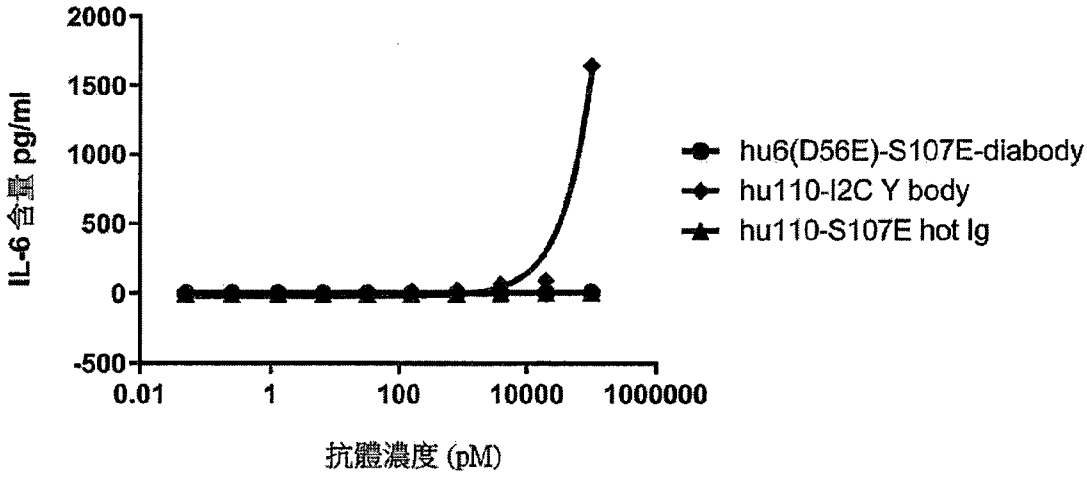
【圖4A】


螢光倍數
25
20
15
10
5
0
0.0001
0.01
1
100
10000
1000000
抗體濃度 (pM)
hu6(D56E)-S107E-diabody
hu110-I2C Y body
hu110-S107E hot Ig

【圖4B】


IFN-γ 含量 pg/ml
2500
2000
1500
1000
500
0
-500
0.01
1
100
10000
1000000
抗體濃度 (pM)
hu6(D56E)-S107E-diabody
hu110-I2C Y body
hu110-S107E hot Ig

【圖5A】


2000
1500
1000
500
0
-500
IL-6 含量 pg/ml
0.01
1
100
10000
1000000
抗體濃度 (pM)
hu6(D56E)-S107E-diabody
hu110-I2C Y body
hu110-S107E hot Ig

【圖5B】